



# PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

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

Anno XV - N. 2, Giugno 2023

ISSN 2039-8360

01

Quando il caffè  
faceva male

03

Le Linee Guida  
Europee per  
l'ipertensione arteriosa  
compiono 20 anni.  
*Presentate al congresso  
ESH 2023 di Milano*

05

Necessità cliniche e nuove  
tecnologie per lo screening  
della Fibrillazione Atriale

02

Combinazione  
rosuvastatina e acido  
acetilsalicilico:  
un caso clinico

04

Uso dei beta-bloccanti  
nel paziente  
diabetico

06

Le combinazioni  
nel controllo della  
pressione e il  
mantenimento  
dell'aderenza al  
trattamento



Quando il caffè faceva male <i>Claudio Borghi</i>	4
Combinazione rosuvastatina e acido acetilsalicilico: un caso clinico <i>Alberto Corsini, Riccardo Sarzani</i>	6
Le Linee Guida Europee per l'ipertensione arteriosa compiono 20 anni Presentate al congresso ESH 2023 di Milano <i>Giovambattista Desideri</i>	16
Uso dei beta-bloccanti nel paziente diabetico <i>Claudio Ferri</i>	24
Necessità cliniche e nuove tecnologie per lo screening della Fibrillazione Atriale <i>Agostino Viridis, Giovambattista Desideri</i>	30
Le combinazioni nel controllo della pressione e il mantenimento dell'aderenza al trattamento <i>Claudio Ferri, Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	36

**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 ©2023 MEDIABOUT S.r.l.  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

# Quando il caffè faceva male

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

L'ambito della divulgazione scientifica è popolato da una serie infinita di informazioni incontrollate che di volta in volta suggeriscono o sconsigliano il consumo di sostanze, comportamenti o abitudini personali in assenza di evidenze sostenute da una corretta metodologia di indagine. In particolare, "questo fa bene" o "questo fa male" sono un mantra della nostra vita quotidiana sulla base del quali si indirizzano scelte e consuetudini del tutto ingiustificate. Il caffè è una delle sostanze cadute in uno di questi paradossi.

Dopo l'acqua, la bevanda più bevuta nel mondo è certamente il caffè. Ogni giorno milioni di tazzine di caffè vengono consumate ad ogni latitudine e preparato modalità molti diverse ma tutte caratterizzate da una intensa partecipazione emotiva che attribuisce al consumo del caffè una sorta di significato rituale e talora propiziatorio quando si dice "perché quella questione che ci riguarda non la discutiamo davanti ad un caffè". Il caffè è un insieme complesso di sostanze (sai stima oltre 1000) che possiamo suddividere in due grandi categorie: la caffeina e i composti antiossidanti (tabella 1).

Il caffè espresso contiene circa 60 mg di caffeina per tazza, il caffè solubile può variare fra i 30 ed i 90 mg, quello "americano" fornisce in genere fra 180 e 300 mg di caffeina per tazza, mentre il caffè decaffeinato solo 3 mg. Contenuti superiori possono essere presenti

negli integratori o nelle bevande energetiche. La caffeina attribuisce al caffè la capacità di tenerci svegli e reattivi e di generare quella spinta che noi ci aspettiamo quando beviamo un caffè, ma anche la capacità di generare difficoltà di addormentamento e/o vera e propria insonnia che porta molte persone a non bere caffè nel pomeriggio ed in serata. Effetti tossici sono molto rari e compaiono per dosaggi di  $\geq 1.2$  g (oltre 20 espressi), mentre la dose ritenuta letale si ritiene sia di oltre 10 grammi. Peraltro, avvelenamenti da caffeina dovuti al consumo di caffè sono rari, dal momento che sarebbero necessarie almeno 75-100 tazze di caffè consumate in breve tempo per avere conseguenze fatali. Le differenze nell'effetto della caffeina dipendono nella maggior parte dei casi ad una realtà di natura farmacocinetica (la caffeina si comporta come un farmaco a tutti gli effetti) sulla base della quale il metabolismo della caffeina differisce da soggetto a soggetto e condiziona una maggiore o minore probabilità di una breve o lunga durata dell'effetto eccitante della stessa. Proprio la natura farmacologica della caffeina è anche responsabile dei sintomi tipici della sindrome da astinenza che affligge i bevitori di caffè quando cessano la sua assunzione e che si caratterizza soprattutto per una fastidiosa sonnolenza associata a sintomi più o meno tipici di cefalea vasomotoria.

Tuttavia, dal punto di vista cardiovascolare l'aspetto di maggiore interesse per il caffè non è la caffeina, ma è l'effetto antiossidante della miriade di sostanze che sono contenute nel chicco di caffè che vengono di fatto trasferite nella tazzina che noi consumiamo durante il giorno (Tabella). Proprio la conversione dell'interesse dalla caffeina alle sostanze antiossidanti ha generato l'interesse per le azioni cardio-protettive del caffè ed il suo impatto favorevole che ne ha decretato l'ingresso nelle linee guida delle società scientifiche (in particolare *European Society of Cardiology*) che hanno di fatto introdotto il consumo moderato di caffè tra

