



# PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

[www.patientandcvr.com](http://www.patientandcvr.com)

Anno XIV - N. 4, Dicembre 2022

ISSN 2039-8360

01

**Le sane vecchie abitudini**

02

**Lo studio ACCURAPRESS del Gruppo di studio dei Giovani ricercatori della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa: la scarsa aderenza dei pazienti alle norme per una corretta automisurazione domiciliare**

## APPROFONDIMENTO SUI CALCIO-ANTAGONISTI

03

**I calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione: focus su Barnidipina**

04

**I calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione: focus su Amlodipina**



Le sane vecchie abitudini <i>Claudio Borghi</i>	5
Lo studio ACCURAPRESS del Gruppo di studio dei Giovani ricercatori della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa: la scarsa aderenza dei pazienti alle norme per una corretta automisurazione domiciliare <i>a cura della Redazione</i>	8
I calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione: focus su Barnidipina <i>Giorgia Cecchini, Giovambattista Desideri</i>	14
I calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione: focus su Amlodipina <i>Francesca Galli, Annachiara Zampieri, Silvia Zambaldo, Giorgia Cecchini</i>	25

### Editore

MEDIABOUT S.r.l.  
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano  
Tel. 02 83547230  
E-mail: [info@mediabout.it](mailto:info@mediabout.it)  
[www.mediabout.it](http://www.mediabout.it)

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

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

### Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

### Redazione scientifica

MEDIABOUT S.r.l.

### Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

### Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

### Stampa

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

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

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

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

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

Copyright ©2022 MEDIABOUT S.r.l.

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



# Le sane vecchie abitudini

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Una delle abitudini più diffuse nel mondo è quella di gustarsi un buon caffè al mattino appena svegli o durante la nostra giornata. Ciascuno di noi ricorda il piacere della interazione tra il sapore di una tazzina di caffè e quella spinta energica che riceviamo dal suo contenuto e che accompagna le attività della nostra giornata. Tuttavia, nonostante questo plebiscito di popolarità generalizzata, il consumo di caffè è stato sempre oggetto di acerrimi dibattiti tra i sostenitori delle sue proprietà taumaturgiche ed i detrattori che sostenevano in modo deciso, ma generico che "il caffè fa male". Tutto ciò ha creato una sorta di "buridanismo" interiore per cui spesso alla attrazione verso una tazzina di caffè ha coinciso un comportamento auto-repressivo nel nome di una logica salutistica che non ha mai trovato sostegno nella letteratura scientifica degna di tale nome. Tuttavia il problema resta aperta nella mente della opinione pubblica che ancora si strugge per sapere la risposta al quesito cruciale: il caffè fa male e soprattutto, fa male al cuore? La risposta è decisamente no ed anzi le evidenze si muovono esattamente in senso contrario anche se la loro conoscenza da parte dell'esercito di potenziali consumatori resta assai limitata ed insicura. Per rendere più solita ed attuale la opinione nei confronti del dilemma tra caffè e salute in generale e cardiovascolare e sulla base di una ampia letteratura di rilevante qualità, possiamo cercare di rispondere ad alcune semplici domande con evidenti implicazioni pratiche per la nostra vita. *Prima domanda:* Il caffè può causare ipertensione? La risposta è no, la abitudine ad assumere caffè non assume il rischio relativo di misurare ipertensione per ogni aumento di una tazza/die. *Seconda domanda:* Il caffè peggiora il controllo della pressione? La risposta più attendibile è ancora no, ed una ampia metanalisi finalizzata a questa tematica dimostra come nella peggiore delle ipotesi il caffè determini un aumento medio della pressione di circa 1 mmHg in gran parte dovuto alla presenza di caffeina che rappresenta la componente del caffè

con potenziali effetti vascolari anche se adattativi con la assunzione cronica e fortemente influenzati dalla genetica individuale del metabolismo della caffeina. *Terza domanda:* Il caffè altera il battito ed il ritmo cardiaco? La risposta è indubabilmente no e la incidenza di aritmie cardiache di tipo ipercinetico, inclusa la fibrillazione atriale, non risulta influenzato dal consumo della magica bevanda. Al *quarto posto* tra i quesiti c'è l'aspetto più dibattuto e temuto: Il caffè aumenta il rischio di malattie cardiovascolari? Come sempre la risposta è negativa e sono disponibili una valanga di informazioni che sostengono proprio il contrario, ossia che i bevitori di caffè hanno una minore probabilità di soffrire di malattie cardiovascolari con un gradiente di protezione che incrementa progressivamente passando da 0 a 5 e oltre tazzine al dì. L'italianissimo gruppo GISSI ha inoltre dimostrato come questo paradigma sia confermato anche nella popolazione con pregresso infarto miocardico mentre un paio di ampi studi americani condotti su svariate centinaia di migliaia di soggetti seguiti per due decenni ha confermato lo stesso risultato in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause. La qualità e la quantità delle informazioni a direzione preventiva favorevole ha determinato un deciso cambio di rotta nella letteratura scientifica che oggi tende a suggerire la assunzione di caffè tre le misure di "healthy lifestyle". Sull'onda innovativa della letteratura si è assistito ad un adeguamento delle linee guida cardiovascolari su entrambe le sponde dell'Oceano Atlantico ed in particolare le linee guide relative all'ambito della ipertensione arteriosa, diabete e prevenzione cardiovascolare suggeriscono gli effetti preventivi della assunzione di caffè. La *quinta domanda* che affligge i consumatori di caffè è la seguente: Il caffè aumenta il rischio di malattie non-cardiovascolari? Per l'ennesima volta la risposta è no e l'effetto appare di nuovo opposto con una costellazione di condizioni cliniche la cui incidenza e prognosi risulta migliorata dalla assunzione cronica di caffè. Tutto ciò è stata ri-

assunto in maniera efficace in una revisione sul tema pubblicata pochi anni fa sul *New England Journal of Medicine* (1) che dimostra come la assunzione abituale di caffè alle dosi indicate in precedenza (4-5 tazzine/die) determini effetti favorevoli non solo a livello cardiovascolare ma anche epatico, metabolico, cerebrale, polmonare, renale e endocrino (figura 1).

Il tutto in conseguenza del fatto che accanto alla caffeina si accumulano nel caffè molte altre sostanze ad azione prevalentemente antiossidante il cui impatto è prevalente rispetto alla caffeina in termini di salute generale. Questo spiega perché i dati favorevoli su rapporto tra assunzione di caffè e sopravvivenza siano

confermati anche dopo la assunzione di caffè decaffeinato che rappresenta pertanto una valida alternativa nei soggetti ipersensibili a tale sostanza. Davanti a questa lista interminabile di effetti favorevoli della assunzione di caffè, una *ulteriore domanda* sorge spontanea: Il caffè genera effetti indesiderati? Questa volta la risposta è affermativa e gli effetti indesiderati sono caratteristici dei soggetti ipersensibili alla caffeina e sono rappresentati da insonnia, disturbi gastrici e talora un lieve cardiopalmo dopo la assunzione. Questi piccoli inconvenienti possono essere prevenuti assumendo caffè decaffeinato e privilegiando il ricorso a caffè espresso che rappresenta una sorta di equilibrio

### Effetti dell'assunzione di caffeina sulla salute a seconda degli organi

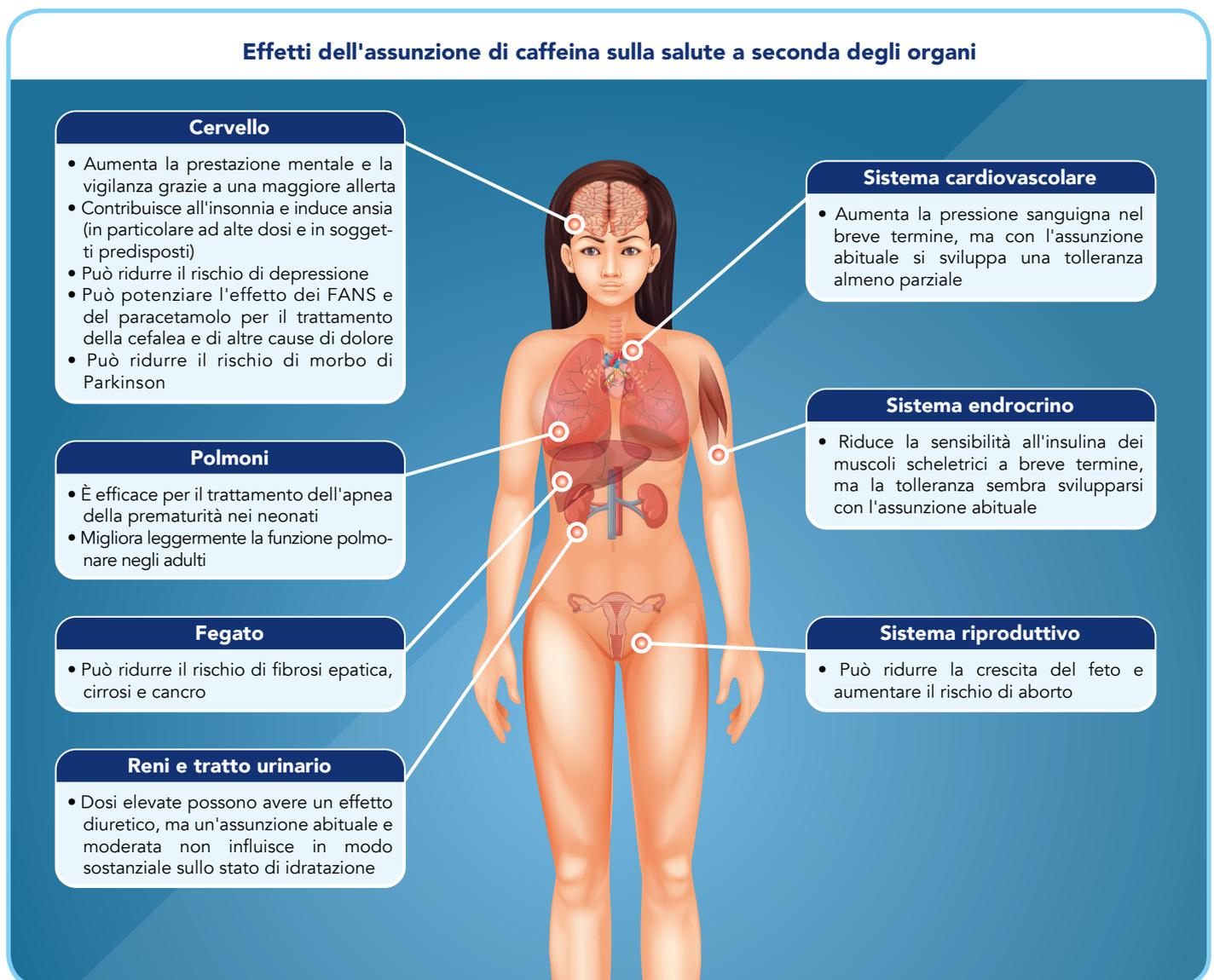


Figura 1

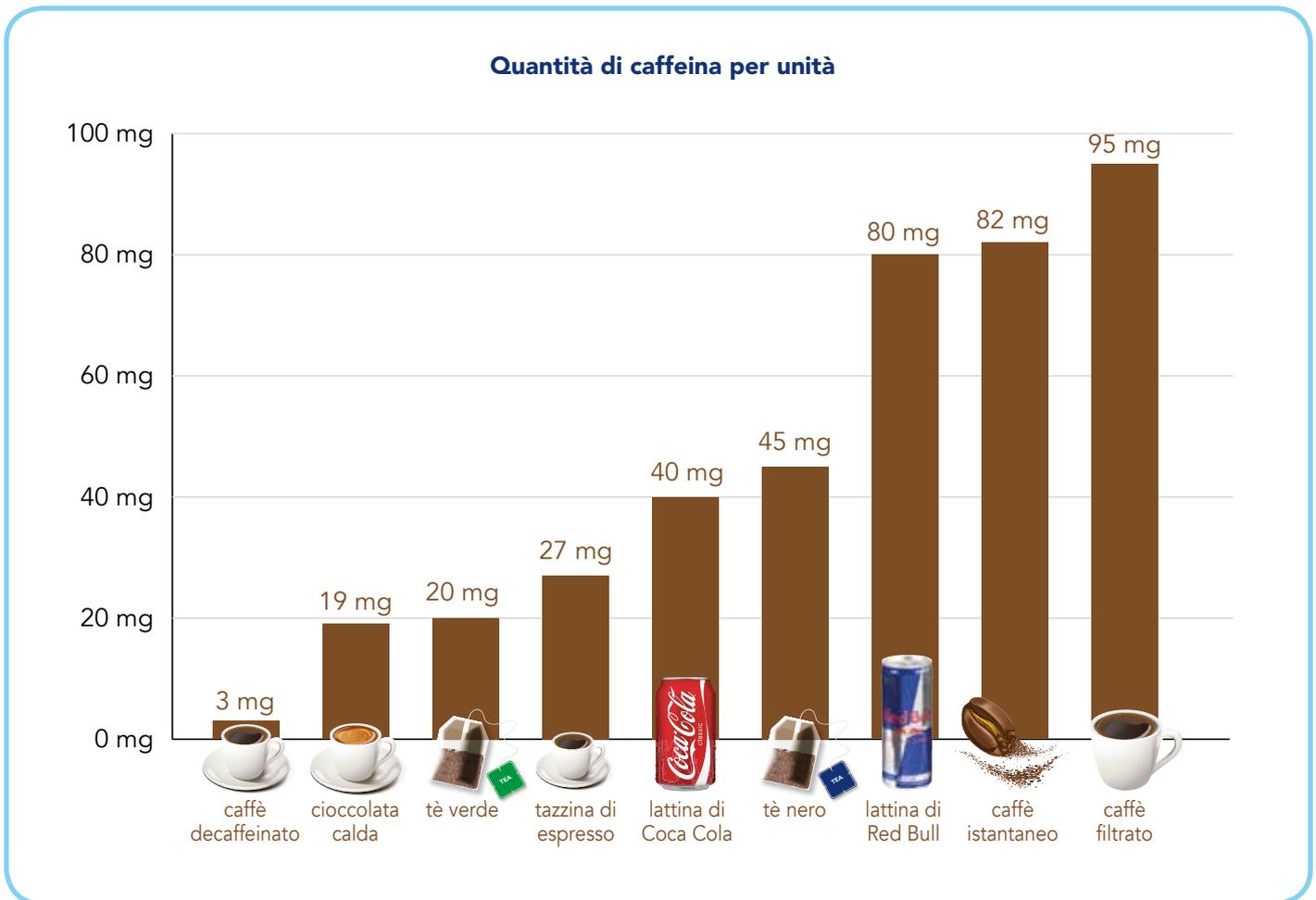


Figura 2

ideale tra il contenuto di caffeina (che comunque ha innegabili vantaggi sullo stato di veglia, attenzione e reattività psichica in ragione della sua natura xantinica) e di sostanze antiossidanti (Figura 2).

Quindi, per concludere, *l'ultima domanda*: a chi fa male il caffè? Il caffè paradossalmente fa male a chi non lo beve, non solo perché non si può avvalere degli effetti protettivi di tale sostanza, ma perché la cessazione brusca della sua assunzione può generare una sindrome da astinenza caratterizzata da cefalea vasomotoria, sonnolenza ed astenia che è molto comune soprattutto nelle giornate non lavorative anche se raramente identificata come tale.

Quindi, ricordando che molta della tradizione alimentare nel mondo, ma soprattutto nel bacino del Mediterraneo è legata alla abitudine ad assumere caffè e che nella stessa area il parametro longevità è una

caratteristica molto diffusa rispetto al mondo nord-europeo ed anglosassone, dobbiamo concludere che forse una parte non trascurabile del nostro privilegio esistenziale possa essere dovuta a questa abitudine, tanto comune da passare inosservata nella nostra vita, ma, probabilmente, tanto rilevante da condizionare la qualità della vita stessa.

#### Bibliografia

- van Dam, R. M., Hu, F. B., & Willett, W. C. (2020). Coffee, Caffeine, and Health. *New England Journal of Medicine*, 383(4), 369–378. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1816604>

# Lo studio ACCURAPRESS del Gruppo di studio dei Giovani ricercatori della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa: la scarsa aderenza dei pazienti alle norme per una corretta automisurazione domiciliare

a cura della Redazione

Commento a: Mancusi, C., Bisogni, V., Maloberti, A., Manzi, M. V., Visco, V., Biolcati, M., Giani, V., Spannella, F., Monticone, S., Saladini, F., Rivasi, G., Turrin, G., Pucci, G., Pengo, M., Bertacchini, F., Ferri, C., Grassi, G., & Muiesan, M. L. (2022). Accuracy of home blood pressure measurement: the ACCURAPRESS study—a proposal of Young Investigator Group of the Italian Hypertension Society (Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa). *Blood Pressure*, 31(1), 297–304. <https://doi.org/10.1080/08037051.2022.2137461>

Nonostante le raccomandazioni da seguire per una corretta automisurazione domiciliare della pressione arteriosa siano poche e di facile implementazione, l'aderenza alle stesse da parte dei pazienti con ipertensione arteriosa è ad oggi considerevolmente bassa.