## Costituenti del caffè

**Alcaloidi:** caffeina, trigonellina

**Alcooli:** cafestolo e kahweolo

**Antiossidanti:** furani, pirroli, maltolo, melanoidine, tocoferoli, acido clorogenico, lignani

**Altri composti:** potassio, magnesio, niacina, ecc.

Tabella 1

le strategie di prevenzione basate sulle modificazioni dello stile di vita. Il consumo abituale di caffè non modifica di fatto i valori di pressione arteriosa se non nei bevitori occasionali e saltuari. Una tazzina ogni tanto determina una modificazione della pressione molto più significativa rispetto alla assunzione sistematica della stessa sostanza. La assunzione di caffè non è responsabile dello sviluppo di aritmie cardiaca (soprattutto di tipo ipercinetico) e questo vale sia nei pazienti con cuore sano sia il coloro che sono sopravvissuti ad un infarto miocardico. Lo stesso vale per una altra condizione cardiovascolare assai diffusa come la fibrillazione atriale il cui sviluppo e controllo della frequenza cardiaca non sono significativamente influenzati dal consumo di caffè. Inoltre la caffè non modifica la prognosi clinica nei pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico ed in particolare lo studio GISSI Prevenzione condotto sulla popolazione italiana ha riportato una riduzione numerica di eventi cardiovascolari maggiori in questa importante tipologia di pazienti (Figura 1) che quindi non dovrebbero essere sottoposti ad una ingiustificata privazione quando abbiano una abitudine pre-esistente al consumo di caffè.

Tutti questi dati hanno sovvertito un concetto largamente diffuso e cioè che in presenza di malattia cardiovascolari anche solo potenziali (es. ipertensione arteriosa) la soluzione più saggia sia ridurre o sospendere la assunzione di caffè che, invece, dovrebbe essere introdotto tra le sostanze ad azione cardioprotettiva ed utilizzato con finalità preventive. L'insieme di queste evidenze rappresenta la base per il risultato più eclatante e, probabilmente, inatteso legato al consumo di caffè e rappresentato dalla riduzione della mortalità con un progressivo incremento del benefico incrementando il

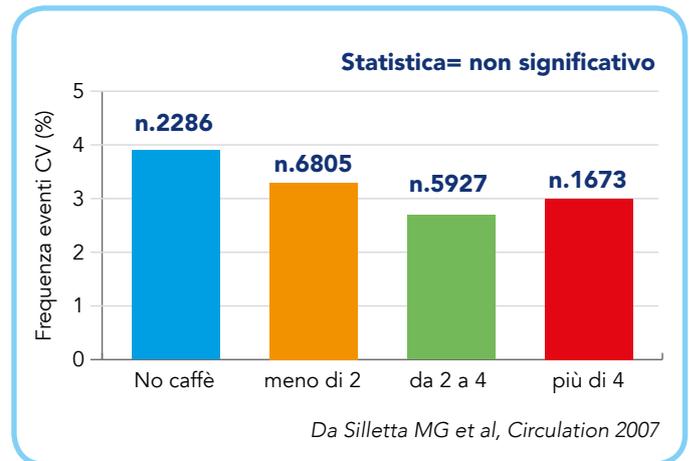


Figura 1

consumo da 0 a 5 tazzine al giorno con un effetto che appare coerente con quanto riportato in precedenza e fortemente significativo in termini di epidemiologia clinica.

In termini pratici, la vicenda del caffè dovrebbe fare riflettere sulla natura scientifica delle raccomandazioni in termini di abitudini di vita e considerare che la esperienza dei singoli e le apparenze dovrebbero essere disgiunte dalle evidenze scientifiche soprattutto in ambito clinico. L'affermarsi progressivo degli studi osservazionali su grandi popolazioni stanno infatti sovvertendo alcune delle congetture derivate dalla saggezza popolare, che come tale è un valore assoluto della società, ma il cui valore in termini salutistici dovrebbe sempre essere corroborato da dati di fatto e la vicenda della bevanda più gradita al mondo dopo l'acqua dovrebbe essere di esempio.

# Combinazione rosuvastatina e acido acetilsalicilico: un caso clinico

Alberto Corsini<sup>1</sup>, Riccardo Sarzani<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professore Ordinario di Farmacologia, Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari "Rodolfo Paoletti", Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup> Professore Ordinario di Medicina Interna e Specialista in Cardiologia; Direttore Clinica Medica e Geriatrica; Scuola Specializzazione in Geriatria; Scuola Specializzazione Medicina di Comunità e delle Cure Primarie; Hypertension Excellence Centre ESH; Centro LIPIGEN della SISA per le Dislipidemie; Medicina Respiratoria e Centro Antifumo; Università Politecnica delle Marche e IRCCS-INRCA, Ancona

Rosuvastatina è una valida e comune terapia statinica ad azione ipolipemizzante che permette di prevenire l'insorgenza di gravi eventi CV. Nei pazienti in cui la monoterapia non risulti adeguatamente efficace nel controllo del rischio CV, la combinazione a dose fissa con acido acetilsalicilico può ulteriormente ridurre il rischio aterosclerotico e agevolare lo schema terapeutico favorendo l'aderenza alla terapia.

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) rappresentano ancora oggi la principale causa di mortalità in Italia e comportano un elevato costo economico e sanitario. Per ridurre l'incidenza di eventi CV fatali e non fatali (come la coronaropatia, l'ictus ischemico e l'arteriopatia periferica), è necessario agire sui fattori di rischio modificabili, tra cui il fumo, l'attività fisica, l'alimentazione, la pressione arteriosa, il diabete di tipo 2 e la dislipidemia (1). In particolare, la dislipidemia e i livelli di colesterolo LDL – il cosiddetto "colesterolo cattivo" – rappresentano i primi obiettivi per la prevenzione delle malattie CV.