È ormai innegabile l'importanza fondamentale di un controllo ottimale della pressione arteriosa. In particolare modo, l'automisurazione domiciliare si rivela cruciale nei casi di nuova diagnosi e nella popolazione più anziana (1-3). Persino le più recenti linee guida europee ESC/ESH (4) e americane (5) per la gestione dell'ipertensione arteriosa raccomandano fortemente la cosiddetta misurazione *out-of-office*, in considerazione di vantaggi quali ad esempio l'assenza dell'"effetto del camice bianco" e la possibile ipertensione mascherata. L'automisurazione domiciliare è una delle due principali misurazioni *out-of-office*, accanto alla misurazione ambulatoriale nelle 24 ore. Tuttavia, quest'ultima, nonostante sia considerata il *gold standard* della misurazione della pressione arteriosa, non è disponibile ovunque e soprattutto è decisamente più costosa rispetto

all'automisurazione domiciliare. Al giorno d'oggi, l'ampia disponibilità di strumenti validati e dal costo contenuto, invece, fanno dell'automisurazione domiciliare un metodo accessibile e accurato di enorme supporto alla diagnosi di ipertensione arteriosa. Per poter beneficiare a pieno di questa tecnica, sia in termini di efficacia che di riproducibilità, il paziente deve seguire una rigorosa procedura (e.g. la corretta posizione a sedere, il rilassamento pre-misurazione, etc.), così come raccomandato dalle linee guida (4-6).

## Lo studio ACCURAPRESS

Per la prima volta uno studio multicentrico, oggetto del presente commento, ha valutato l'aderenza dei pazienti italiani con ipertensione arteriosa alle attuali raccomandazioni per l'automisurazione domiciliare (4-6).

Il Gruppo di studio dei Giovani ricercatori della Società Italiana dell'Iperensione Arteriosa (SIIA; [sii.it](http://sii.it)), un gruppo di lavoro multidisciplinare che promuove la ricerca scientifica tra giovani ricercatori nell'ambito della prevenzione, diagnosi e cura dell'ipertensione arteriosa, ha sviluppato una survey che ha poi distribuito presso vari Centri Iperensione Arteriosa italiani certificati SIIA (Figura 1). In queste sedi, nell'arco di circa due anni e mezzo (maggio 2019 - dicembre 2021), sono stati reclutati 643 pazienti (età media 64 anni  $\pm$  12; 46% donne) che hanno risposto alla survey durante una visita di controllo. Subito dopo, ai pazienti è stata misurata la pressione arteriosa ambulatoriale, sempre secondo le correnti raccomandazioni (4-6) – misurazione effettuata da seduti, dopo 5 minuti di riposo, 3 volte a 2 minuti di distanza l'una dall'altra, e la media effettuata considerando solo le ultime 2 misurazioni –,

mentre i valori di pressione domiciliare sono stati auto-riportati dai pazienti.

La survey era composta da 9 domande che indagavano specificamente i seguenti elementi: 1. quanti minuti di riposo venivano osservati dai pazienti prima dell'automisurazione, 2. se la effettuavano da distesi o da seduti e 3. in che specifica posizione di gambe e braccia, 4. se si muovevano durante l'automisurazione, 5. come applicavano il misuratore, 6. quante automisurazioni effettuavano ogni volta e 7. quanto spesso nel tempo, 8. in che momento della giornata e in quali condizioni di salute la effettuavano. Sulla base delle risposte, assegnando 1 punto a ogni risposta corretta, è stato calcolato un punteggio totale di buona conoscenza sulla corretta automisurazione domiciliare (range da 0 a 9 punti). La survey era accompagnata da domande di natura demografica, da domande circa lo strumento utilizzato per l'automisurazione e dalla

valutazione della presenza di placca carotidea e ipertrofia ventricolare sinistra.

I risultati hanno mostrato innanzitutto che sia la pressione arteriosa sistolica che diastolica ambulatoriale erano significativamente più alte di quella domiciliare autoriportata ( $p < 0,0001$ ), in linea con i dati della letteratura. Il 71% dei pazienti ha riferito di aver ricevuto informazioni da parte del clinico di riferimento su come effettuare correttamente l'automisurazione domiciliare, senza differenze di genere tra chi aveva ricevuto e chi non aveva ricevuto queste istruzioni. Inoltre, i 3/4 dei pazienti hanno riferito di utilizzare uno sfigmomanometro automatico da braccio, mentre i restanti pazienti hanno riportato di usare uno sfigmomanometro manuale aneroido (16%), uno sfigmomanometro automatico da polso (7%) e uno sfigmomanometro a mercurio (2%) (sebbene l'utilizzo di quest'ultimo non sia più consentito in Italia da ben 14 anni).

Per quanto riguarda la preparazione prima dell'automisurazione e le modalità di svolgimento della stessa, i risultati sono stati scoraggianti. Solo il 13% dei pazienti ha dichiarato di osservare correttamente 5 minuti di riposo prima di effettuare l'automisurazione, mentre la

### Distribuzione del numero (n) dei pazienti reclutati attraverso i Centri Iperensione Arteriosa SIIA tra nord, centro e sud coinvolti nello studio ACCURAPRESS

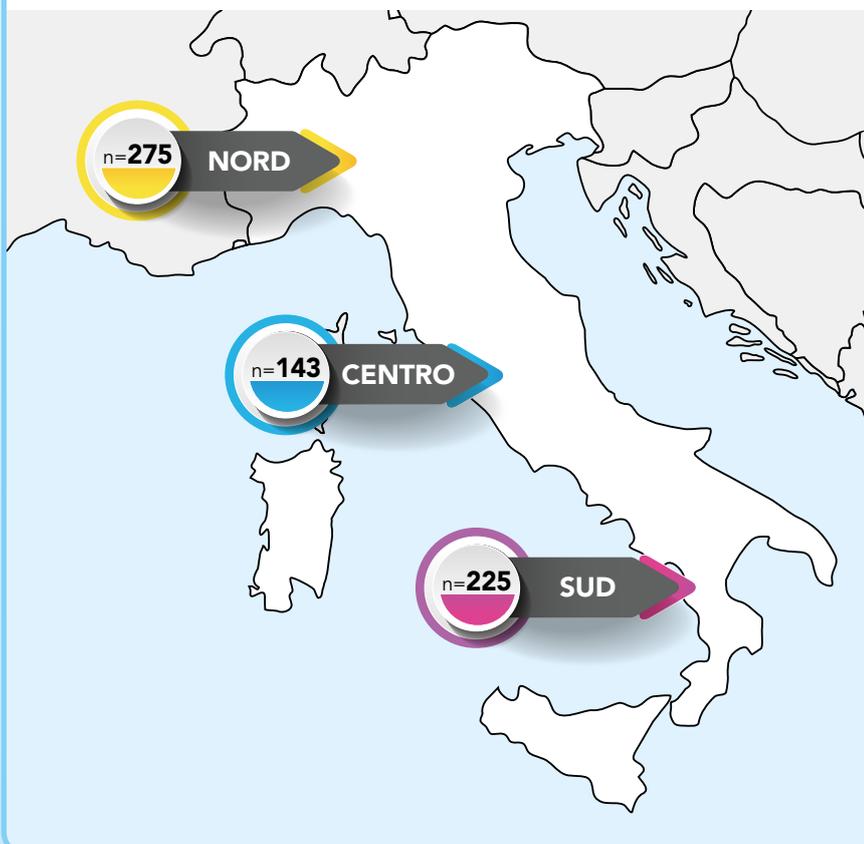


Figura 1

maggior parte dei pazienti aspettava solo 1 minuto. Solo il 26% dei pazienti intervistati ha dichiarato di assumere la posizione corretta per l'automisurazione, e movimenti quali camminare o parlare venivano evitati durante la stessa da poco più della metà dei pazienti.

Quasi nessuno rimuoveva i vestiti prima della misurazione (2%) e poco più della metà (55%) evitava bevande eccitanti (tè, caffè) e cibo subito prima dell'automisurazione. Solo il 16% dei pazienti ha dichiarato di automisurare la pressione in presenza di sintomi, solo il 25% la misurava correttamente 2 volte a un intervallo di 1 minuto di distanza e solo il 41% la misurava 2 volte a settimana. I risultati possono essere apprezzati graficamente nella Figura 2.

Per quanto riguarda il punteggio totale di buona conoscenza sulla corretta automisurazione domiciliare, in media i pazienti hanno ottenuto  $4 \pm 2$  (su un totale di 9). In generale, un punteggio maggiore – indicativo di una migliore conoscenza delle norme da seguire per una corretta automisurazione domiciliare – era associato a una più giovane età, bassa pressione sistolica sia *in-office* che domiciliare, minore dislipidemia, minore danno renale e vascolare legato all'ipertensione arteriosa e maggiore prevalenza di valori ben controllati di pressione arteriosa *in-office*. Infine, solo la presenza di placca carotidea ma non l'ipertrofia ventricolare sinistra si associava a un punteggio minore di buona conoscenza, indipendentemente da altri fattori.

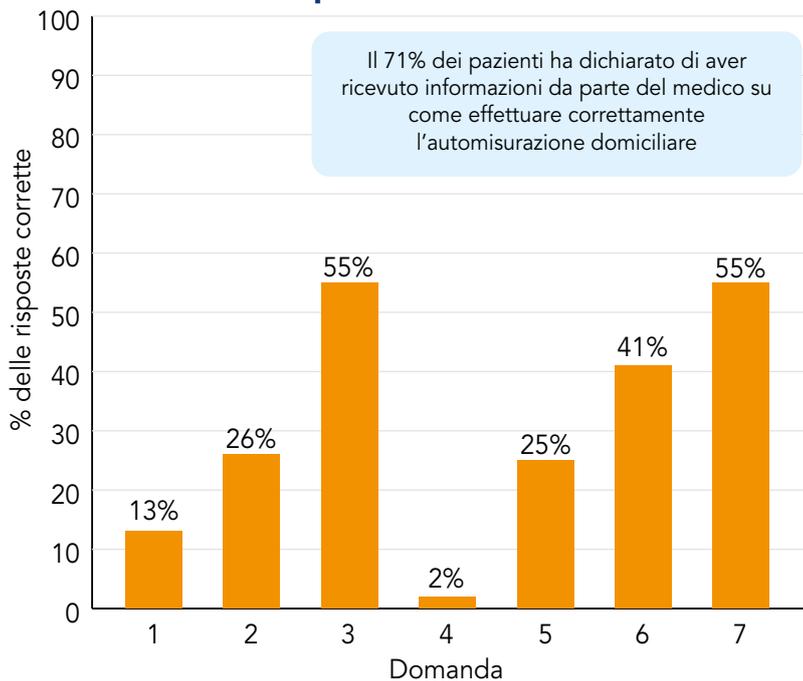
Per quanto riguarda il punteggio totale di buona conoscenza sulla corretta automisurazione domiciliare, in media i pazienti hanno ottenuto  $4 \pm 2$  (su un totale di 9). In generale, un punteggio maggiore – indicativo di una migliore conoscenza delle norme da seguire per una corretta automisurazione domiciliare – era associato a una più giovane età, bassa pressione sistolica sia *in-office* che domiciliare, minore dislipidemia, minore danno renale e vascolare legato all'ipertensione arteriosa e maggiore prevalenza di valori ben controllati di pressione arteriosa *in-office*. Infine, solo la presenza di placca carotidea ma non l'ipertrofia ventricolare sinistra si associava a un punteggio minore di buona conoscenza, indipendentemente da altri fattori.

### Discussione

È ormai assodato che l'automisurazione domiciliare costituisca una valida e altrettanto importante alternativa alla misurazione ambulatoriale (1-3). In particolare, la facile reperibilità degli strumenti di automisurazione e il loro basso costo permettono di ottenere informazioni sullo stato della pressione arteriosa in modo efficace, soprattutto in fase di cure primarie, laddove la disponibilità di strumenti adeguati allo scopo sia carente. L'unico caveat nell'impiego dell'automisurazione domiciliare consiste nello svolgere la stessa correttamente, secondo poche e semplici ma altrettanto rigorose raccomandazioni (4-6).

Lo studio in oggetto mostra come, no-

### Percentuale (%) di risposte corrette alle domande principali della survey relative all'implementazione dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa



#### Domande principali della survey - Risposta corretta

1. Quanti minuti di riposo osserva prima di misurare la pressione arteriosa?  
*5 minuti*
2. In quale posizione misura la pressione arteriosa?  
*Seduto con la schiena appoggiata allo schienale e con un supporto per il braccio*
3. Quando si misura la pressione arteriosa:  
*Non ci si muove e non si parla*
4. Quando si misura la pressione arteriosa:  
*Bisogna togliere l'indumento prima di effettuare la misurazione*
5. Quante misurazioni della pressione arteriosa si effettuano?  
*2 o più misurazioni con un intervallo di 1-2 minuti*
6. Con quale frequenza misura la sua pressione arteriosa a casa?  
*1-2 volte alla settimana*
7. Quando si misura la pressione arteriosa a casa:  
*Bisogna eseguire la misurazione della pressione arteriosa lontano da pasti/tè/caffè/fumo di sigaretta*

Figura 2

nostante la maggior parte dei pazienti abbia riferito di aver ricevuto informazioni da parte del clinico di riferimento su come effettuare correttamente l'automisurazione domiciliare, una fetta importante del campione (un paziente su tre) non ha invece effettuato l'automisurazione domiciliare sulla base di conoscenze adeguate. Più della metà dei pazienti intervistati attraverso la survey ha mostrato di non conoscere adeguatamente le tempistiche e le modalità di svolgimento dell'automisurazione. Nello specifico, quasi il 90% dei pazienti non osservava i necessari 5 minuti di riposo prima dell'automisurazione, oltre due pazienti su tre non assumevano la posizione corretta e poco più della metà evitava di muoversi o parlare durante la misurazione. I risultati erano altrettanto scoraggianti se si guarda al numero di misurazioni nell'arco del tempo da effettuare per il calcolo dei valori medi, tutt'altro che ottimali. Gli errori commessi dai pazienti possono indurre a un

ritardo o errore nella nuova diagnosi di ipertensione arteriosa o a un controllo subottimale della malattia laddove già diagnosticata, oltre che conseguenze gravi quali il danno d'organo (7); si pensi al risultato del presente studio che mostra come a una maggiore accuratezza nello svolgimento dell'automisurazione domiciliare corrisponda una pressione arteriosa ambulatoriale più bassa. Se fornire corrette informazioni al paziente è compito del clinico, questo studio evidenzia soprattutto come i pazienti abbiano di fatto ricevuto informazioni corrette ma poi non le abbiano implementate una volta a casa, rivelando quindi una scarsa aderenza alle raccomandazioni.

Secondo il XV Report Health Search 2022 (healthsearch.it), al 2020 la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in Italia ha raggiunto il 29,5% (cresciuta dal 2011 al 2019 e poi apparentemente assestata) (Figura 3), rappresentando una delle patologie più diffuse sul no-

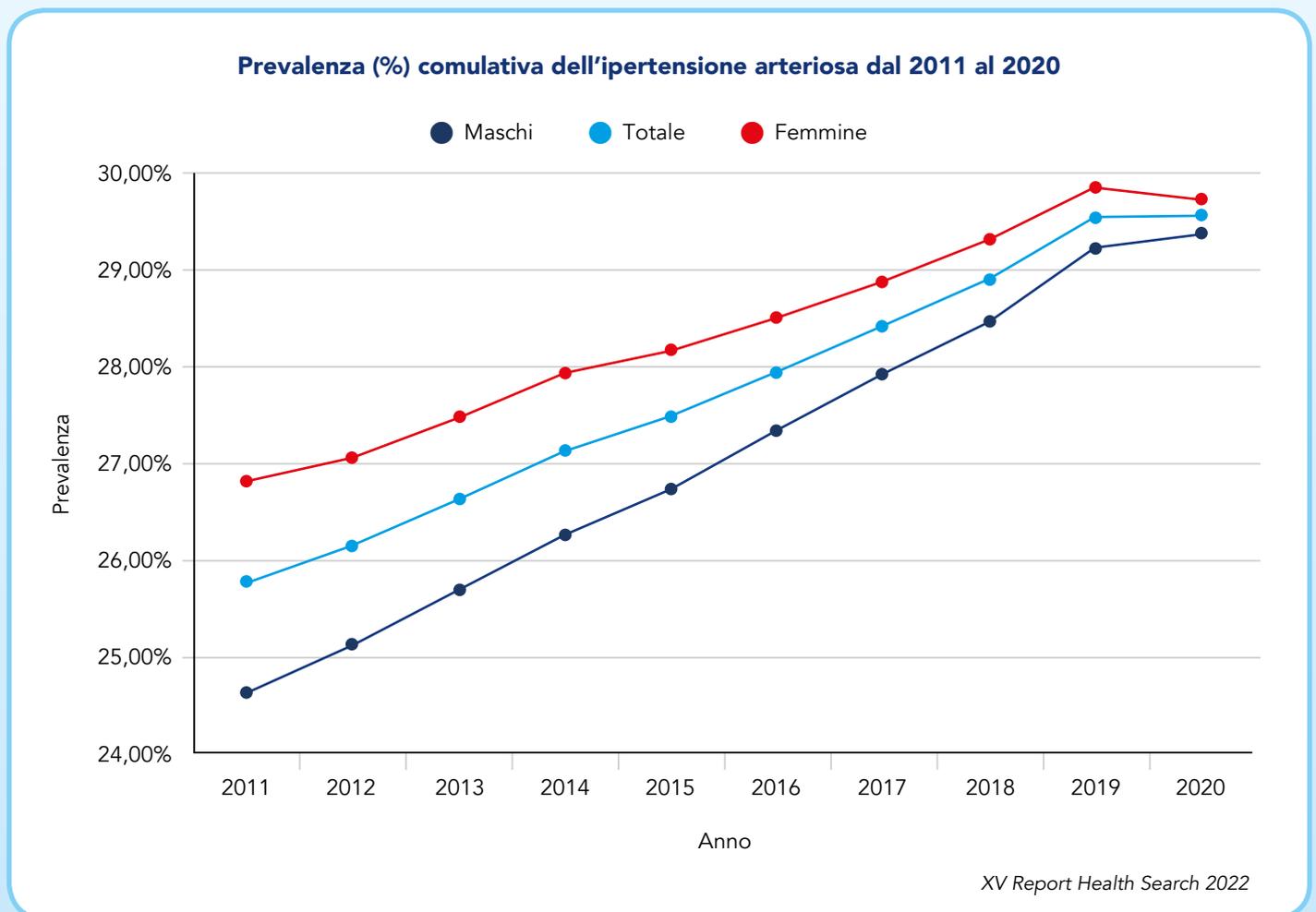


Figura 3

stro territorio. Pensare che una fetta ampia di questa popolazione riceva informazioni adeguate già solo nel 71% dei casi – anche se più elevata rispetto ad altre nazioni europee ed extraeuropee –, e che poi solo una piccolissima parte di questi pazienti aderisca correttamente alle raccomandazioni è preoccupante. Un valore aggiunto a tal proposito può essere dato dalle farmacie, dove al paziente possono essere ricordate incidentalmente le poche ma semplici regole per effettuare correttamente ed efficacemente l'automisurazione domiciliare. Le farmacie, infatti, rappresentano una sede ideale per veicolare, in modo professionale e credibile, i messaggi di prevenzione in tutte le fasce di popolazione (1-2). Questo, unitamente alla facile reperibilità e al basso costo di strumenti di automisurazione validati ed efficaci, può costituire un enorme vantaggio atto a migliorare l'automisurazione domiciliare della pressione in pazienti con ipertensione arteriosa.

#### Bibliografia

1. Ferri, C. & Ferri, L. Importanza della misurazione della pressione arteriosa nel paziente iperteso in cui coesistono altre patologie. Ruolo chiave del farmacista attraverso aderenza, persistenza e campanelli di allarme. *Patient and Cardiovascular Risk*. Anno XIV - N. 1, Marzo 2022, Mediabout S.r.l. Editore
2. Desideri, G. Prevenzione cardiovascolare: il valore aggiunto delle farmacie. *Patient and Cardiovascular Risk*. Anno XIV - N. 2, Giugno 2022, Mediabout S.r.l. Editore
3. Terranova, L., Provoli, E., Tosoni, P., Brocco, M., Pedelini, F., Cecchini G. Importanza dell'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa nella gestione ottimale dell'ipertensione nell'anziano. *Patient and Cardiovascular Risk*. Anno XIV - N. 3, Settembre 2022, Mediabout S.r.l. Editore
4. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Agabiti Rosei, E., Azizi, M., Burnier, M., Clement, D. L., Coca, A., de Simone, G., Dominiczak, A., Kahan, T., Mahfoud, F., Redon, J., Ruilope, L., Zanchetti, A., Kerins, M., Kjeldsen, S. E., Kreutz, R., Laurent, S., ... Brady, A. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*, 39(33), 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHY339>
5. Whelton, P. K., Carey, R. M., Aronow, W. S., Casey, D. E., Collins, K. J., Himmelfarb, C. D., DePalma, S. M., Gidding, S., Jamerson, K. A., Jones, D. W., MacLaughlin, E. J., Muntner, P., Ovbigele, B., Smith, S. C., Spencer, C. C., Stafford, R. S., Taler, S. J., Thomas, R. J., Williams, K. A., ... Hundley, J. (2018). 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 a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical practice guidelines. *Hypertension*, 71(6), E13–E115. <https://doi.org/10.1161/HYP.000000000000065/-/DC2>
6. Parati, G., Stergiou, G. S., Bilo, G., Kollias, A., Pengo, M., Ochoa, J. E., Agarwal, R., Asayama, K., Asmar, R., Burnier, M., Sierra, A. D. la, Giannattasio, C., Gosse, P., Head, G., Hoshida, S., Imai, Y., Kario, K., Li, Y., Manios, E., ... Mancia, G. (2021). Home blood pressure monitoring: methodology, clinical relevance and practical application: a 2021 position paper by the Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*, 39(9), 1742. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000002922>
7. Bliziotis, I. A., Destounis, A., & Stergiou, G. S. (2012). Home versus ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Hypertension*, 30(7), 1289–1299. <https://doi.org/10.1097/HJH.0B013E3283531EAF>

Bracciale Intelli Wrap  
MISURAZIONE  
**SEMPLICE**  
PER RISULTATI  
**AFFIDABILI**

Così puoi dedicarti  
alle cose  
che ami fare.

## BRACCIALE INTELLI WRAP

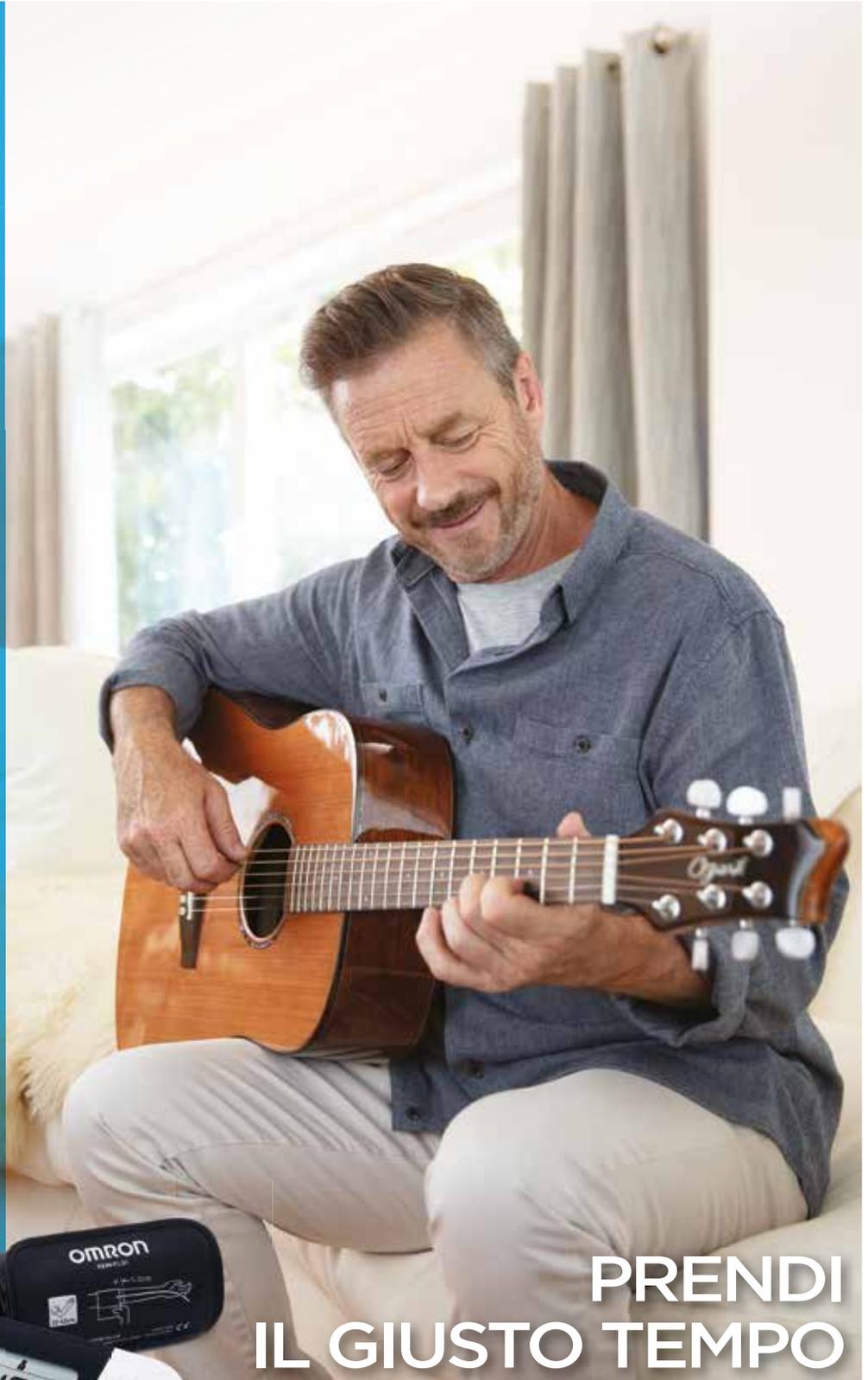
Risultati affidabili in tutte  
le posizioni intorno  
al braccio.

## AFib

Indica la possibile  
fibrillazione atriale  
e consente di monitorarla  
quotidianamente.

## OMRON Connect

Misurazioni sempre  
a portata di mano.



PRENDI  
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO  
CUORE**



## M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



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

# I calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione: focus su Barnidipina

Giorgia Cecchini<sup>1</sup>, Giovambattista Desideri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UOC Geriatria, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio - Verona

<sup>2</sup> Dipartimento di Medicina Clinica Sanità Pubblica Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

Barnidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata il cui dosaggio una volta al giorno, la buona tollerabilità e l'effetto antipertensivo duraturo e dose-dipendente contribuiscono a un'ottima aderenza dei pazienti.

## 1. Ipertensione: stato dell'arte

Uno studio dell'Imperial College di Londra, pubblicato su *The Lancet* nel 2021, afferma che il numero di adulti tra i 30 e i 79 anni affetti da ipertensione a livello globale è aumentato da 650 milioni a 1,28 miliardi negli ultimi trent'anni (1). L'ipertensione è un importante fattore di rischio modificabile, che aumenta significativamente la possibilità di sviluppare complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari e renali (2,3). Ciononostante, sono oltre 700 milioni i soggetti ipertesi a non ricevere trattamento (4) e, tra quelli trattati, solo il 20-30% raggiunge i valori raccomandati di pressione sanguigna (2). L'ipertensione incontrollata è persistentemente responsabile della maggioranza delle malattie cardiovascolari tra cui infarto miocardico, ictus ischemico e insufficienza cardiaca congestizia, determinando così un elevato numero di decessi per cause cardiovascolari in vari Paesi, inclusa l'Italia (2,5). **Le linee guida ESC/ESH hanno fissato, come valori soglia oltre cui si è definiti ipertesi, 140 mmHg per la pressione sistolica e 90 mmHg per la pressione diastolica** (6). Il raggiungimento di valori al di sotto di questa soglia è raccomandato indipendentemente da genere d'appartenenza, età, etnia o condizione clinica concomitante (2).

Seguire una terapia antipertensiva previene morbilità e mortalità cardiovascolare ed è compito del clinico spronare il paziente affinché quest'ultimo aderisca al trattamento assegnatogli, incentivandolo inoltre a modificare il suo stile di vita e a prendersi cura delle condizioni di comorbidità che possono peggiorarne la salute complessiva e la qualità della vita. Circa la metà degli individui in terapia antipertensiva interrompe spontaneamente il farmaco prescritto, indipendentemente dal raggiungimento dei livelli pressori raccomandati, spesso anche a causa di una mancata tollerabilità nei confronti del farmaco assegnato (5). **Scegliere il giusto farmaco per ogni paziente è infatti fondamentale** e il clinico deve dunque conoscere e selezionare la terapia più adatta ad ogni situazione e caso clinico. Non solo esistono svariate classi di farmaci antipertensivi, con meccanismi d'azione ben distinti, ma vi è anche un'ampia scelta di composti all'interno di ciascuna di queste classi, e le specifiche proprietà di ciascuno di questi può determinare un diverso esito clinico. Tra gli agenti antipertensivi raccomandati in prima linea per il trattamento dell'ipertensione troviamo: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (noti come ACE-inibitori), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (noti come sartani o ARBs, Angioten-

sin Receptor Blockers), i beta-bloccanti, i diuretici e, infine, i calcio-antagonisti, oggetto di approfondimento in questo numero di PCR.

## 2. Farmaci calcio-antagonisti

I calcio-antagonisti sono tra i farmaci raccomandati in prima linea per il trattamento dell'ipertensione e delle comorbidità correlate, e sono ideali sia per l'utilizzo in monoterapia che in doppia o tripla combinazione con altri agenti antipertensivi (2). Essi agiscono sui canali voltaggio-dipendenti di tipo L degli ioni calcio – dove "L" sta per "long-lasting", riferendosi alla durata dell'attivazione del canale – posizionati sulla membrana di cellule della muscolatura liscia dei vasi sanguigni e di cellule cardiache. Se stimolati, questi canali si aprono permettendo l'afflusso degli ioni calcio all'interno della cellula (depolarizzazione) e innescando la contrazione delle fibre di actina e miosina. I calcio-antagonisti (o bloccanti dei canali del calcio) bloccano, per l'appunto, l'apertura del canale inibendo lo stimolo alla contrazione. La scoperta di questa classe di farmaci è scaturita da uno studio farmacologico degli anni '60 che valutava varie molecole per la dilatazione coronarica (7). **I calcio-antagonisti agiscono rilassando le cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni, favorendo la vasodilatazione, riducendo la resistenza vascolare e, perciò, riducendo la pressione sanguigna** (8). Tale azione vasodilatatoria può inoltre favorire la natriuresi attraverso l'aumento del flusso sanguigno a livello renale, la dilatazione delle arteriole afferenti e l'aumento della pressione di filtrazione glomerulare (8–10). Vi sono oltretutto evidenze che i calcio-antagonisti interferiscano con l'attività  $\alpha$ -adrenergica che regola la contrattilità della muscolatura liscia, meccanismo che potrebbe ulteriormente contribuire all'effetto vasodilatatorio di questa classe di farmaci (9,11,12).

I calcio-antagonisti sono una classe eterogenea, ne esistono infatti tre gruppi definiti dall'affinità ai canali del calcio vascolari e cardiaci. La classe attualmente più comune è quella degli agenti diidropiridinici, che agiscono prevalentemente come dilatatori dei vasi periferici; le altre due classi sono i fenilalchilaminici, attivi a livello cardiaco, e i benzotiazepinici, che hanno un profilo d'affinità intermedio (5). Nel corso degli anni, molti studi clinici hanno dimostrato la capacità dei calcio-antagonisti di ridurre mortalità e morbilità cardiovascolare (2). Lo studio Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*), ideato per valutare i benefici car-

diovascolari dell'impiego di un calcio-antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine, è stato interrotto dopo circa 2 anni per l'evidente riduzione del tasso di complicanze cardiovascolari nel gruppo assegnato al trattamento attivo rispetto al placebo (13). Lo studio FEVER (*Felodipine EVEnt Reduction*) ha anch'esso dimostrato la sostanziale riduzione di eventi cardiovascolari gravi e di mortalità nei pazienti in trattamento con un altro calcio-antagonista diidropiridinico, rispetto al placebo (14). Nel confronto, invece, tra calcio-antagonisti e altri agenti antipertensivi, svariati studi hanno attestato la validità del beneficio di protezione cardiovascolare conseguente all'impiego di farmaci calcio-antagonisti. È il caso, ad esempio, degli studi STOP Hypertension-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study*), INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) e SHELL (*Systolic Hypertension in the Elderly*), che hanno riportato un'efficacia antipertensiva e di prevenzione da ictus equivalente ad alcuni farmaci comunemente impiegati nel trattamento dell'ipertensione (15–17). Alcuni di questi studi prevedevano inoltre terapie combinate con più agenti antipertensivi, al fine di valutare le combinazioni più efficaci a questo scopo. In sintesi, **i calcio-antagonisti hanno comprovate evidenze di riduzione di morbilità e di mortalità cardiovascolare, sia in monoterapia che in combinazione ad altri agenti antipertensivi**, e sono per questo raccomandati per il trattamento dell'ipertensione dalle linee guida ESC/ESH (2,6). Insieme ai farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, i calcio-antagonisti sono attualmente tra le strategie antipertensive più efficaci e meglio tollerate rispetto ad altre classi di farmaci (2). Come raccomandato dalle linee guida ESC/ESH, nei pazienti che non raggiungono i valori pressori target in monoterapia, calcio-antagonisti e farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina possono essere combinati al fine di ottenere un miglior controllo pressorio (6). In questo contesto, le due classi di farmaci esistono anche in singole formulazioni a combinazione fissa al fine di favorire l'aderenza alla terapia. Nei casi in cui anche il duplice approccio non dovesse rivelarsi sufficientemente efficace, è possibile passare a una triplice terapia che coniuga calcio-antagonisti, inibitori del sistema renina-angiotensina e diuretici, al fine di massimizzare l'azione sinergica per raggiungere l'efficacia antipertensiva attraverso molteplici meccanismi d'azione (6).

### 3. Barnidipina

#### BARNIDIPINA A COLPO D'OCCHIO:



#### 3.1. Indicazioni e posologia

Barnidipina è un calcio-antagonista diidropiridinico che, come altri membri di questa classe di farmaci, è selettivo per i canali del calcio di tipo L (ad azione prolungata) ed è composta da un singolo isomero ottico (configurazione S,S). La struttura molecolare di Barnidipina è mostrata nella Figura 1. Barnidipina produce il suo effetto antipertensivo bloccando selettivamente l'afflusso di ioni calcio attraverso i canali "voltage-dipendenti" di tipo L nelle membrane eccitabili delle cellule muscolari lisce vascolari, come risultato dell'interazione con specifici recettori dei canali del calcio di tipo L, provocando vasodilatazione e conse-

guente riduzione delle resistenze periferiche (18-20). Barnidipina è disponibile in una formulazione a rilascio modificato per somministrazione orale una volta al giorno nel trattamento di pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata. Le capsule vanno assunte preferibilmente con un bicchiere d'acqua, prima, durante o dopo i pasti.

La dose iniziale di Barnidipina raccomandata in RCP è di 10 mg una volta al giorno al mattino, ma può essere aumentata a 20 mg una volta al giorno, se necessario. Tuttavia, la decisione di aumentare la dose deve essere presa solo dopo aver ottenuto una completa stabilità dei valori pressori con la dose iniziale, che di solito avviene dopo 3-6 settimane. Poiché non sono disponibili dati nei bambini (< 18 anni), Barnidipina non deve essere somministrata nella **popolazione pediatrica**. La dose non deve essere aggiustata in **pazienti anziani**, anche se in questa popolazione è raccomandata una maggiore attenzione all'inizio del trattamento. Nei **pazienti con compromissione renale da lieve a moderata** bisogna prestare attenzione quando si aumenta la dose da 10 a 20 mg una volta al giorno.