L'osservatorio nazionale sull'impiego dei medicinali (OsMed) riporta che, nel 2021, il 13,5% della popolazione italiana ha utilizzato agenti ipolipemizzanti, percentuale che aumenta al 47,9% se si considerano esclusivamente i soggetti affetti da dislipidemia (2). Le statine, in particolare rosuvastatina e atorvastatina, costituiscono la categoria terapeutica maggiormente utilizzata, indipendentemente dal tipo di dislipidemia, con una prevalenza del 39,7% (2).

## La terapia statinica

Da più di 30 anni, le statine vengono impiegate come efficace strumento terapeutico ipolipemizzante al fine di ridurre l'incidenza di eventi CV; sono farmaci ampiamente studiati nella prevenzione delle malattie CV e svariati studi clinici randomizzati ne hanno dimostrato la capacità di rallentare, o addirittura invertire, la progressione dell'aterosclerosi (3–7). Le statine, oltre a ridurre il colesterolo LDL, possono avere effetti pleotropici e antinfiammatori che potrebbero risultare utili nelle fasi iniziali del trattamento, specialmente in condizioni cliniche acute come la sindrome coronarica acuta (8,9).

Gli effetti benefici delle statine derivano dalla loro capacità di ridurre la biosintesi del colesterolo, queste agiscono infatti inibendo l'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, responsabile della sintesi endogena del colesterolo. Questo meccanismo porta a una maggiore espressione dei recettori delle LDL sulla superficie cellulare, favorendo l'assorbimento sia del colesterolo LDL e che delle lipoproteine a bassissima densità (VLDL; *Very Low Density Lipoprotein*), riducendo così il livello complessivo di colesterolo nel

sangue (10). Poiché la via metabolica del mevalonato – in cui l'enzima HMG-CoA reduttasi è coinvolto – produce una serie di isoprenoidi vitali per diverse funzioni cellulari, l'inibizione di HMG-CoA reduttasi può indurre svariati effetti pleiotropici indipendentemente dall'azione ipolipidemizzante (11). Alcuni di questi meccanismi hanno un'azione vascolare diretta inibendo la generazione di specie reattive dell'ossigeno, riducendo la secrezione di metalloproteinasi, aumentando l'attività fibrinolitica e favorendo l'attività dell'ossido nitrico sintetasi endoteliale (11). Alcune statine possiedono inoltre importanti proprietà immunomodulanti che contribuiscono al loro effetto benefico nell'aterosclerosi, al di là della riduzione del colesterolo (12,13). Infine, vi sono evidenze di proprietà quali l'inibizione della migrazione, proliferazione e adesione cellulare, che contribuiscono all'inibizione della crescita tumorale (11).

### Rosuvastatina

Vi sono varie statine disponibili e che si differenziano per assorbimento, biodisponibilità, legame con le proteine plasmatiche, escrezione e solubilità, nonché per il loro costo per il sistema sanitario (10). Tra queste, la rosuvastatina ha dimostrato la sua efficacia in svariati trial clinici, studi in cui un basso dosaggio di questa statina è risultato essere più efficace nel ridurre i livelli di LDL rispetto ad altre statine come simvastatina, atorvastatina e pravastatina (14–17), rivelandosi essere, tra queste, l'agente più potente nella riduzione del rischio CV (10). Oltre alla riduzione dei livelli di colesterolo LDL e VLDL, la rosuvastatina agisce su altri aspetti del profilo lipidico, riducendo i livelli di trigliceridi (TG) e di apolipoproteina B (la principale proteina delle LDL). La rosuvastatina aumenta contemporaneamente la produzione delle lipoproteine ad alta densità (HDL), note come "colesterolo buono", si presume attraverso la stimolazione della sintesi dell'apolipoproteina A (la principale proteina delle HDL) o l'inibizione del suo catabolismo e/o del trasferimento degli colesteril estere (15,18). Rosuvastatina agisce inoltre sui marcatori di infiammazione vascolare e rallenta l'ispessimento della placca aterosclerotica.

Rosuvastatina raggiunge la concentrazione plasmatica massima dopo circa 5 ore dall'assunzione orale e possiede una biodisponibilità assoluta di circa il 20% (19). Questo farmaco viene inoltre captato a livello epatico, il principale sito di sintesi del colesterolo e di eliminazione delle LDL. Nell'impiego di rosuvastatina,

è importante considerare le possibili interazioni farmacologiche, in particolare, le statine possono interagire con inibitori del CYP3A4; è stato infatti osservato un aumento del rischio di rhabdmiolisi nei casi di co-somministrazione di statine e alcuni farmaci (e.g. amiodarone, eritromicina, etc.). Il metabolismo delle statine può variare a seconda dell'isoenzima coinvolto; tuttavia, statine come rosuvastatina o fluvastatina presentano un vantaggio in termini di interazioni farmacologiche rispetto ad altre statine (19).