#### 3.2. Meccanismo d'azione

Barnidipina è un calcio antagonista lipofilo diidropiridinico caratterizzato da una lenta insorgenza d'azione e da un legame forte e duraturo con i canali del calcio di tipo L. Barnidipina mostra un'elevata affinità per i canali espressi nelle cellule muscolari lisce della parete vascolare, per cui il suo principale meccanismo d'azione deriva dalla **riduzione della resistenza vascolare periferica** secondaria alla sua **azione vasodilatatoria**. L'afflusso di ioni calcio attraverso canali "voltage-dipendenti" di tipo L nelle membrane eccitabili delle cellule muscolari lisce promuove la formazione di ponti incrociati calcio-dipendenti tra miosina e actina, le due principali proteine contrattili che guidano la contrazione. Bloccando i canali del calcio di tipo L "voltage-dipendenti", Barnidipina blocca selettivamente l'afflusso di ioni calcio nelle cellule muscolari lisce e inibisce l'attivazione delle proteine contrattili (21,22). Come altri calcio-antagonisti diidropiridinici, si ipotizza che Barnidipina interagisca con la subunità alfa 1-C dei canali del calcio di tipo L, e che la subunità alfa 1-C del canale risieda all'interno del poro a doppio strato o del poro del canale, in una posizione più vicina alla superficie extracellulare che a quella intracellulare della membrana. Si ritiene che

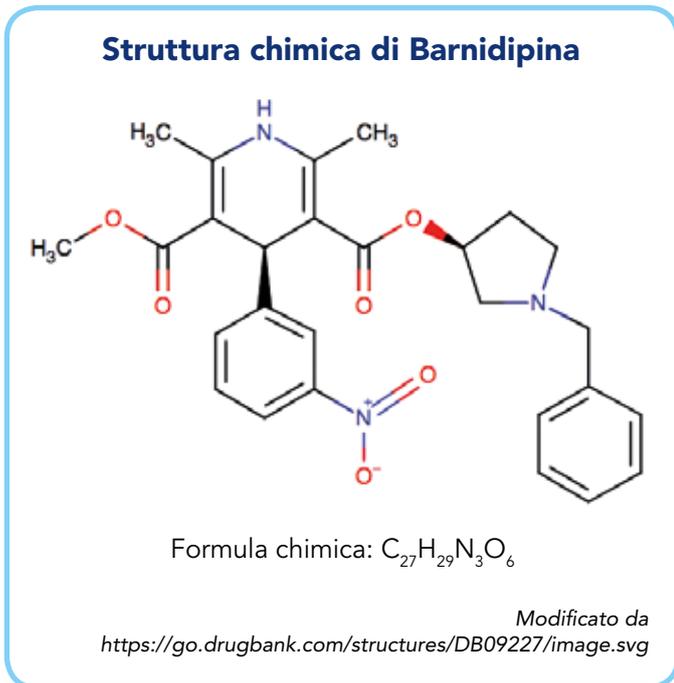


Figura 1

la **lipofilia** sia la probabile ragione di questa interazione e il motivo probabile per cui Barnidipina mostra un **inizio lento e una lunga durata d'azione**. Essendo una molecola altamente lipofila con un coefficiente di ripartizione ottanolo/acqua pari a 2.000, ci si aspetta che Barnidipina si accumuli nella membrana cellulare e, di conseguenza, acceda al suo recettore bersaglio in modo lento (21,22).

### 3.3. Farmacocinetica

Barnidipina è **prontamente assorbita dal tratto gastrointestinale**, ma subisce un esteso metabolismo di primo passaggio. La **biodisponibilità assoluta della formulazione a rilascio modificato** di Barnidipina valutata dopo una singola infusione di 6 ore da 0,75 mg e dopo una singola dose orale da 20 mg in volontari sani è stata dell'1,1%. La biodisponibilità della formulazione a rilascio modificato di Barnidipina, inoltre, non è influenzata in modo significativo dall'assunzione di cibo in volontari sani, né la farmacocinetica di questa formulazione è influenzata dall'età, dal sesso o dalla funzione renale (18). Il legame *in vitro* di Barnidipina con le proteine plasmatiche, principalmente con l'albumina, è compreso tra il 92,4% e il 98,9%. I test di legame con le proteine non hanno mostrato

interazioni con farmaci quali amitriptilina, diazepam, diclofenac, fenitoina e warfarin. L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica (AUC) ottenuta con la formulazione a rilascio modificato (2,85  $\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ ) è pari al 97% di quella ottenuta con la formulazione convenzionale in uno studio crossover condotto su volontari sani. La **concentrazione plasmatica** di picco di Barnidipina dopo una singola dose da 10 mg della formulazione a rilascio modificato è stata di 0,48  $\mu\text{g/L}\cdot\text{h}$ . Dopo la somministrazione di singole dosi orali di Barnidipina radiomarcata nei ratti, i livelli di radioattività sono risultati più elevati nel rene, nel fegato e nel tratto gastrointestinale rispetto al plasma, mentre il cervello ha mostrato il livello più basso di radioattività (1).

### 3.4. Sicurezza e tollerabilità

Barnidipina è **controindicata** in caso di: ipersensibilità al principio attivo (o a una qualsiasi altra diidropiridina) o a uno qualsiasi degli eccipienti; grave compromissione renale (*clearance* della creatinina < 10 mL/min); angina pectoris instabile e infarto miocardico acuto (nelle prime 4 settimane); insufficienza cardiaca non in trattamento. I livelli ematici di Barnidipina possono aumentare quando viene usata in associazione con potenti inibitori del CYP3A4 (come risulta da studi di interazione *in vitro*), motivo per cui non va usata in associazione ad antiproteasici, ketoconazolo, itraconazolo, eritromicina e claritromicina. Si consiglia cautela nell'uso concomitante di deboli inibitori o induttori del CYP3A4. In caso di uso concomitante con inibitori del CYP3A4 si sconsiglia di aumentare il dosaggio di Barnidipina a 20 mg. Si consiglia inoltre cautela nell'uso concomitante di Barnidipina e cimetidina.

La contemporanea somministrazione di Barnidipina e di altri antipertensivi può determinare un effetto antipertensivo addizionale. **Barnidipina può essere impiegato in concomitanza con beta-bloccanti o ACE-inibitori**. Altre possibili interazioni farmacologiche potrebbero non essere note per mancanza di studi dedicati.

Barnidipina deve essere impiegato con **cautela** in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata (*clearance* della creatinina compresa fra 10 e 80 mL/min). L'associazione di un calcio-antagonista con un farmaco che esercita un effetto inotropo negativo può provocare scompenso cardiaco, ipotensione o un (altro) infarto miocardico in pazienti ad alto rischio (ad es. pazienti con anamnesi di infarto miocardico). Come per tutti i derivati diidropiridinici, anche Barni-

dipina va usato con cautela in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, in pazienti con ostruzione del canale di efflusso del ventricolo sinistro e in pazienti con scompenso isolato del cuore destro. Barnidipina non è stata studiata in pazienti di classe III o IV della *New York Heart Association Functional Classification* (NYHA). È raccomandata cautela anche quando Barnidipina viene somministrata a pazienti con malattia del nodo del seno (in assenza di pacemaker).

Una dose più elevata di Barnidipina può essere necessaria quando viene somministrata in concomitanza con farmaci induttori enzimatici, come fenitoina, carbamazepina e rifampicina. Qualora il paziente dovesse smettere di usare un farmaco induttore enzimatico, si deve prendere in considerazione la riduzione della dose di Barnidipina. In base ai risultati di studi di interazione *in vitro* con (fra gli altri) simvastatina, metoprololo, diazepam e terfenadina, si ritiene improbabile che Barnidipina abbia effetti sulla farmacocinetica di altri farmaci che vengono metabolizzati dagli isoenzimi del citocromo P450.

Uno studio di interazione *in vivo* ha dimostrato che Barnidipina non influenza la farmacocinetica della digossina. In uno studio di interazione, l'alcool ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di Barnidipina (40%), che non viene considerato clinicamente rilevante. Come con tutti i vasodilatatori e gli antipertensivi, si deve prestare cautela nell'assunzione concomitante di alcool poiché esso potrebbe potenziarne gli effetti. Nonostante la cinetica di Barnidipina non sia stata modificata significativamente dalla somministrazione di succo di pompelmo, è stato osservato un modico effetto.

Non esistono dati clinici sull'uso di Barnidipina in gravidanza o durante l'allattamento e studi sugli animali non suggeriscono effetti dannosi diretti, ma solo indiretti, sulla gravidanza né sullo sviluppo dell'embrione/fetale o postnatale. La classe delle diidropiridine ha mostrato la potenzialità di prolungare il travaglio e il parto, che non sono stati osservati con Barnidipina. Pertanto Barnidipina può essere usata in **gravidanza** solo se il beneficio giustifica il rischio potenziale per il feto. Studi sugli animali hanno inoltre dimostrato che Barnidipina (o i suoi metaboliti) viene escreto nel latte umano, motivo per il quale l'allattamento al seno non è consigliato durante l'uso di questo farmaco. Non sono stati effettuati studi sugli effetti di Barnidipina sulla capacità di guidare veicoli e di utilizzare macchi-

Barnidipina è un calcio-antagonista lipofilo diidropiridinico caratterizzato da una lenta insorgenza d'azione e da un legame forte e duraturo con i canali del calcio di tipo L.

nari, ma si consiglia comunque cautela, in quanto capogiri o vertigini possono presentarsi durante un trattamento antipertensivo.

Tra gli **effetti indesiderati** noti (da comuni a molto comuni in base al dosaggio) si annoverano cefalea, capogiri/vertigini, palpitazioni, vampate di calore ed edema periferico. I sintomi tendono a diminuire o a scomparire durante il trattamento (entro 1 mese l'edema periferico ed entro 2 settimane le vampate di calore, la cefalea e le palpitazioni). Sebbene non sia stata mai osservata, l'iperplasia gengivale può essere rilevante come avviene con l'impiego di altre diidropiridine. Alcune diidropiridine possono raramente causare dolore precordiale ed angina pectoris. Molto raramente pazienti con preesistente angina pectoris potrebbero osservare aumentata frequenza, durata e gravità di tali attacchi. Potrebbero osservarsi casi isolati di infarto miocardico.

I sintomi clinici dopo un **sovradosaggio** di calcio-antagonisti si sviluppano entro 30-60 minuti dopo la somministrazione di una dose da 5 a 10 volte superiore alla dose terapeutica. Possono essere teoricamente previsti i seguenti effetti collaterali: ipotensione, effetti elettrofisiologici (bradicardia sinusale, prolungamento della conduzione AV, blocco AV di II e III grado, tachicardia), effetti sul sistema nervoso centrale (sonnolenza, confusione e, raramente, convulsioni), sintomi gastrointestinali (nausea e vomito) ed effetti metabolici (iperglicemia). Il trattamento ospedaliero è necessario nell'eventualità di un'intossicazione. Sono indicati il trattamento sintomatico e il monitoraggio continuo dell'ECG. Nell'eventualità di un sovradosaggio, la lavanda gastrica deve essere eseguita il più presto possibile. Deve essere praticata un'iniezione endovenosa (alla dose di 0,2 mL/kg di peso corporeo) di calcio (preferibilmente 10 mL di una soluzione di cloruro di calcio al 10%) nel corso di 5 minuti, fino a una dose totale di 10 mL al 10%. La contrattilità del miocardio, il ritmo sinusale e la conduzione atrioventricolare verranno quindi migliorati. Il trattamento può essere ripetuto ogni 15-20 minuti (fino a un totale di 4 dosi) in base alla risposta del paziente, controllando i livelli di calcio.

Una sottoanalisi dello studio BASIC-HT ha dimostrato **efficacia e tollerabilità** comparabili in pazienti più giovani ( $\leq 55$  anni e  $< 65$  anni, rispettivamente) e pazienti più anziani ( $> 55$  anni e  $\geq 65$ , rispettivamente).

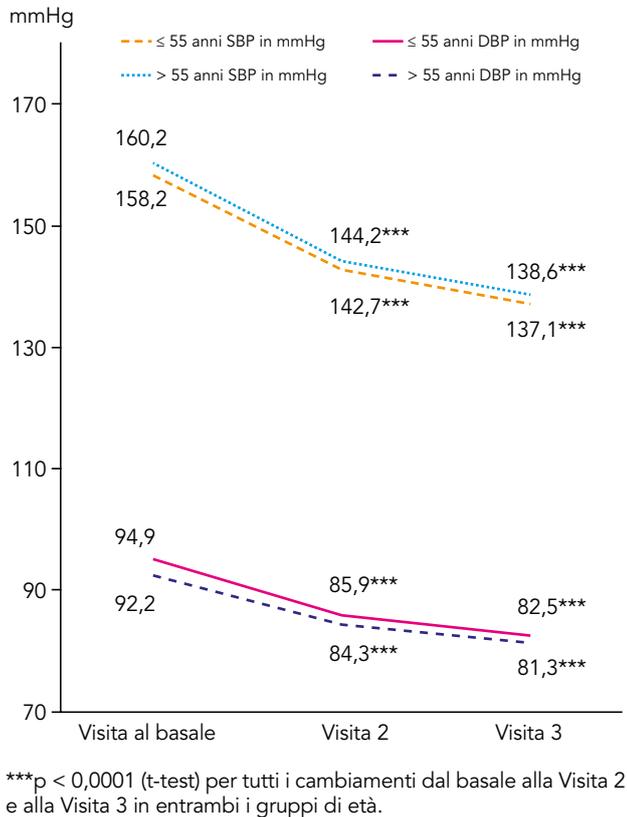
### 3.5. Studi

#### • Sottoanalisi dello studio BASIC-HT (23): efficacia e tollerabilità di Barnidipina sono comparabili nei pazienti con ipertensione arteriosa giovani e anziani secondo dati di real-life

In generale, Barnidipina ha dimostrato di essere un farmaco antipertensivo efficace nella gestione dell'ipertensione essenziale nei pazienti anziani (18,24) senza subire l'influenza negativa dell'età (25). La sua tollerabilità è considerata generalmente molto buona nella maggior parte dei pazienti, compresi gli over 75 (18,24,25). La tollerabilità e l'efficacia di Barnidipina (10 mg o 20 mg) sono state studiate, nel 2015, in uno studio osservazionale prospettico su larga scala, *open-label*, in pazienti con ipertensione essenziale, compresi pazienti con concomitante diabete mellito ( $n=20.275$ ) (BASIC-HT; *Barnidipine real-life Safety and tolerability In Chronic HyperTension*) (26). I risultati hanno confermato l'efficacia di Barnidipina nel contesto reale della pratica clinica di routine nella riduzione della pressione arteriosa: questo effetto sembrava inoltre essere dovuto alla **buona aderenza alla terapia da parte dei pazienti**. I risultati hanno anche mostrato il buon profilo di tollerabilità di Barnidipina (26). Due anni dopo, gli autori hanno pubblicato uno studio – analisi di sottogruppo per età pre-specificate nel protocollo – in cui descrivono l'efficacia e la tollerabilità del trattamento con Barnidipina, sia in monoterapia che in combinazione, in pazienti anziani rispetto a quelli più giovani. I dati relativi alla pressione arteriosa e alla frequenza cardiaca sono stati valutati nei sottogruppi di pazienti di età  $\leq 55$  anni rispetto a quelli di età  $> 55$  anni: questo *cut-off* dell'età è di specifica importanza per l'obiettivo della pressione arteriosa e per la scelta del farmaco come trattamento di prima linea secondo le linee guida internazionali (27). In particolare, la maggior parte dei pazienti aveva un'età superiore ai 55 anni ( $n=14.023$ ; 71,7%; età media: 69,3 anni), circa un quarto dei pazienti ( $n=4.778$ ; 24,4%) aveva un'età compresa tra i 55 e i 64 anni, e circa la metà dei pazienti aveva un'età  $\geq 65$  anni ( $n=9.245$ ;

47,3%): di questi ultimi,  $n=3.597$  pazienti (18,4%) avevano più di 75 anni. La frequenza degli eventi avversi è stata ripartita in base alle fasce d'età dei pazienti  $< 65$  anni e  $\geq 65$  anni perché questi ultimi hanno maggiori probabilità di sviluppare eventi avversi comuni a molti calcio-antagonisti, tra cui edema, ed eventi avversi cardiaci, come tachicardia e/o palpitazioni. Dai risultati al follow-up di 3 mesi è emersa una riduzione statisticamente significativa, e altrettanto clinicamente importante, della pressione arteriosa sistolica e della pressione arteriosa diastolica sia nei pazienti più giovani che in quelli più anziani, senza differenze cliniche degne di nota tra i due gruppi di età. Alla fine del periodo di follow-up di 3 mesi, la pressione arteriosa sistolica media e la pressione arteriosa diastolica media erano inferiori all'obiettivo pressorio di  $< 140/90$  mmHg per i singoli pazienti. Nella Figura 2 è possibile osservare come, alla visita, la variazione media della pressione arteriosa sistolica nei pazienti più anziani ( $> 55$  anni) e più giovani ( $\leq 55$  anni) è stata rispettivamente di  $-16,0$  mmHg e  $-15,5$  mmHg, mentre la variazione media della pressione arteriosa diastolica è stata rispettivamente di  $-7,9$  mmHg e  $-9,0$  mmHg. Degno di nota, non vi erano differenze significative tra i gruppi ( $> 55$  anni e  $\leq 55$  anni). Nella Figura 2 è inoltre possibile osservare, per i due gruppi ( $> 55$  anni e  $\leq 55$  anni), un'ulteriore diminuzione per entrambe le pressioni alla visita 3, con una variazione media dal basale di  $-21,6$  mmHg e  $-21,1$  mmHg, rispettivamente, per la pressione arteriosa sistolica, e una variazione media dal basale di  $-10,9$  mmHg e  $-12,4$  mmHg, rispettivamente, per la pressione arteriosa diastolica. Anche in questo caso, **non vi erano differenze tra pazienti più giovani e pazienti più anziani nell'efficacia di riduzione della pressione arteriosa con Barnidipina**. La diminuzione della pressione media del polso dopo circa 3 mesi di terapia è stata maggiore nei pazienti  $> 55$  anni ( $-10,8$  mmHg) rispetto ai pazienti  $\leq 55$  anni ( $-8,7$  mmHg), tendenza già visibile alla visita 2 ( $-8,2$  mmHg e  $-6,5$  mmHg, rispettivamente). La diminuzione della pressione media del polso è stata maggiore nei pazienti  $> 55$  anni ( $-10,8$  mmHg) rispetto ai pazienti  $\leq 55$  anni ( $-8,7$  mmHg) e la percentuale di pazienti con pressione del polso  $> 60$  mmHg è diminuita dal 61,1% al basale al 24,8% alla visita 3 nei pazienti  $> 55$  anni, e dal 47,7% al 16,5% nei pazienti  $\leq 55$  anni. Per quanto riguarda **l'incidenza complessiva degli eventi avversi, questa è risultata essere bassa** e ha porta-

### Pressione arteriosa sistolica (SBP) e diastolica (DBP) media a ogni visita per i pazienti trattati con Barnidipina suddivisi per età



Modificato da ref. 23

Figura 2

to all'interruzione del trattamento solo nel 3,0%-3,6% dei pazienti. L'edema periferico, un effetto avverso comune dei calcio-antagonisti nella pratica clinica, è stato riportato dal 2,7% dei pazienti di età < 65 anni e dal 4,6% dei pazienti di età ≥ 65 anni. Questi risultati supportano quindi sia l'efficacia sia la tollerabilità di Barnidipina nei pazienti più anziani come nei pazienti più giovani.

• **Barnidipina può esercitare un effetto favorevole sulla disfunzione endoteliale nei pazienti ipertesi: risultati di uno studio preliminare (28)**

Numerose evidenze dimostrano che l'ipertensione essenziale sia **causa di disfunzione endoteliale**, caratte-

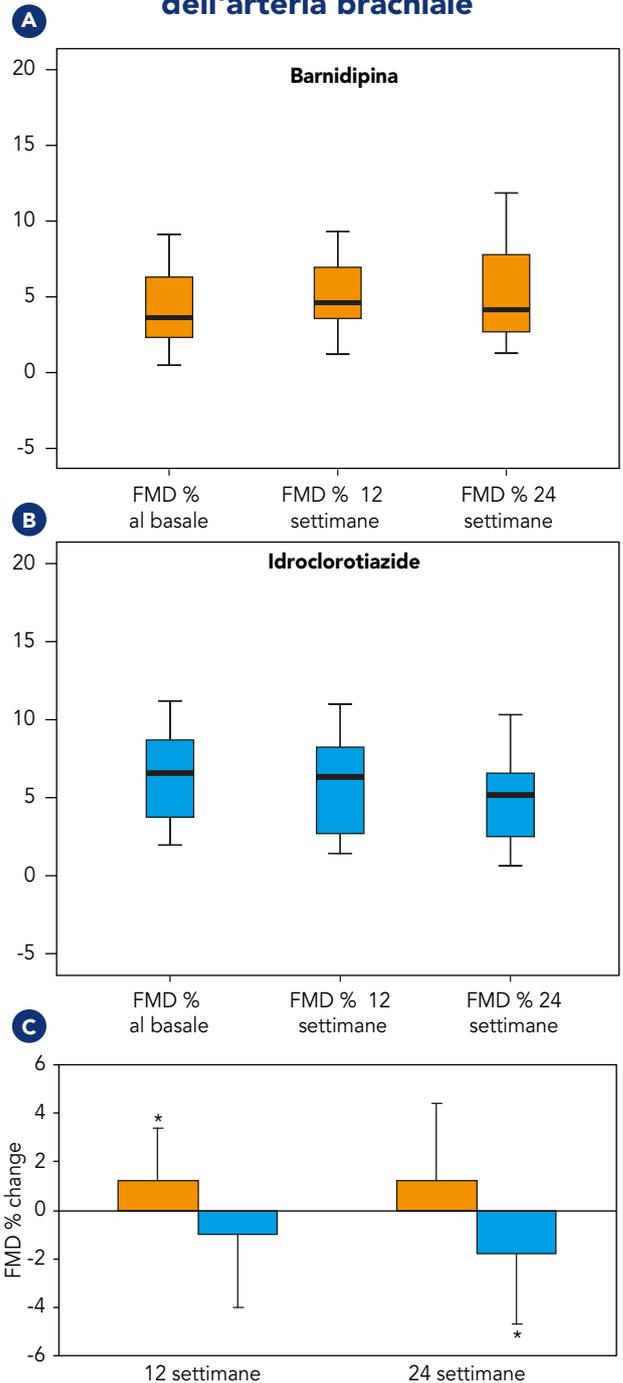
rizzata da fattori quali lo squilibrio tra vasodilatazione e vasocostrizione e l'aumento dello stress ossidativo che, a loro volta, contribuiscono al danno vascolare, allo sviluppo e alla progressione dell'aterosclerosi e all'insorgenza di eventi cardiovascolari (e.g. 29). Sulla base di questa premessa, uno studio italiano ha indagato gli effetti del trattamento antipertensivo (fino a 24 settimane) con Barnidipina rispetto a un diuretico tiazidico, l'idroclorotiazide, sulla funzione endoteliale in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata – pressione arteriosa diastolica da seduti di 90-109 mmHg e/o pressione arteriosa sistolica di 140-179 mmHg. Lo studio era randomizzato a gruppi paralleli, *open-label*. Dopo 2 settimane di *run-in* senza trattamento, i pazienti sono stati randomizzati per ricevere Barnidipina alla dose giornaliera iniziale di 10 mg, o idroclorotiazide alla dose iniziale giornaliera di 12,5 mg. Dopo 6 settimane di trattamento, nei pazienti non responsivi al trattamento il dosaggio giornaliero del farmaco è stato raddoppiato, mentre nei pazienti responsivi questo dosaggio è stato mantenuto fino alla fine dello studio (28). **La funzione endoteliale è stata misurata attraverso la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (FMD)**, una tecnica ecografica ad alta risoluzione non invasiva, ben tollerata e riproducibile. Dopo 12 e 24 settimane di trattamento, è stata osservata una riduzione significativa della pressione arteriosa clinica in entrambi i gruppi di trattamento. Inoltre, è stata osservata una riduzione significativa della pressione arteriosa sistolica e della pressione arteriosa diastolica nelle 24 ore nei pazienti che ricevevano Barnidipina, ma non in quelli che ricevevano il diuretico. Per quanto riguarda la funzione endoteliale, innanzitutto va notato che i valori del diametro al basale erano simili e non sono state osservate variazioni durante il trattamento in entrambi i gruppi di pazienti. Il valore medio della FMD misurato al basale, invece, era significativamente più alto nei pazienti sottoposti a terapia diuretica ( $6,88 \pm 3,64\%$  vs  $3,9 \pm 3,14\%$ ,  $p < 0,05$  nei pazienti trattati con idroclorotiazide e Barnidipina, rispettivamente). Dopo 12 settimane di trattamento è stato osservato un significativo aumento della FMD nel gruppo Barnidipina, mentre una lieve riduzione, anche se non statisticamente significativa, della FMD endotelio-dipendente è stata trovata nel gruppo idroclorotiazide. Dopo 24 settimane di trattamento, un ulteriore lieve aumento della dilatazione endotelio-dipendente (anche se non statisticamente significativo rispetto al basale) è stato osservato nel gruppo Barnidipina. La riduzione della FMD osservata nel gruppo idroclorotiazide dopo 12 set-

timane è stata confermata a 24 settimane di trattamento (Figura 3). La variazione percentuale della FMD era diversa tra i pazienti trattati con Barnidipina (a 12 settimane  $1,2 \pm 2,2\%$ ,  $p < 0,023$  e a 24 settimane  $1,25 \pm 3,15\%$ ,  $p < 0,16$  dal basale) e quelli trattati con idroclorotiazide (a 12 settimane  $1,0 \pm 3,0\%$ ,  $p < 0,089$  e a 24 settimane  $1,78 \pm 2,9\%$ ,  $p < 0,015$  dal basale) (Figura 3). **Considerando i valori di FMD prima del trattamento e alla fine dello studio, si può notare un aumento significativo della FMD a 24 settimane durante il trattamento con Barnidipina ma non durante la somministrazione di idroclorotiazide.** Nell'intero gruppo, non è stata osservata alcuna correlazione significativa tra le variazioni della FMD e le variazioni della pressione arteriosa sistolica clinica. Al contrario, le variazioni della FMD a 6 mesi erano significativamente correlate alle variazioni del colesterolo LDL e del potassio sierico (28). Questi risultati suggeriscono quindi che, attraverso il trattamento con Barnidipina, ma non con un diuretico, è possibile ottenere un miglioramento della disfunzione endoteliale, valutata mediante ecografia non invasiva della dilatazione dell'arteria brachiale in risposta all'iperemia reattiva. Sebbene questo studio debba considerarsi pilota, a causa del numero ridotto di pazienti studiati, apre nuove prospettive per lo studio di ulteriori benefici di Barnidipina e degli altri calcio-antagonisti (28).

• **Miglioramento dei parametri ecocardiografici in seguito a trattamento con Barnidipina in associazione a un sartano (30)**

L'ipertrofia ventricolare sinistra (LVH), un marker di danno *end-organ* cardiaco, si riscontra frequentemente nei pazienti ipertesi ed è altamente predittiva delle complicanze cardiovascolari. Il diabete mellito è uno stimolo indipendente per l'LVH, che a sua volta può contribuire agli eventi cardiovascolari nei soggetti diabetici (31). Quando l'ipertensione è associata al diabete, lo sviluppo di LVH è ulteriormente accelerato e il rischio di complicanze cardiovascolari è quindi notevolmente aumentato. A oggi, il miglior trattamento della LVH è la sua identificazione precoce e la rapida implementazione di un trattamento adeguato: i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARBs o sartani) e gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) dovrebbero essere la terapia di prima linea, poiché si sono dimostrati i più efficaci nel ridurre l'LVH nei pazienti diabetici di tipo 2. Nei casi in cui gli ACE-inibitori o gli ARBs siano controindicati o non

**Variazioni della dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale**



Variazioni della dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (FMD) nel tempo (dal basale a 12 e 24 settimane di terapia) con **A.** Barnidipina e con **B.** idroclorotiazide (vengono riportati mediana, intervallo interquartile e valori estremi). **C.** Variazioni percentuali della FMD dal basale a 12 e 24 settimane di terapia) con Barnidipina e con idroclorotiazide. \* $p < 0,05$ .

Modificato da ref. 28

Figura 3

tollerati, o quando non sono sufficienti per raggiungere un adeguato controllo della pressione arteriosa, si dovrebbe aggiungere un altro agente antipertensivo, e i calcio-antagonisti potrebbero essere un'opzione come terapia di seconda linea (32). Questo studio ha quindi valutato gli effetti di Lercanidipina, un altro calcio-antagonista, rispetto a Barnidipina, entrambi in aggiunta a Losartan, su alcuni parametri ecocardiografici, in pazienti ipertesi, diabetici di tipo 2, con LVH. In questo studio italiano, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato sono stati inclusi pazienti adulti con ipertensione da lieve a moderata, con diabete mellito di tipo 2, con LVH, non ben controllati da Losartan, con colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL) < 160 mg/dL, ambulatoriali in sovrappeso. I pazienti sono stati randomizzati a Lercanidipina 20 mg/die o Barnidipina 20 mg/die, in aggiunta a Losartan 100 mg/die per 6 mesi (30). Degno di nota, nessun paziente ha interrotto lo studio a causa di eventi avversi. Entrambi i trattamenti hanno indotto una riduzione simile e significativa rispetto al basale della pressione arteriosa sistolica e della pressione arteriosa diastolica, senza differenze statisticamente significative tra i due gruppi.

Per quanto riguarda i parametri metabolici, il colesterolo LDL è stato ridotto da Barnidipina + Losartan, sia rispetto al basale che rispetto a Lercanidipina + Losartan, e l'acido urico è stato ridotto in entrambi i gruppi rispetto al basale (quest'ultimo effetto probabilmente dovuto all'assunzione concomitante di Losartan). L'indice di massa ventricolare sinistra, utilizzato come misura dell'LVH, è stato ridotto da entrambi i trattamenti, ma in misura maggiore da Barnidipina + Losartan (Tabella 1). Anche lo spessore del setto interventricolare in diastole è stato ridotto da Barnidipina + Losartan sia rispetto al basale che rispetto a Lercanidipina + Losartan (Tabella 1). Per tutti gli altri parametri presi in considerazione (Tabella 1) – riduzione dello spessore della parete posteriore in diastole; aumento del rapporto tra la velocità di riempimento diastolico precoce di picco e della velocità di riempimento di picco della contrazione atriale; riduzione del tempo di rilassamento isovolumetrico; riduzione dell'indice di volume atriale sinistro –, solo Barnidipina + Losartan sono stati efficaci, sia rispetto al basale che contro Lercanidipina + Losartan (30). Questi risultati dimostrano quindi innanzitutto che **Barnidipina ha migliorato il colesterolo LDL**. Poiché

#### Effetti dei due trattamenti sui parametri ecocardiografici convenzionali

	Barnidipina + Losartan (n = 73)		Lercanidipina + Losartan (n = 69)	
LVMI (g/m <sup>2</sup> ) Terapia	110,1 ± 16,1	p < 0,001 vs basale p < 0,05 vs lerc/los	122,4 ± 19,5	p < 0,05
IVSTd (mm) Terapia	9,05 ± 0,89	p < 0,01 vs basale p < 0,05 vs lerc/los	10,5 ± 0,92	Ns
PWTd (mm) Terapia	8,54 ± 0,8	p < 0,01 vs basale p < 0,05 vs lerc/los	9,58 ± 0,9	p < 0,05
EF (%) Terapia	66,3 ± 4,7	Ns	66,4 ± 5,6	Ns
E/A ratio Terapia	1,01 ± 0,26	p < 0,01 vs basale p < 0,05 vs lerc/los	0,92 ± 0,21	Ns
IVRT (ms) Terapia	77,2 ± 11,9	p < 0,01 vs basale p < 0,05 vs lerc/los	83,2 ± 12,5	Ns
LAVi (mL/m <sup>2</sup> )	37,2 ± 11,4	p < 0,05 vs basale p < 0,05 vs lerc/los	43,5 ± 13,1	Ns

I dati sono medi ± SD. **E/A**: rapporto tra la velocità di riempimento di picco diastolico precoce e la velocità di riempimento di picco della contrazione atriale; **EF**: frazione di eiezione; **IVRT**: tempo di rilassamento isovolumetrico; **IVSTd**: spessore del setto interventricolare in diastole; **LAVi**: indice di volume atriale sinistro; **lerc/los**: lercanidipina + losartan; **LVMI**: indice di massa del ventricolo sinistro; Ns = non significativo; **PWTd**: spessore della parete posteriore in diastole.

Modificato da ref. 30

Tabella 1

il dosaggio degli agenti ipocolesterolemizzanti che assumevano i pazienti, in sovrappeso, è stato mantenuto stabile durante tutto lo studio, gli effetti sul profilo lipidico sembrano essere strettamente legati a Barnidipina. Importante, questo studio dimostra un effetto positivo di Barnidipina sui parametri ecocardiografici, più efficace di Lercanidipina, con miglioramento dell'indice di massa ventricolare sinistra, dello spessore del setto interventricolare in diastole, dello spessore della parete posteriore in diastole e del tempo di rilassamento isovolumetrico. Questa differenza rispetto a uno studio precedente (33) è probabilmente dovuta alla maggiore durata del presente studio, 6 mesi vs 3 mesi. Inoltre, **questo effetto positivo sui parametri ecocardiografici non sembra essere correlato alla riduzione della pressione arteriosa**, perché anche il trattamento con Lercanidipina ne ha migliorato il controllo. Gli autori concludono che Barnidipina abbia probabilmente un'efficacia protettiva degli organi finali più pronunciata legata alle caratteristiche intrinseche di questo composto.

### Conclusioni

Barnidipina è un calcio-antagonista lipofilo diidropiridinico indicato nel trattamento dell'ipertensione essenziale da lieve a moderata. Il dosaggio di Barnidipina una volta al giorno, la sua buona tollerabilità e l'effetto antipertensivo duraturo e dose-dipendente contribuiscono a un'ottima aderenza dei pazienti. Barnidipina è caratterizzata da una lenta insorgenza d'azione e da un legame forte e duraturo con i canali del calcio di tipo L. L'efficacia e la tollerabilità di Barnidipina sono comprovatamente comparabili in pazienti più giovani e pazienti più anziani. Uno studio pilota, inoltre, suggerisce che Barnidipina possa avere un effetto benefico sulla disfunzione endoteliale. Infine, Barnidipina in associazione a un sartano migliora i parametri ecocardiografici indipendentemente dalla riduzione della pressione arteriosa.