Numerosi trial clinici hanno dimostrato i benefici clinici del meccanismo d'azione della rosuvastatina. Tra questi, lo studio ASTEROID ha dimostrato come la terapia con rosuvastatina 40 mg/die porti a una significativa regressione delle stenosi vascolari (20,21). In questo studio, rosuvastatina ha consentito una riduzione del colesterolo LDL del 53,2%, riducendone i valori plasmatici medi da 130,4 mg/dL a 60,8 mg/dL, e contemporaneamente aumentando il colesterolo HDL del 14,7%, da valori plasmatici medi di 43,1 a 49,0 mg/dL (20). Inoltre, la rosuvastatina è risultata utile anche nella gestione dell'aterosclerosi carotidea, riducendo la progressione dello spessore dell'intima media e la percentuale di nucleo necrotico ricco di lipidi nell'ateroma (22,23). Un altro studio noto è lo studio JUPITER, interrotto prematuramente per via del notevole beneficio osservato nel braccio di trattamento con rosuvastatina rispetto al placebo. A circa due anni dall'inizio dello studio, rosuvastatina, somministrata alla dose di 20 mg/die, aveva comportato una riduzione del rischio di eventi CV (endpoint composto di infarto miocardico, ictus o morte per cause CV) pari al 55% nei pazienti che avevano raggiunto un livello di LDL inferiore a 70 mg/dL. Lo studio JUPITER ha inoltre preso in considerazione i livelli di proteina C reattiva (PCR), un biomarcatore dell'infiammazione e predittore del rischio CV su cui le statine agiscono riducendone i livelli. I pazienti che avevano raggiunto un valore di PCR inferiore a 2 mg/dL e a 1 mg/dL, insieme al target di LDL < 70 mg/dL, mostravano rispettivamente una riduzione del rischio CV pari al 65% e al 79% (Tabella 1) (24). Infine, un'importante meta-analisi derivata dal database VOYAGER – comprensivo dei dati 32.258 pazienti ottenuti da 37 studi differenti – afferma che, tra rosuvastatina, atorvastatina e simvastatina, rosuvastatina è la più efficace nel ridurre il colesterolo LDL e nel raggiungere i livelli lipidici target, soprattutto nei pazienti diabetici, sottolineando l'importanza di utilizzare una statina efficace alla dose appropriata per i pazienti ad alto rischio (25).

### Studio JUPITER: variazione del profilo lipidico plasmatico con rosuvastatina

	Basale		Durante il trattamento		Variazione percentuale (media quadratica minima, 95% CI)*
	Media (DS)	Mediana (SIQ)	Media (DS)	Mediana (SIQ)	
<b>Colesterolo totale (mg/dL)</b>	204 (41,2)	197 (179-224)	133,8 (25,4)	130 (116-148)	- 33,8 (da -35,6 a -31,9)
<b>C-LDL (mg/dL)</b>	130,4 (34,3)	127 (109-148)	60,8 (20,0)	58 (47-72)	-53,2 (da -55,6 a -50,9)
<b>C-HDL (mg/dL)</b>	43,1 (11,1)	41 (35-49)	49,0 (12,6)	47 (41-54)	+ 14,7 (da 12,3 a 17,1)
<b>Trigliceridi (mg/dL)</b>	152,2 (81,7)	135 (97-187)	121,2 (56,8)	109 (84-144)	-14,5 (da -19,4 a -9,6)
<b>Apolipoproteina B<sub>100</sub> (mg/dL)</b>	127,9 (29,2)	125 (107-144)	74,5 (22,3)	72 (58-85)	-41,5 (da -43,7 a -39,3)
<b>Apolipoproteina A-1</b>	138,6 (27,1)	135 (119-153)	150,2 (31,3)	148 (129-164)	+8,9 (da 6,5 a 11,3)
<b>Rapporto Apolipoproteina B/A-1</b>	0,95 (0,27)	0,93 (0,75-1,12)	0,51 (0,17)	0,49 (0,39-0,62)	-45,6 (da 47,7 a -43,5)
<b>Rapporto C-LDL/C-HDL</b>	3,2 (1,1)	3,1 (2,5-3,8)	1,3 (0,5)	1,3 (0,9-1,6)	-58,5 (da -60,7 a -56,2)
<b>Colesterolo non-HDL (mg/dL)</b>	160,9 (40,2)	157 (134-181)	84,8 (23,2)	81 (69-97)	-47,2 (da -49,4 a -45,1)

N=346

Abbreviazioni: CI: intervallo di confidenza; C-LDL: colesterolo delle lipoproteine a bassa densità; C-HDL: colesterolo delle lipoproteine ad alta densità; SIQ: scarto interquartile

\*Dalla media ponderata nel tempo per tutta la durata della terapia. P<0,001 per tutti i confronti tra basale e trattamento.

Modificata da ref 24

Tabella 1

#### Oltre la monoterapia

Nonostante la terapia con statine sia generalmente efficace nella riduzione del rischio CV, alcuni pazienti non riescono ad ottenere un controllo sufficiente con la sola terapia statinica. In questi casi, è possibile adottare una terapia combinata, che includa l'impiego di una molecola dal meccanismo d'azione complementare per ottenere una migliore gestione del rischio CV. L'acido acetilsalicilico (ASA) è uno dei farmaci cardiovascolari più studiati nella storia della medicina. Questo farmaco ha una comprovata efficacia nella riduzione dell'incidenza di infarto miocardico, ictus o morte vascolare nei pazienti con malattia vascolare attraverso la sua azione anti-aterosclerotica (26). Nello specifico, la sua attività antiaggregante deriva dall'acetilazione della ciclossigenasi che inibisce perciò la sintesi del trombossano A<sub>2</sub>, una prostaglandina dalla potente azione pro-aggregante piastrinica e vasocostrittiva.