### Bibliografia

- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957–80.
- Tocci G, Battistoni A, Passerini J, Musumeci MB, Francia P, Ferrucci A, et al. Calcium channel blockers and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 Mar;20(2):121–30.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
- More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. World Health Organization (WHO); 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
- Volpe M. Calcium Channel Blockers for the Clinical Management of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018 Mar;25(1):1–3.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041.
- Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 23];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00286>
- Elliott WJ, Ram CVS. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Sep;13(9):687–9.
- Ambrosioni E, Borghi C. Calcium channel antagonists in hypertension. *Am J Hypertens*. 1989 Feb;2(2 Pt 2):90S-93S.
- Yokoyama S, Kaburagi T. Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1983 Feb;5(1):67–71.
- van Zwieten PA, van Meel JC, Timmermans PB. Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with vascular alpha-adrenoceptors. *Hypertension*. 1983;5(4 Pt 2):118-17.
- Pasanisi F, Elliott HL, Meredith PA, Sumner DJ, Reid JL. Effect of calcium channel blockers on adrenergic and nonadrenergic vascular responses in man. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7(6):1166–70.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757–64.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005 Dec;23(12):2157–72.
- Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Wester PO, Ekblom T, et al. STOP-Hypertension 2: a prospective intervention trial of "newer" versus "older" treatment alternatives in old patients with hypertension. Swedish Trial in Old Patients with Hypertension. *Blood Press*. 1993 Jun;2(2):136–41.

16. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):366–72.
17. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160–7.
18. Malhotra HS, Plosker GL. Barnidipine. *Drugs*. 2001;61(7):989–996. doi:0012-6667/01/0007-0989/\$27.50/0
19. Liao CS. Barnidipine: A new calcium channel blocker for hypertension treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005;3(2):207–213. doi:10.1586/14779072.3.2.207
20. Janssen BJA, Kam KL, Smits JFM. Preferential renal and mesenteric vasodilation induced by barnidipine and amlodipine in spontaneously hypertensive rats. *Naunyn-Schroeder's Arch Pharmacol*. 2001;364:414–421. doi:10.1007/s002100100468
21. 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. <http://dx.doi.org/10.1080/004982597240695>. 2008;27(2):203–216. doi:10.1080/004982597240695
22. Wegener JW, Meyrer H, Rupp J, Nawrath H. Barnidipine block of L-type Ca<sup>2+</sup> channel currents in rat ventricular cardiomyocytes. *Br J Pharmacol*. 2000;130(8):2015–2023. doi:10.1038/SJ.BJP.0703514
23. Lins R, de Vries C. Efficacy and Tolerability of Barnidipine in Real-Life Arterial Hypertension: Results from Younger and Older Patients in the BASIC-BT Study. *The Open Cardiovascular Medicine Journal*. Published online 2017.
24. Naber FB, Häge R, Mortelmans J. Barnidipine monotherapy and combination therapy in older patients with essential hypertension: a long-term study. *Int J Clin Pract Suppl*. 2000;114:27–35.
25. Otterstad JE, Ruilope LM. Treatment of hypertension in the very old. *Int J Clin Pract Suppl*. 2000;114.
26. Lins R, Marckx P, Vandebek R, Vanhoutvinck C, Neuville O. Barnidipine real-life tolerability in arterial hypertension: results from the BASIC-HT study. <http://dx.doi.org/10.1179/2295333715Y0000000012>. 2015;70(4):244–250. doi:10.1179/2295333715Y0000000012
27. (UK) NCGC. Hypertension. NICE. Published online 2011. Accessed October 17, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83274/>
28. Muiesan ML, Salvetti M, Belotti E, et al. Effects of barnidipine in comparison with hydrochlorothiazide on endothelial function, as assessed by flow mediated vasodilatation in hypertensive patients. *Blood Press*. 2011;20(4):244–251. doi:10.3109/08037051.2011.561072
29. Muiesan ML, Salvetti M, Paini A, et al. Prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery in hypertensive patients. *J Hypertens*. 2008;26(8):1612–1618. doi:10.1097/HJH.0B013E328304B083
30. Derosa G, Mugellini A, Querci F, et al. Barnidipine or Lercanidipine on Echocardiographic Parameters in Hypertensive, Type 2 Diabetics with Left Ventricular Hypertrophy: A Randomized Clinical Trial. *Sci Rep*. 2015;5. doi:10.1038/srep12603
31. Nielsen FS et al. Left ventricular hypertrophy in non-insulin-dependent diabetic patients with and without diabetic nephropathy. *Diabet Med*. 1997;14:538–546.
32. Derosa G, Maffioli P. Assessment and management of left ventricular hypertrophy in Type 2 diabetes patients with high blood pressure. <http://dx.doi.org/10.1586/erc1336>. 2014;11(6):719–728. doi:10.1586/ERC.13.36
33. Angell 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. *Current Therapeutic Research*. 2008;69(3):207–220. doi:10.1016/J.CURTHERES.2008.06.003

# I calcio-antagonisti nel trattamento dell'ipertensione: focus su Amlodipina

Francesca Galli, Annachiara Zampieri, Silvia Zambaldo, Giorgia Cecchini  
UOC Geriatria, Ospedale Fracastoro, San Bonifacio - Verona

Amlodipina è un farmaco calcio-antagonista altamente selettivo per i canali del calcio espressi a livello vascolare, indicato nel trattamento di ipertensione e angina pectoris sia di tipo cronico stabile che in conseguenza a vasospasmo.

## 1. Ipertensione: stato dell'arte

Uno studio dell'*Imperial College* di Londra, pubblicato su *The Lancet* nel 2021, afferma che il numero di adulti tra i 30 e i 79 anni affetti da ipertensione a livello globale è aumentato da 650 milioni a 1,28 miliardi negli ultimi trent'anni (1). L'ipertensione è un importante fattore di rischio modificabile, che aumenta significativamente la possibilità di sviluppare complicanze cardiovascolari, cerebrovascolari e renali (2,3). Ciononostante, sono oltre 700 milioni i soggetti ipertesi a non ricevere trattamento (4) e, tra quelli trattati, solo il 20-30% raggiunge i valori raccomandati di pressione sanguigna (2). L'ipertensione incontrollata è persistentemente responsabile della maggioranza delle malattie cardiovascolari tra cui infarto miocardico, ictus ischemico e insufficienza cardiaca congestizia, determinando così un elevato numero di decessi per cause cardiovascolari in vari Paesi, inclusa l'Italia (2,5). **Le linee guida ESC/ESH hanno fissato, come valori soglia oltre cui si è definiti ipertesi, 140 mmHg per la pressione sistolica e 90 mmHg per la pressione diastolica** (6). Il raggiungimento di valori al di sotto di questa soglia è raccomandato indipendentemente da genere d'appartenenza, età, etnia o condizione clinica concomitante (2).

Seguire una terapia antipertensiva previene morbilità

e mortalità cardiovascolare ed è compito del clinico spronare il paziente affinché quest'ultimo aderisca al trattamento assegnatogli, incentivandolo inoltre a modificare il suo stile di vita e a prendersi cura delle condizioni di comorbidità che possono peggiorarne la salute complessiva e la qualità della vita. Circa la metà degli individui in terapia antipertensiva interrompe spontaneamente il farmaco prescritto, indipendentemente dal raggiungimento dei livelli pressori raccomandati, spesso anche a causa di una mancata tollerabilità nei confronti del farmaco assegnato (5). **Scegliere il giusto farmaco per ogni paziente è infatti fondamentale** e il clinico deve dunque conoscere e selezionare la terapia più adatta ad ogni situazione e caso clinico. Non solo esistono svariate classi di farmaci antipertensivi, con meccanismi d'azione ben distinti, ma vi è anche un'ampia scelta di composti all'interno di ciascuna di queste classi, e le specifiche proprietà di ciascuno di questi può determinare un diverso esito clinico. Tra gli agenti antipertensivi raccomandati in prima linea per il trattamento dell'ipertensione troviamo: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (noti come ACE-inibitori), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina (noti come sartani o ARBs, *Angiotensin Receptor Blockers*), i beta-bloccanti, i diuretici e, in-

fine, i calcio-antagonisti, oggetto di approfondimento in questo numero di PCR.

## 2. Farmaci calcio-antagonisti

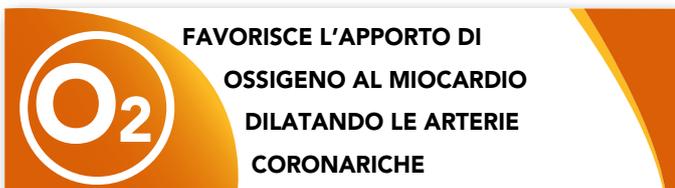
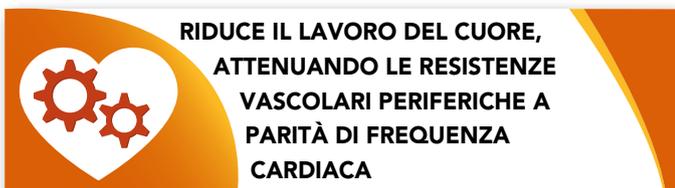
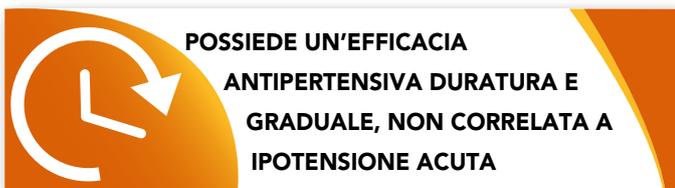
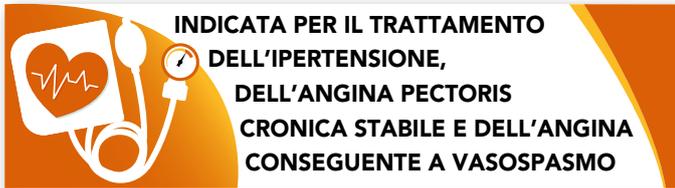
I calcio-antagonisti sono tra i farmaci raccomandati in prima linea per il trattamento dell'ipertensione e delle comorbidità correlate, e sono ideali sia per l'utilizzo in monoterapia che in doppia o tripla combinazione con altri agenti antipertensivi (2). Essi agiscono sui canali voltaggio-dipendenti di tipo L degli ioni calcio – dove "L" sta per "long-lasting", riferendosi alla durata dell'attivazione del canale – posizionati sulla membrana di cellule della muscolatura liscia dei vasi sanguigni e di cellule cardiache. Se stimolati, questi canali si aprono permettendo l'afflusso degli ioni calcio all'interno della cellula (depolarizzazione) e innescando la contrazione delle fibre di actina e miosina. I calcio-antagonisti (o bloccanti dei canali del calcio) bloccano, per l'appunto, l'apertura del canale inibendo lo stimolo alla contrazione. La scoperta di questa classe di farmaci è scaturita da uno studio farmacologico degli anni '60 che valutava varie molecole per la dilatazione coronarica (7). **I calcio-antagonisti agiscono rilassando le cellule muscolari lisce dei vasi sanguigni, favorendo la vasodilatazione, riducendo la resistenza vascolare e, perciò, riducendo la pressione sanguigna** (8). Tale azione vasodilatatoria può inoltre favorire la natriuresi attraverso l'aumento del flusso sanguigno a livello renale, la dilatazione delle arteriole afferenti e l'aumento della pressione di filtrazione glomerulare (8–10). Vi sono oltretutto evidenze che i calcio-antagonisti interferiscano con l'attività  $\alpha$ -adrenergica che regola la contrattilità della muscolatura liscia, meccanismo che potrebbe ulteriormente contribuire all'effetto vasodilatatorio di questa classe di farmaci (9,11,12).

I calcio-antagonisti sono una classe eterogenea, ne esistono infatti tre gruppi definiti dall'affinità ai canali del calcio vascolari e cardiaci. La classe attualmente più comune è quella degli agenti diidropiridinici, che agiscono prevalentemente come dilatatori dei vasi periferici; le altre due classi sono i fenilalchilamminici, attivi a livello cardiaco, e i benzotiazepinici, che hanno un profilo d'affinità intermedio (5). Nel corso degli anni, molti studi clinici hanno dimostrato la capacità dei calcio-antagonisti di ridurre mortalità e morbilità cardiovascolare (2). Lo studio Syst-Eur (*Systolic Hypertension in Europe*), ideato per valutare i benefici

cardiovascolari dell'impiego di un calcio-antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine, è stato interrotto dopo circa 2 anni per l'evidente riduzione del tasso di complicanze cardiovascolari nel gruppo assegnato al trattamento attivo rispetto al placebo (13). Lo studio FEVER (*Felodipine EVEnt Reduction*) ha anch'esso dimostrato la sostanziale riduzione di eventi cardiovascolari gravi e di mortalità nei pazienti in trattamento con un altro calcio-antagonista diidropiridinico, rispetto al placebo (14). Nel confronto, invece, tra calcio-antagonisti e altri agenti antipertensivi, svariati studi hanno attestato la validità del beneficio di protezione cardiovascolare conseguente all'impiego di farmaci calcio-antagonisti. È il caso, ad esempio, degli studi STOP Hypertension-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study*), INSIGHT (*International Nifedipine GITS Study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment*) e SHELL (*Systolic Hypertension in the Elderly*), che hanno riportato un'efficacia antipertensiva e di prevenzione da ictus equivalente ad alcuni farmaci comunemente impiegati nel trattamento dell'ipertensione (15–17). Alcuni di questi studi prevedevano inoltre terapie combinate con più agenti antipertensivi, al fine di valutare le combinazioni più efficaci a questo scopo. In sintesi, **i calcio-antagonisti hanno comprovate evidenze di riduzione di morbilità e di mortalità cardiovascolare, sia in monoterapia che in combinazione ad altri agenti antipertensivi**, e sono per questo raccomandati per il trattamento dell'ipertensione dalle linee guida ESC/ESH (2,6). Insieme ai farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina, i calcio-antagonisti sono attualmente tra le strategie antipertensive più efficaci e meglio tollerate rispetto ad altre classi di farmaci (2). Come raccomandato dalle linee guida ESC/ESH, nei pazienti che non raggiungono i valori pressori target in monoterapia, calcio-antagonisti e farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina possono essere combinati al fine di ottenere un miglior controllo pressorio (6). In questo contesto, le due classi di farmaci esistono anche in singole formulazioni a combinazione fissa al fine di favorire l'aderenza alla terapia. Nei casi in cui anche il duplice approccio non dovesse rivelarsi sufficientemente efficace, è possibile passare a una triplice terapia che coniuga calcio-antagonisti, inibitori del sistema renina-angiotensina e diuretici, al fine di massimizzare l'azione sinergica per raggiungere l'efficacia antipertensiva attraverso molteplici meccanismi d'azione (6).

### 3. Amlodipina

#### AMLODIPINA A COLPO D'OCCHIO:



#### 3.1. Indicazioni e posologia

Amlodipina è un farmaco calcio-antagonista **indicato per il trattamento dell'ipertensione, dell'angina pectoris cronica stabile e dell'angina conseguente a vasospasmo** (angina di Prinzmetal). Amlodipina appartiene al gruppo delle diidropiridine (struttura chimica nella Figura 1), molecole in grado di bloccare l'afflusso di ioni calcio attraverso la membrana plasmatica delle cellule muscolari vascolari e dei cardiomiociti inducendo un effetto vasodilatatorio.

Sia per i pazienti ipertesi che per quelli anginosi la **dose iniziale consigliata corrisponde a 5 mg/die**, dosaggio che può essere aumentato a 10 mg/die a seconda

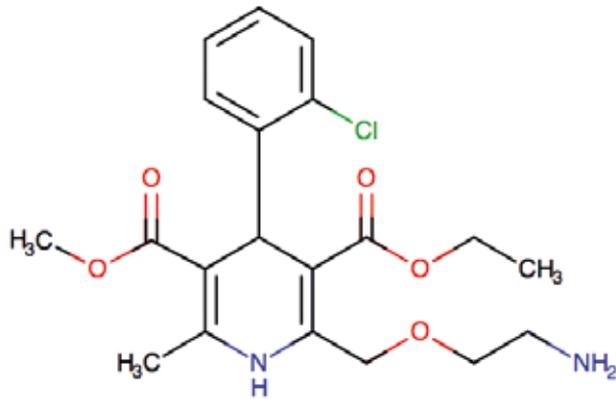
della risposta del singolo soggetto. Nel trattamento dell'ipertensione, Amlodipina viene impiegato in associazione con diuretici tiazidici, alfa- e beta-bloccanti o ACE-inibitori. Mentre, per quanto riguarda il contesto anginoso, Amlodipina viene utilizzata sia in monoterapia che in associazione ad altri farmaci dedicati al trattamento di questa patologia. Nei casi di angina refrattaria, Amlodipina viene utilizzata in concomitanza con nitrati e/o beta-bloccanti.

Vi sono alcune condizioni speciali in cui questo farmaco va somministrato con alcune cautele. È il caso dei pazienti con **compromissione epatica**, condizione che altera la farmacocinetica di Amlodipina prolungandone l'emivita e aumentando i valori di AUC. Poiché non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio per questi pazienti, il trattamento con Amlodipina va iniziato alla dose più bassa, procedendo con cautela sia all'inizio che all'aumentare della dose. Questa posologia va anche seguita nei casi di compromissione grave, procedendo con aggiustamenti graduali del dosaggio e un attento monitoraggio. Il **danno renale**, invece, non influenza le concentrazioni plasmatiche di Amlodipina, in questi pazienti si raccomanda dunque l'impiego di dosaggi normali; si segnala però che Amlodipina non è un farmaco dializzabile. Anche nei **pazienti anziani** si raccomandano dosaggi normali, considerandone con cautela l'eventuale aumento posologico. Un'altra popolazione speciale sono i **pazienti pediatrici** tra 6 e 17 anni, in cui la monodose iniziale giornaliera raccomandata corrisponde a 2,5 mg ed è aumentabile a 5 mg solo se dopo 4 settimane di trattamento non sono stati raggiunti valori pressori adeguati. Non vi sono invece dati disponibili nei pazienti di età inferiore a 6 anni. Infine, i **pazienti con insufficienza cardiaca** vanno trattati con cautela poiché nello studio clinico PRAISE-2 (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2*) si è osservata una correlazione tra questo farmaco e una maggiore incidenza di casi di edema polmonare, rispetto al placebo, in questa categoria di pazienti (18).