Dopo assunzione orale, ASA viene rapidamente assorbito nell'intestino tenue e convertito in acido salicilico per idrolisi e, successivamente, in acido glicinic e glucoronico. L'emivita di ASA è breve, equivalente a circa 15-20 minuti, mentre a dosi terapeutiche più elevate, la capacità di conversione dell'acido salicilico viene superata e la sua farmacocinetica diventa non lineare, comportando un prolungamento dell'emivita apparente di eliminazione dell'acido salicilico da poche ore a

circa 24 ore. L'eliminazione avviene principalmente attraverso i reni, con l'acido salicilico che subisce un riassorbimento tubulare dipendente dal pH delle urine. Un'importante meta-analisi ha valutato l'efficacia e i rischi di ASA a basso dosaggio (50-325 mg/die) in un totale di 9.853 pazienti affetti da malattia cardiovascolare stabile (27). Le possibili patologie cardiovascolari includevano precedente infarto miocardico, angina stabile o ictus/attacco ischemico transitorio. ASA a basso dosaggio è stata associata a una significativa riduzione del 21% del rischio di eventi cardiovascolari, del 26% del rischio di infarto miocardico non fatale, del 25% del rischio di ictus e del 13% del rischio di mortalità generale. Il trattamento di 1.000 pazienti per una durata media di 33 mesi avrebbe impedito 33 eventi cardiovascolari, 12 infarti miocardici non fatali, 25 ictus non fatali e 14 decessi, e causato 9 episodi di sanguinamento grave (27). Tutti i benefici menzionati superano i rischi di complicazioni emorragiche che possono essere associati ad ASA, rendendone l'impiego a basso dosaggio come adeguato nel contesto di prevenzione secondaria (28). La combinazione di rosuvastatina e ASA rappresenta un'opzione terapeutica interessante per la prevenzione del rischio CV. Infatti, entrambi i farmaci hanno dimostrato un significativo effetto benefico nella riduzione del rischio aterosclerotico; la loro combinazione è indicata specificamente per la prevenzione secondaria

nei soggetti che non sono adeguatamente controllati dalla monoterapia. I meccanismi d'azione dei due farmaci coinvolgono vie biochimiche distinte: l'una, rosuvastatina, riduce il principale fattore aterogeno, ossia il colesterolo contenuto nelle lipoproteine LDL e VLDL, e l'altro, ASA, interviene sull'aggregazione piastrinica, responsabile dei trombi. Inoltre, l'utilizzo delle due principi attivi in combinazione fissa semplifica lo schema terapeutico, favorendone l'aderenza di dei pazienti alla terapia che, secondo alcune stime, varia dal 50% per la prevenzione primaria della malattia CV aterosclerotica al 66% per la prevenzione secondaria (29). Alcuni dati riportano infatti un dimezzamento dell'aderenza alla terapia con statine intorno al sesto mese di trattamento (Figura 1) (30). Tra le ragioni della scarsa aderenza alla terapia statinica si annoverano la prescrizione di regimi terapeutici complessi, una mancata o scarsa comprensione della severità della malattia e una percezione di incertezza riguardo l'efficacia del trattamento (21). Secondo alcune stime, l'aumento dell'aderenza alla terapia statinica dal 50 al 75% sarebbe di per sé in grado di ridurre del doppio nuovi decessi legati alle complicanze CV (30,31). Questi dati sottolineano dunque l'im-

L'aumento dell'aderenza alla terapia statinica dal 50 al 75% sarebbe di per sé in grado di ridurre del doppio nuovi decessi legati alle complicanze cardiovascolari.

portanza di un intervento terapeutico efficace che agevoli anche i pazienti più resistenti alla terapia a seguire uno schema d'uso, attraverso una sua semplificazione e un'adeguata informazione del paziente stesso. Va sottolineato che l'aderenza e la persistenza adeguata alla terapia con ipolipemizzanti sono associati a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari. Il Rapporto OsMed del 2021 riporta un'analisi condotta sui nuovi utilizzatori di terapia ipolipemizzante di almeno 45 anni, seguiti per un anno, per valutare l'aderenza e la persistenza ai trattamenti cronici. È emerso che il 42,8% dei soggetti ha mostrato un'alta aderenza al trattamento, mentre il 15,1% ha mostrato una bassa aderenza (2). La bassa aderenza tende ad aumentare con l'età, con il valore più alto riscontrato negli ultra-ottantacinquenni e nelle donne. Nel complesso, meno della

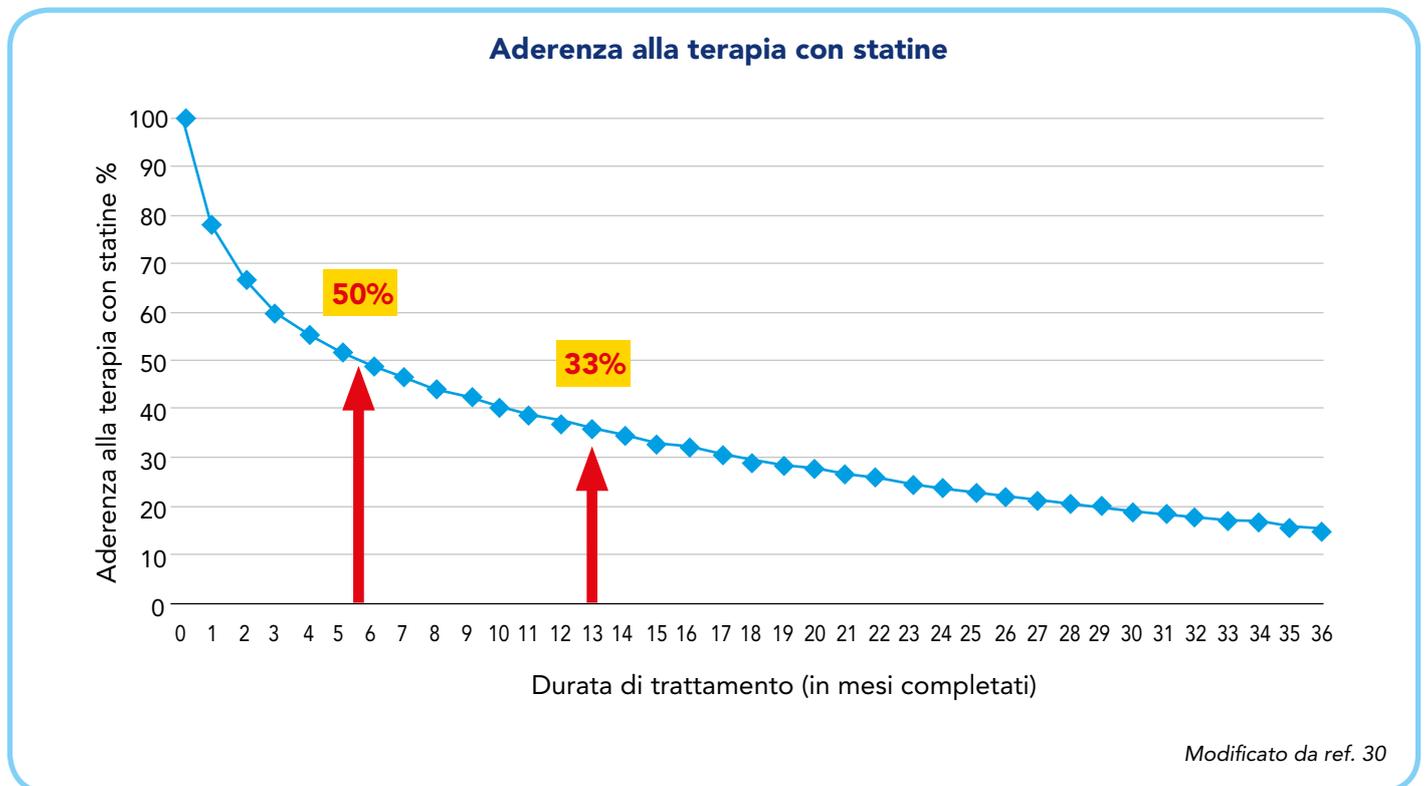


Figura 1

La combinazione di rosuvastatina e ASA permette una sinergia tra i meccanismi d'azione ipolipemizzante e antiaggregante che consentono una significativa riduzione del rischio aterosclerotico in prevenzione di possibili eventi cardiovascolari.

metà dei nuovi utilizzatori è risultata persistente al trattamento, con differenze regionali e gli uomini hanno mostrato percentuali di persistenza più elevate rispetto alle donne. L'aderenza e la persistenza alla terapia con statine risultano dunque essere importanti per ottenere i benefici attesi in termini di prevenzione cardiovascolare. Tuttavia, l'aderenza alla terapia con statine a lungo termine è limitata, il che comporta ricadute negative sulla salute pubblica e sui costi sanitari.

Il noto studio JUPITER, che ha coinvolto un vasto numero di partecipanti (n = 17.802), includeva il 16,6% di pazienti riceventi sia la terapia con rosuvastatina che ASA come anticoagulante (24). Jeffrey M. Bloom, un esperto in medicina interna con oltre 37 anni di esperienza, ha redatto un commento allo studio JUPITER pubblicato su *The Lancet* in cui ha discusso come si sarebbe dovuto prendere maggiormente in considerazione ASA come opzione anti-infiammatoria più economica (32). Nonostante l'elevato rischio cardiovascolare, solo una piccola percentuale dei partecipanti seguiva una terapia con ASA. È importante notare che le statine non solo riducono il colesterolo, ma hanno anche effetti antinfiammatori e antitrombotici. Bloom suggerisce che, se altri studi confermano i benefici del rosuvastatina in combinazione con ASA, si dovrebbe prendere in maggiore considerazione l'espansione di questa terapia (32).

È infine rilevante notare che la combinazione di statine e ASA ha un ruolo preventivo fondamentale nel ridurre la morbilità e la mortalità CV anche nei pazienti con infezione da HIV (33). In questa categoria di pazienti, infatti, la persistente attivazione immunitaria può accelerare l'aterosclerosi e, pertanto, l'intervento anti-infiammatorio congiunto delle due molecole fornisce un'ulteriore protezione CV. Una revisione delle evidenze in letteratura in merito ha portato gli autori a concludere che la terapia statinica vada intrapresa in tutti i pazienti con un rischio calcolato di eventi CV a 10 anni pari o superiore al 10%, suggerendo rosuvastatina come tra le prime molecole da impiegare (33). Men-

tre, per quanto riguarda ASA, questo dovrebbe essere sempre associata a una statina in prevenzione secondaria, mentre i clinici che si occupano di HIV dovrebbero incoraggiare fortemente la prescrizione e l'aderenza a questi farmaci (33).

In sintesi, rosuvastatina si afferma come una valida opzione terapeutica ipolipemizzante per la prevenzione di eventi CV e, nei pazienti in cui questa da sola non risulti sufficiente al controllo del rischio CV, la combinazione a dose fissa con ASA può ulteriormente ridurre il rischio aterosclerotico e agevolare lo schema terapeutico favorendo l'aderenza alla terapia.