#### 3.2. Meccanismo d'azione

Amlodipina è un farmaco calcio-antagonista della classe delle diidropiridine, ossia molecole attive sui canali lenti del calcio e che antagonizzano l'azione di quest'ultimo. Amlodipina è uno dei calcio-antagonisti con più elevata selettività per i canali del calcio localizzati a livello vascolare, con conseguente beneficio farmacodinamico e farmacocinetico (2). Alcune analisi cri-

### Struttura chimica di Amlodipina



Formula chimica:  $C_{20}H_{25}ClN_2O_5$

Modificato da  
<https://go.drugbank.com/structures/DB00381/image.svg>

Figura 1

stalografiche hanno dimostrato che Amlodipina e altre diidropiridine bloccano il poro del canale interagendo con la sua superficie esterna, rivolta verso i lipidi (7).

L'efficacia terapeutica di Amlodipina si manifesta grazie alla sua azione sulle cellule della muscolatura vascolare liscia e sui cardiomiociti, ove **determina un rilassamento muscolare** e, di conseguenza, un effetto antipertensivo. Diversamente, l'azione antianginosa di questo farmaco non è ancora del tutto compresa, ma si ritiene essere sempre correlata al suo effetto vasodilatatorio che agisce in particolar modo su: 1) arteriole periferiche, determinando una **riduzione delle resistenze periferiche** e quindi del lavoro del cuore a parità di frequenza (con conseguente minore richiesta di ossigenazione da parte dei tessuti e ridotto consumo di energia), e 2) arterie e arteriole coronariche, **augmentando l'apporto di ossigeno al miocardio** anche nelle regioni ischemiche.

La sua efficacia antipertensiva è ancora evidente **dopo 24 ore dalla monosomministrazione giornaliera**, sia in clino che ortostatismo. Grazie alla sua azione graduale, Amlodipina non è correlata a eventi di ipotensione acuta. Nei pazienti con angina, la monodose giornaliera aumenta il tempo di esercizio totale, di insorgenza di un attacco anginoso, di comparsa del sottodislivellamento di 1 mm del segmento ST nell'elettrocardio-

gramma e diminuisce sia la frequenza di attacchi anginosi che il consumo di nitroglicerina.

Infine, Amlodipina sembrerebbe avere ulteriori effetti biologici non mediati dalla riduzione della pressione arteriosa. Secondo una revisione della letteratura (19), **Amlodipina svolgerebbe un'attività anti-aterosclerotica** attraverso: un'azione antiossidante, il rimodellamento delle membrane delle cellule muscolari lisce, l'inibizione della proliferazione e della migrazione delle cellule muscolari lisce, l'inibizione dell'apoptosi endoteliale in seguito a trattamento con citochine, l'aumento della produzione di ossido nitrico endoteliale, la modulazione dell'espressione genica e l'inibizione dell'espressione di alcune metalloproteasi. Evidenze di rallentamento del processo di ispessimento vascolare ad opera di Amlodipina sono state riportate nello studio CAMELOT (20), che messo a confronto questo calcio-antagonista sia con un placebo che un farmaco ACE-inibitore (si veda sezione 3.5). Molti degli effetti pleiotropici di Amlodipina precedentemente descritti non sono comuni a tutti gli altri calcio-antagonisti (19), rendendo questo un farmaco dalle peculiari proprietà farmacodinamiche.

### 3.3. Farmacocinetica

L'**assorbimento** di Amlodipina avviene in modo graduale e non è alterato dall'assunzione di cibo. Il suo picco plasmatico viene raggiunto tra le 6 e le 12 ore dalla somministrazione e la biodisponibilità assoluta di Amlodipina è stata stimata tra il 64 e l'80%. Amlodipina mostra un volume di **distribuzione** pari a circa 21 L/kg e studi *in vitro* ne hanno dimostrato l'abilità di legare le proteine plasmatiche al 97,5%. Il **metabolismo** di Amlodipina è principalmente a carico del fegato, ragion per cui la compromissione epatica influisce negativamente sulla *clearance* del farmaco causandone un aumento nell'emivita e nella AUC fino al 40-60%. Allo stesso modo, i pazienti anziani e con scompenso cardiaco possono essere soggetti a questo tipo di variazioni. Nei pazienti pediatrici (tra 6 e 17 anni) la *clearance* orale tipica di Amlodipina corrisponde a 22,5 e 27,4 L/h, negli individui di genere maschile, e a 16,6 e 21,3 L/h, negli individui di genere femminile. L'emivita di eliminazione plasmatica terminale di Amlodipina è di circa 35-50 ore, fenomeno che ne giustifica la somministrazione in monodose giornaliera. Il farmaco viene **eliminato** tramite urine per il 10% come molecola base e per il 60% come composti inattivi metabolizzati.

Amlodipina possiede un'elevata affinità per i canali del calcio localizzati a livello vascolare, inibendo lo stimolo alla contrazione e favorendo il rilassamento della parete vascolare.

### 3.4. Sicurezza e tollerabilità

I **possibili effetti avversi** correlati all'impiego di Amlodipina sono perlopiù lievi, tra cui si annoverano sonnolenza, capogiri/cefalea, disturbi della vista, palpitazioni, vampate di calore, dispnea, disturbi gastro-intestinali (dolore addominale, nausea, diarrea/costipazione e dispepsia), gonfiore alle caviglie, crampi muscolari, affaticamento e astenia. In luce di alcuni di questi effetti avversi appena menzionati, Amlodipina può alterare la capacità di condurre veicoli e utilizzare macchinari.

Riguardo alle tematiche di **fertilità, gravidanza e allattamento**, vi sono alcune evidenze precliniche che vale la pena menzionare e considerare nell'impiego di Amlodipina. Alcuni dati su modelli animali riportano possibili alterazioni biochimiche reversibili negli spermatozoi, ma che attualmente non hanno riscontri clinici sulla fertilità nell'uomo. La sicurezza del farmaco in fase di gravidanza non è stata attualmente stabilita, e vi sono evidenze di una possibile tossicità ad alti dosaggi nei modelli animali; l'uso in gravidanza è dunque raccomandato solo in assenza di soluzioni alternative. Per quanto riguarda l'allattamento, è stata riscontrata l'escrezione di Amlodipina attraverso il latte materno, con un intervallo interquartile tra il 3 e il 15% della dose materna ricevuta dal feto.

Nell'**utilizzo concomitante con altri farmaci**, Amlodipina ha dimostrato interazione con gli induttori/inibitori del CYP3A4. L'impiego di inibitori di questo citocromo richiedono un attento monitoraggio clinico e un aggiustamento del dosaggio poiché possono aumentare l'esposizione ad Amlodipina con conseguente rischio di ipotensione. Altri farmaci con possibile interazione farmacologica con Amlodipina sono Tacrolimus, Ciclosporina, Simvastatina e gli inibitori di mTOR. Amlodipina non interferisce invece con Atorvastatina, Digossina o Warfarin.

Infine, Amlodipina è **controindicata** nei casi di: ipersensibilità al principio attivo, molecole analoghe o eccipienti presenti nella formulazione, ipotensione grave, shock (incluso shock cardiogeno), ostruzione dell'efflusso ventricolare sinistro e insufficienza cardiaca con instabilità emodinamica dopo infarto del miocardio acuto.

### 3.5. Studi più rilevanti

#### • Studio CAMELOT: Amlodipina riduce l'insorgenza di eventi cardiovascolari rispetto a Enalapril e al placebo in pazienti normotesi con malattia coronarica

Lo studio CAMELOT (*Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*) è uno studio in doppio cieco, randomizzato, multicentrico della durata di due anni e condotto a partire dal 1999 (20). La sua peculiarità è stata quella di reclutare **pazienti normotesi** (pressione diastolica < 100 mmHg) – categoria frequentemente esclusa da molti trial clinici – **e con malattia coronarica**, accertata mediante angiografia coronarica (stenosi > 20%). Il fine dello studio era valutare l'effetto di Amlodipina ed Enalapril, due agenti antipertensivi somministrati rispettivamente alle dosi di 5-10 mg e 10-20 mg, sull'insorgenza di eventi cardiovascolari avversi (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco rianimato, rivascolarizzazione coronarica, ricovero per angina pectoris, ricovero per insufficienza cardiaca congestizia, ictus fatale o non fatale o attacco ischemico transitorio e qualsiasi nuova diagnosi di malattia vascolare periferica). Nello studio CAMELOT sono stati arruolati 1.997 pazienti di età compresa tra 32 e 82 anni, di cui 1.856 hanno completato il protocollo e 1.991 sono stati inclusi nell'analisi sull'efficacia. 663 pazienti sono stati randomizzati al gruppo Amlodipina, 673 al gruppo Enalapril e 655 al gruppo placebo. Tra questi pazienti, un'ampia maggioranza seguiva almeno una terapia concomitante, tra cui si annoverano statine, inibitori del sistema renina-angiotensina, diuretici, beta-bloccanti e acido acetilsalicilico.

Amlodipina ha rivelato un sostanziale beneficio cardiovascolare sia nei confronti del placebo che di Enalapril. Innanzitutto, è stata valutata l'efficacia antipertensiva che ha mostrato una riduzione significativa e comparabile dei livelli pressori nei gruppi assegnati ai due farmaci, pari a -4,8/-2,5 mmHg per Amlodipina e -4,9/-2,4 mmHg per Enalapril (sistolica/diastolica); mentre nel gruppo placebo si è osservato un aumento medio di +0,7/+0,6 mmHg rispetto ai valori di partenza. **Amlodipina ha ridotto significativamente l'insorgenza di eventi cardiovascolari sia rispetto al placebo che a Enalapril**: 110 eventi si sono verificati nel gruppo Amlodipina (16,6%), 136 nel gruppo Enalapril (20,2%) e 151 nel gruppo placebo (23,1%; vedi Tabella 1). La riduzione relativa del rischio di eventi cardiovascolari con Amlodipina rispetto al placebo è risultata dunque

del 31%, a indicare che per ogni 16 pazienti trattati con Amlodipina vi era in media 1 evento cardiovascolare avverso evitato nel corso dei 2 anni (20). In particolare, si è osservata un'ampia riduzione del rischio di rivascolarizzazione coronarica (-27,4%; 78 eventi nel gruppo Amlodipina vs 103 nel gruppo placebo;  $p = 0,03$ ), di ospedalizzazione per angina (-42%; 51 eventi nel gruppo Amlodipina vs 84 eventi nel gruppo placebo;  $p = 0,002$ ), di infarto miocardico non fatale (-26%; 14 eventi nel gruppo Amlodipina vs. 19 eventi nel gruppo placebo;  $p = 0,37$ ) e di ictus o attacco ischemico transitorio (-50,4%; 6 eventi nel gruppo Amlodipina vs 12 eventi nel gruppo placebo;  $p = 0,15$ ). Tra le singole componenti dell'endpoint primario, solo il tasso di ospedalizzazione per angina ha mostrato una differenza statisticamente significativa tra Amlodipina ed Enalapril (Tabella 1).

In aggiunta, un sottogruppo di 274 pazienti è stato sottoposto ad ecografia intravascolare, o IVUS (*IntraVascular*

*UltraSound*), per determinare gli eventuali effetti anti-aterosclerotici dei due farmaci in analisi (91 pazienti assegnati al gruppo Amlodipina, 88 al gruppo Enalapril e 95 al gruppo placebo). I pazienti trattati con **Amlodipina hanno mostrato un significativo rallentamento della progressione aterosclerotica**, per una variazione del volume dell'ateroma dello 0,5% contro l'1,3% del gruppo placebo. Sebbene anche il gruppo Enalapril abbia mostrato un rallentamento nella progressione dell'aterosclerosi (variazione del volume dell'ateroma dello 0,8%) questo – differentemente da Amlodipina – non è risultato statisticamente significativo nei confronti del placebo. In conclusione, la somministrazione di Amlodipina in pazienti normotesi con malattia coronarica risulta efficace nel prevenire l'insorgenza di eventi cardiovascolari avversi, la sua efficacia si è rivelata superiore a quella di Enalapril presumibilmente grazie alle proprietà anti-ischemiche tipicamente associate ad Amlodipina, che è infatti indicata nel trattamento dell'angina (20).

Studio CAMELOT: frequenza di eventi cardiovascolari e rapporti di rischio

Eventi CV	Tasso di eventi CV			Amlodipina vs Placebo		Amlodipina vs Enalapril	
	Amlodipina	Placebo	Enalapril	HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Endpoint primario	110 (16,6%)	151 (23,1%)	136 (20,2%)	0,69 (0,54-0,88)	0,003	0,81 (0,63-1,04)	0,1
Singole componenti							
Rivascolarizzazione coronarica	78 (11,8%)	103 (15,7%)	95 (14,1%)	0,73 (0,54-0,98)	0,03	0,84 (0,62-1,13)	0,24
Ospedalizzazione per angina	51 (7,7%)	84 (12,8%)	86 (12,8%)	0,58 (0,41-0,82)	0,002	0,59 (0,42-0,84)	0,003
Infarto miocardico non fatale	14 (2,1%)	19 (1,8%)	8 (1,2%)	0,73 (0,37-1,46)	0,37	1,32 (0,60-2,90)	0,49
Ictus o TIA	6 (0,9%)	12 (1,8%)	8 (1,2%)	0,50 (0,19-1,32)	0,15	0,76 (0,26-2,20)	0,61
Decesso per cause CV	5 (0,8%)	2 (0,3%)	5 (0,7%)	2,46 (0,48-12,7)	0,27	1,07 (0,17-3,70)	0,91
Ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia	3 (0,5%)	5 (0,8%)	4 (0,6%)	0,59 (0,14-2,47)	0,46	0,78 (0,17-3,37)	0,74
Arresto cardiaco rianimato	0	4 (0,6%)	1 (0,1%)	NA	0,04	NA	0,31
Arteriopatia periferica di nuova insorgenza	5 (0,8%)	2 (0,3%)	8 (1,2%)	2,6 (0,50-13,4)	0,24	0,63 (0,21-1,93)	0,41
Endpoint secondario							
Rivascolarizzazione dopo un intervento coronarico percutaneo al basale	27 (4,1%)	52 (7,9%)	42 (6,2%)	0,49 (0,31-0,78)	0,002	0,66 (0,40-1,06)	0,09
Mortalità per tutte le cause	7 (1,1%)	6 (0,9%)	8 (1,2%)	1,14 (0,38-3,40)	0,82	0,92 (0,33-2,53)	0,87

CV: cardiovascolare; HR: *hazard ratio*; CI: intervallo di confidenza; TIA: attacco ischemico transitorio; NA: non disponibile

Modificato da ref. 20

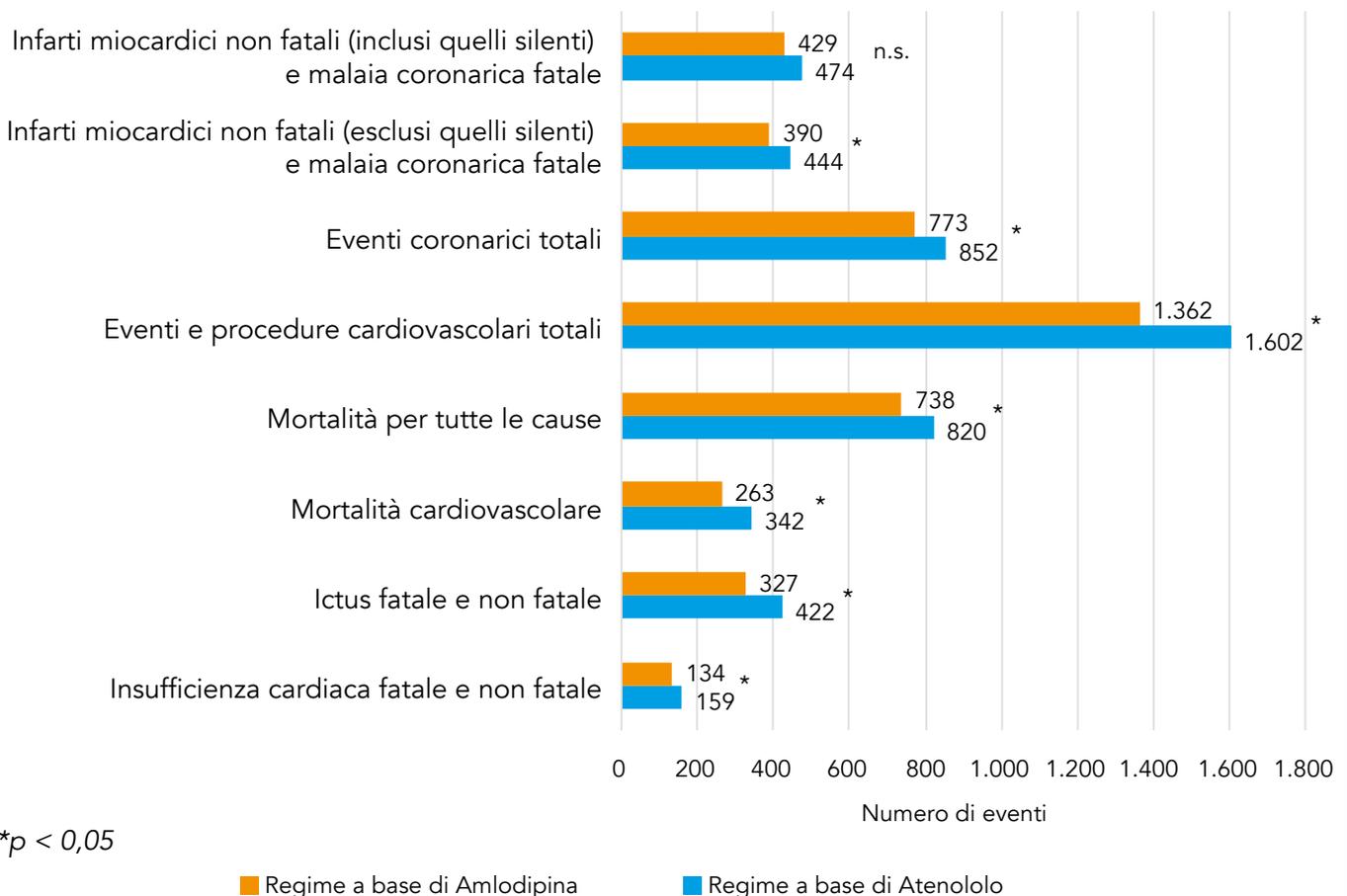
Tabella 1

**• Studio ASCOT-BPLA: il regime antipertensivo a base di Amlodipina e Perindopril svolge una migliore azione cardioprotettiva rispetto al regime a base di Atenololo e Bendroflumetiazide**