### Caso Clinico

Il signor Maurizio A., di anni 58, giunge in visita al Centro di Riferimento Ipertensione Arteriosa e Malattie Cardiovascolari della regione Marche – nonché *Hypertension Excellence Centre della European Society of Hypertension (ESH)* e Centro della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) – su invio del proprio medico di medicina generale per scarso controllo dei valori pressori domiciliari nonostante terapia farmacologica. Nega angore, dispnea, sincopi, cardiopalmo e claudicatio. L'anamnesi per altri attori di rischio cardiovascolare evidenziano che si tratta di un fumatore attivo (1 pacchetto al giorno da 20 anni) e che non esercita attività fisica. Nega, inoltre, il consumo di alcolici e la presenza di apnee notturne. Dall'anamnesi familiare emerge una familiarità per ictus/infarto miocardico acuto (IMA), con il padre morto all'improvviso all'età di 77 anni e una madre ipertesa, diabetica e dislipidemica.

L'anamnesi di patologia remota indica:

- ipertensione arteriosa in trattamento farmacologico;
- ipercolesterolemia in trattamento farmacologico;
- "bronchite cronica" con spirometria negativa per broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), con storia di polmonite monolaterale nel 2019;
- ateromasia carotidea del 30/35% a livello della carotide interna sinistra;
- ipertrofia concentrica ventricolo sinistro.

### Anamnesi patologica prossima

Il paziente è in corso di terapia con simvastatina 20 mg, valsartan 40 mg (1 compressa alle ore 8.00 e 20.00) e acido folico.

I valori pressori alla misurazione simultanea bilaterale

risultano essere i seguenti:

- Braccio sinistro: 127/77 mmHg
- Braccio destro: 133/79 mmHg
- Frequenza cardiaca: 65 bpm

In data 4 Aprile 2022 viene eseguito l'esame strumentale ecocardiografico che rileva: ventricolo sinistro con ipertrofia concentrica, dimensioni cavitarie e funzione sistolica conservata; lieve insufficienza mitralica; fibrosclerosi valvolare aortica tricuspide con insufficienza lieve-moderata; vena cava inferiore non dilatata e normocollassante; aorta di normali dimensioni; versamento pericardico assente; bulging del setto interatriale senza evidenza di *shunt*.

Gli esiti degli esami biochimici sono i seguenti:

Parametro	Esito
Ematocrito (HCT)	44,20%
Leucociti (WBC)	8.220/mmc
Conta piastrinica (PLT)	200.000/mmc
Glicemia	92 mg/dL
Emoglobina (Hb)	14,9 g/dL
Emoglobina glicosilata (HbA1c)	4,10%
Urea	60 mg/dL
Creatinina	0,88 mg/dL
Velocità di filtrazione glomerulare (eGFR)	88 mL/min/1,73 mq
Sodio	140 mmol/L
Potassio	4,2 mmol/L
Aspartato Aminotransferasi (AST)	24 U/L
Alanina aminotransferasi (ALT)	28 U/L
Gamma-glutamil transferasi (GGT)	38 U/L
Colesterolo totale	208 mg/dL
Colesterolo HDL	45 mg/dL
Colesterolo LDL	127 mg/dL
Trigliceridi	224 mg/dL

### Conclusioni cliniche

Il paziente presenta ipertensione arteriosa apparentemente controllata dalla blanda terapia in atto. Considerata, però, la presenza di un importante danno d'organo (ipertrofia ventricolare sinistra concentrica) e la discrepanza rispetto ai valori pressori osservati al domicilio, si deciderà di procedere allo studio della pressione arteriosa nelle 24 ore tramite monitoraggio automatico (ABPM; *Ambulatory Blood Pressure Monitoring*), in quanto trattasi probabilmente di ipertensione mascherata, potenzialmente con elevati livelli notturni o in alcune fasce orarie della giornata.

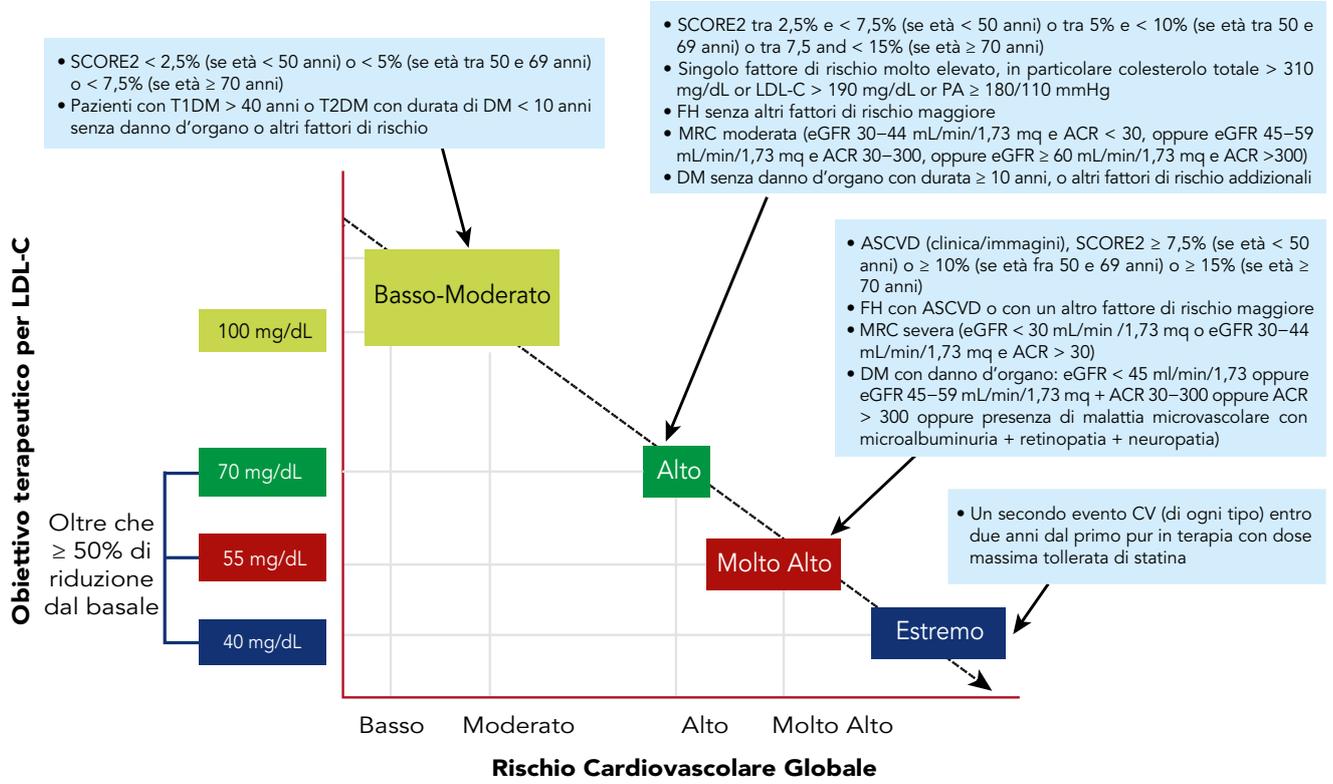
Si denota, inoltre, la presenza di un danno vascola-