Lo studio ASCOT-BPLA (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm*) è stato un ampio studio clinico controllato, randomizzato, multicentrico, prospettico che ha coinvolto 19.257 pazienti ipertesi di età compresa tra 40 e 79 anni e condotto a partire da Febbraio 1998 (21). I pazienti inclusi in questo studio dovevano presentare almeno tre dei seguenti fattori di rischio cardiovascolare: ipertrofia ventricolare sinistra, altre anomalie evidenziate dall'elettrocardiogramma, diabete mellito di tipo 2, arteriopatia periferica, precedente ictus o attacco ischemico transitorio, sesso maschile, età  $\geq 55$  anni, microalbu-

minuria o proteinuria, tabagismo, rapporto colesterolo plasmatico totale/colesterolo HDL  $\geq 6$  e storia familiare di malattia coronarica prematura. Lo studio ASCOT-BPLA mirava a valutare e confrontare gli effetti a lungo termine dei due regimi antipertensivi sull'infarto miocardico non fatale e sulla malattia coronarica fatale. I due regimi terapeutici a confronto erano basati uno su Amlodipina 5-10 mg (n=9.639), con la possibilità di aggiungere Perindopril 4-8 mg secondo necessità, e uno su Atenololo 50-100 mg (n=9.618), con la possibilità di aggiungere Bendroflumetiazide 1,25-2,5 mg e potassio secondo necessità. Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo 5,5 anni, a Ottobre 2004, poiché i pazienti assegnati al regime a base di Atenololo presentavano una mortalità significativamente più elevata, nonché esiti peggiori in diversi

**Studio ASCOT-BPLA: numero di eventi cardiovascolari nei regimi a base di Amlodipina e Atenololo**



Modificato da ref. 21

Figura 2

Nello studio ACCOMPLISH, l'aggiunta di Amlodipina al regime di trattamento con Benazepril ha ridotto mortalità e morbilità cardiovascolare rispetto all'aggiunta di un diuretico tiazidico.

fattori secondari rispetto a quelli assegnati al regime a base di Amlodipina. In termini di efficacia antipertensiva, il 53% di tutti soggetti coinvolti ha raggiunto i valori pressori target indipendentemente dal gruppo di trattamento. Lungo tutta la durata dello studio, **i pazienti assegnati al regime basato su Amlodipina hanno mostrato valori pressori mediamente inferiori rispetto al regime a base di Atenololo** – in particolare al terzo mese di trattamento – per una differenza media di 2,7/1,9 mmHg (sistolica/diastolica).

L'endpoint primario è stato valutato come il tasso combinato di infarto miocardico non fatale (compreso quello silente) e di malattia coronarica fatale, e si è manifestato negli individui assegnati al gruppo Amlodipina con una frequenza inferiore del 10% rispetto ad Atenololo, differenza che non ha però raggiunto la significatività statistica (Figura 2). Significativa è stata invece la **riduzione del rischio relativo di tutti gli endpoint secondari nel gruppo assegnato ad Amlodipina** (Figura 2), ossia: infarto miocardico non fatale (escluso quello silente) e malattia coronarica fatale (-13%;  $p = 0,0458$ ), eventi coronarici totali (-13%;  $p = 0,0070$ ), eventi e procedure cardiovascolari totali (-16%;  $p < 0,0001$ ), mortalità per tutte le cause (-11%;  $p = 0,0247$ ), mortalità per cause cardiovascolari (-24%;  $p = 0,0010$ ) e totalità degli ictus fatali e non fatali (-23%;  $p = 0,0003$ ). Amlodipina ha inoltre ridotto il rischio relativo di alcuni tra gli endpoint terziari valutati quali quello di angina instabile (-32%;  $p = 0,0115$ ), di malattia arteriosa periferica (-35%;  $p = 0,0001$ ) e di diabete di nuova insorgenza (-30%;  $p < 0,0001$ ).

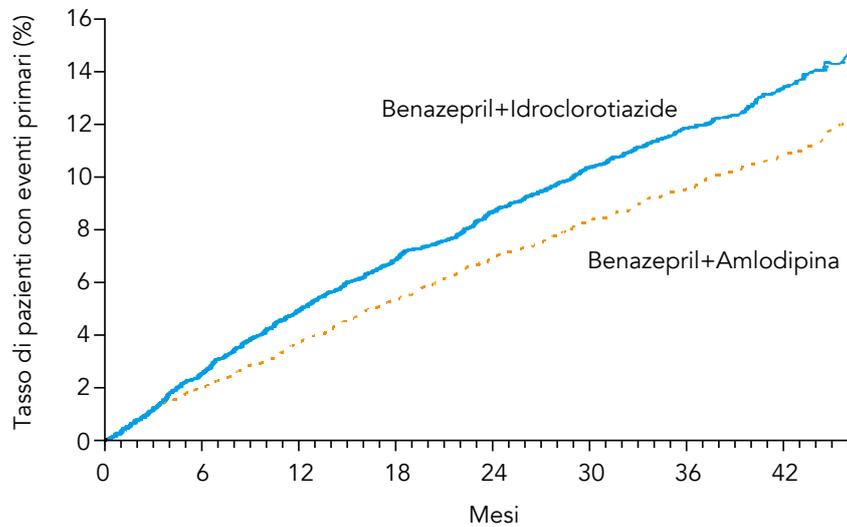
In conclusione, lo studio ASCOT-BPLA ha mostrato tassi significativamente inferiori di eventi coronarici e di ictus nei soggetti a cui è stato somministrato un regime a base di Amlodipina rispetto a quelli a cui è stato assegnato un regime a base di Atenololo. Un'analisi di compendio ha valutato quali variabili contribuissero maggiormente alla variazione del rischio tra i due bracci di trattamento: la variazione della pressione arteriosa è risultata essere il principale fattore contribuente alla ridotta insorgenza di ictus, mentre la variazione dei livelli di colesterolo HDL si è evidenziata come principale fattore contribuente all'insorgenza di eventi coronarici.

• **Studio ACCOMPLISH: l'aggiunta di Amlodipina al trattamento antipertensivo con Benazepril risulta più efficace dell'aggiunta di Idroclorotiazide nel prevenire mortalità e morbilità cardiovascolari**

Lo studio ACCOMPLISH (*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension*) è uno studio randomizzato, multicentrico e in doppio cieco che ha confrontato i tassi di morbilità e mortalità per cause cardiovascolari nel trattamento con Benazepril, un ACE-inibitore, combinato ad Amlodipina o Idroclorotiazide, un diuretico, entrambi formulati in una compressa singola con l'ACE-inibitore e somministrati a soggetti ipertesi ad alto rischio di eventi cardiovascolari (23). La sperimentazione è stata interrotta precocemente dopo un follow-up di circa 36 mesi a causa della documentata superiorità della combinazione Benazepril+Amlodipina rispetto a Benazepril+Idroclorotiazide. Lo studio ACCOMPLISH ha avuto luogo in 548 centri tra Ottobre 2003 e Maggio 2005. Sono stati inclusi pazienti che presentavano una delle seguenti caratteristiche: storia di eventi coronarici, infarto del miocardio, rivascolarizzazione o ictus, funzionalità renale compromessa, malattia arteriosa periferica, ipertrofia ventricolare sinistra o diabete mellito. 5.744 pazienti sono stati assegnati al gruppo Benazepril+Amlodipina e 5.762 al gruppo Benazepril+Idroclorotiazide; l'età media corrispondeva a 68,4 anni.

Durante il corso dello studio, il regime a base di Benazepril+Amlodipina ha mostrato valori pressori significativamente inferiori a quelli del gruppo Benazepril+Idroclorotiazide, per una differenza media di 0,9/1,1 mmHg (valori medi di sistolica/diastolica a fine studio: 131,6/73,3 mmHg nel gruppo Benazepril+Amlodipina vs 132,5/74,4 mmHg nel gruppo Benazepril+Idroclorotiazide). **75,4% dei pazienti assegnati a Benazepril+Amlodipina hanno raggiunto i valori pressori richiesti (< 140/90 mmHg) contro i 72,4% del gruppo di confronto.** L'endpoint primario, definito come il composito di un evento cardiovascolare e della morte per cause cardiovascolari, si è verificato in 552 pazienti del gruppo Benazepril+Amlodipina (9,6%) rispetto ai 679 del gruppo Benazepril+Idroclorotiazide (11,8%) per **una riduzione del rischio relativo di endpoint primario pari al 19,6% nel gruppo assegnato a Benazepril+Amlodipina** (Figura 3). Anche gli endpoint secondari hanno mostrato una frequenza inferiore nel gruppo Benazepril+Amlodipina; si è infatti osservata

**Studio ACCOMPLISH: tasso dell'endpoint primario composito**



**Numero a rischio**

Benazepril+Amlodipina	5.512	5.317	5.141	4.959	4.739	2.826	1.447
Benazepril+Idroclorotiazide	5.483	5.274	5.082	4.892	4.655	2.749	1.390

Endpoint primario composito: eventi cardiovascolari e mortalità per cause cardiovascolari

Modificato da ref. 23

Figura 3

una riduzione del rischio composito relativo di morte per cause cardiovascolari e infarto o ictus non fatali pari al 21,2% (Benazepril+Amlodipina: 288 eventi vs Benazepril+Idroclorotiazide: 364 eventi), oltre che una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari totali pari al 17,4% (Benazepril+Amlodipina: 494 eventi vs Benazepril+Idroclorotiazide: 592 eventi).

Nel complesso, il regime farmacologico a base di Benazepril+Amlodipina ha dimostrato una valida efficacia nel controllo pressorio e sostanziali benefici a livello di outcome cardiovascolare, superiori al regime basato su Benazepril+Idroclorotiazide.

**Conclusioni**

Amlodipina è un farmaco antipertensivo appartenente alla classe dei calcio-antagonisti e al gruppo delle diidropiridine. Questa molecola blocca l'afflusso di calcio nelle cellule muscolari vascolari e nei cardiomiociti, inibendo lo stimolo alla vasocostrizione, favorendo il rilassamento delle resistenze muscolari periferiche e riducendo la pressione sanguigna. Per queste sue proprietà, Amlodipina è indicata nel trattamento di ipertensione e angina

pectoris (sia di tipo cronico stabile che in conseguenza a vasospasmo). A differenza di altri agenti antipertensivi, Amlodipina ha mostrato proprietà anti-ischemiche e anti-aterosclerotiche che lo rendono peculiare nel panorama dell'armamentario terapeutico a disposizione dei clinici per il trattamento dell'ipertensione. Amlodipina è un farmaco ben tollerato i cui principali effetti avversi sono generalmente lievi e la cui somministrazione non è correlata al rischio di ipotensione acuta, grazie alla sua azione graduale e duratura. Nei pazienti anziani o con danno renale (eccetto se dializzati, casi in cui il farmaco non è impiegato) non sono richiesti aggiustamenti posologici per l'utilizzo di Amlodipina, mentre questa va impiegata con cautela nei pazienti con compromissione epatica poiché l'organo responsabile del suo metabolismo è il fegato. Amlodipina è stata testata in vari ampi studi clinici che ne hanno dimostrato l'efficacia di riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare sia a confronto di gruppi di controllo non trattati che di gruppi assegnati ad altri agenti antipertensivi comunemente impiegati nella pratica clinica. Amlodipina svolge un controllo pressorio comparabile e talvolta superiore a quello di altri agenti

antipertensivi, e viene inoltre impiegato in combinazione con farmaci inibitori del sistema renina-angiotensina per attuare un'azione sinergica che opera un controllo pressorio attraverso meccanismi d'azione differenti.

#### Bibliografia

- Zhou B, Carrillo-Larco RM, Danaei G, Riley LM, Paciorek CJ, Stevens GA, et al. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *The Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957–80.
- Tocci G, Battistoni A, Passerini J, Musumeci MB, Francia P, Ferrucci A, et al. Calcium channel blockers and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 Mar;20(2):121–30.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903–13.
- More than 700 million people with untreated hypertension [Internet]. World Health Organization (WHO); 2021. Available from: <https://www.who.int/news/item/25-08-2021-more-than-700-million-people-with-untreated-hypertension>
- Volpe M. Calcium Channel Blockers for the Clinical Management of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018 Mar;25(1):1–3.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041.
- Godfraind T. Discovery and Development of Calcium Channel Blockers. *Frontiers in Pharmacology* [Internet]. 2017 [cited 2022 Sep 23];8. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00286>
- Elliott WJ, Ram CVS. Calcium channel blockers. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2011 Sep;13(9):687–9.
- Ambrosioni E, Borghi C. Calcium channel antagonists in hypertension. *Am J Hypertens*. 1989 Feb;2(2 Pt 2):90S–93S.
- Yokoyama S, Kaburagi T. Clinical effects of intravenous nifedipine on renal function. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1983 Feb;5(1):67–71.
- van Zwieten PA, van Meel JC, Timmermans PB. Pharmacology of calcium entry blockers: interaction with vascular alpha-adrenoceptors. *Hypertension*. 1983;5(4 Pt 2):118–17.
- Pasanisi F, Elliott HL, Meredith PA, Sumner DJ, Reid JL. Effect of calcium channel blockers on adrenergic and nonadrenergic vascular responses in man. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7(6):1166–70.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997 Sep 13;350(9080):757–64.
- Liu L, Zhang Y, Liu G, Li W, Zhang X, Zanchetti A, et al. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. *J Hypertens*. 2005 Dec;23(12):2157–72.
- Dahlöf B, Hansson L, Lindholm LH, Scherstén B, Wester PO, Ekblom T, et al. STOP-Hypertension 2: a prospective intervention trial of “newer” versus “older” treatment alternatives in old patients with hypertension. *Swedish Trial in Old Patients with Hypertension*. *Blood Press*. 1993 Jun;2(2):136–41.
- Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet*. 2000 Jul 29;356(9227):366–72.
- Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A, et al. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press*. 2003;12(3):160–7.
- Packer M, Carson P, Elkayam U, Konstam MA, Moe G, O'Connor C, et al. Effect of Amlodipine on the Survival of Patients With Severe Chronic Heart Failure Due to a Nonischemic Cardiomyopathy: Results of the PRAISE-2 Study (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation 2). *JACC: Heart Failure*. 2013 Aug 1;1(4):308–14.
- Mason RP. Mechanisms of plaque stabilization for the dihydropyridine calcium channel blocker amlodipine: review of the evidence. *Atherosclerosis*. 2002 Dec;165(2):191–9.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 10;292(18):2217–25.
- Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489):895–906.
- Poulter NR, Wedel H, Dahlöf B, Sever PS, Beevers DG, Caulfield M, et al. Role of blood pressure and other variables in the differential cardiovascular event rates noted in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA). *Lancet*. 2005 Sep 10;366(9489):907–13.
- Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2417–28.



# UNA SCELTA DI VALORE

# PER FAVORIRE L'ADERENZA

rosuvastatina/ezetimibe  
**Cholecomb**

**TRIVERAM**<sup>®</sup>  
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA

**COSYREL**<sup>®</sup>  
Bisoprololo fumarato Perindopril arginina

**TERAXANS**<sup>+</sup>  
PERINDOPRIL /INDAPAMIDE

**TRIPLIAM**<sup>▽</sup>  
perindopril / indapamide / amlodipina

**COVERLAM**<sup>▽</sup>  
perindopril /amlodipina

**Preterax**  
perindopril arginina / indapamide



Deposito in AIFA in data 21/10/2022  
COD. AZ. M-CHOLE-IT-00090

#### REGIME DI FORNITURA

Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR). Classe A. TRIVERAM e CHOLECOMB con Nota 13.

#### PREZZO AL PUBBLICO

CHOLECOMB 5 mg/10 mg: € 16,04;  
CHOLECOMB 10 mg/10 mg: € 18,14;  
CHOLECOMB 20 mg/10 mg: € 18,14.  
TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg: € 13,98  
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg: € 15,20 - TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg: € 15,20.  
COSYREL 5 mg/5 mg: € 10,48 - COSYREL 5 mg/10 mg: € 10,48  
COSYREL 10 mg/5 mg: € 10,89 - COSYREL 10 mg/10 mg: € 10,89  
TERAXANS 10 mg/2,5 mg: € 15,59  
TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/5 mg: € 13,36 - TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/10 mg: € 13,36  
TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/5 mg: € 13,03 - TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/10 mg: € 13,84  
COVERLAM 5 mg/5 mg: € 15,15 - COVERLAM 5 mg/10 mg: € 15,15  
COVERLAM 10 mg/5 mg: € 15,70 - COVERLAM 10 mg/10 mg: € 17,41  
PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg: € 16,50 - PRETERAX 5 mg/1,25 mg: € 16,50  
Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.  
RCP consultabili mediante click sul pulsante.

[Consulta RCP](#)