re aterosclerotico con elevati livelli di colesterolemia LDL non controllati dalla terapia in corso di soli 20 mg di simvastatina, una combinazione statina/dosaggio ascrivibile ad una intensità medio-bassa. Si consiglia di potenziare la terapia passando ad associazione pre-costituita in singola compressa rosuvastatina+ASA 20 mg/100 mg associando anche ezetimibe 10 mg per abbassare ulteriormente i livelli di colesterolo di un altro 18-20%. Tale decisione è stata presa in considerazione di diversi fattori, tra cui la necessità di raggiungere valori plasmatici di LDL inferiori ad almeno 70 mg/dL o, idealmente, anche inferiori a 55 mg/dL per ridurre efficacemente il livello di rischio cardiovascolare (tematica oggetto di discussione nel paragrafo successivo). L'elevato rischio cardiovascolare stimato sulla base delle linee guida dell'*European Atherosclerosis Society* (EAS) 2019 e mediante l'algoritmo SCORE2 (Figura 2) anche facendo uso della valutazione rapida del rischio cardiovascolare con la web-app [www.humtelemed.it](http://www.humtelemed.it) (Figura 3). Il paziente, oltre ai fattori di rischio considerati dalle linee guida e dallo SCORE2, presenta ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro, un fattore di rischio cardiovascolare tra i più potenti ma che non rientra "in automatico" negli algoritmi della valutazione del rischio, e ha anche familiarità positiva per patologie cardiovascolari, per quanto non con eventi precoci. Sicuramente sorprende l'apparente controllo pressorio con la blanda terapia antipertensiva che assumeva e che contrasta con il danno d'organo cardiaco, una discrepanza da indagare ulteriormente con monitoraggio pressorio delle 24 ore. L'insieme di questi fattori concorre a determinare un elevato rischio di "instabilità di placca", ragion per cui è stato ritenuto opportuno introdurre la terapia antiaggregante con ASA 100 mg che potesse proteggere al meglio il paziente, anche in considerazione dell'assenza in anamnesi patologica remota di patologie gastrointestinali, nonché assenza di allergie a farmaci antinfiammatori non steroidei.

### Discussione e considerazioni

Le indicazioni dell'antiaggregante in prevenzione primaria si sono molto ristrette negli ultimi anni a fronte delle evidenze di rischio di sanguinamento che può superare i benefici in molti pazienti. In questo paziente, fumatore attivo senza adeguato controllo dei livelli di colesterolo LDL e con documentate placche stenose carotidee, la valutazione rischio-beneficio è andata a favore dell'integrazione dell'antiaggregante nella terapia (3,4,29).

### Linee guida EAS 2019 con SCORE2/SCORE2-OP per la riduzione del colesterolo LDL anche apparentemente "normale"



C-LDL: colesterolo LDL; T1DM: diabete mellito di tipo 1; T2DM: diabete mellito di tipo 2; DM: diabete mellito; FH: ipercolesterolemia familiare; MCR: malattia renale cronica; ACR: arresto cardiorespiratorio; eGFR: velocità di filtrazione glomerulare; ASCVD: malattia cardiovascolare aterosclerotica; CV: cardiovascolare

Figura 2

In clinica, la valutazione si concentra spesso sulla gravità della stenosi, considerando una stenosi del 50% o superiore come una lesione che mette il paziente a rischio molto elevato, il che richiede l'abbassamento dei livelli di LDL al di sotto dei 55 mg/dL e di almeno il 50% dei valori basali. In questo caso, è stato considerato opinabile in quanto, ad esempio, la maggior parte degli infarti derivano da placche "instabili" che stenotizzano coronarie meno del 50%. In questo paziente, non si avevano informazioni sullo stato delle coronarie e, per decidere se il rischio fosse elevato o molto elevato, si potrebbe procedere con TAC al cuore per calcium score, poiché una TAC coronarica con contrasto in paziente asintomatico non è propriamente indicata. Ad ogni modo, anche senza svolgere ulteriori indagini, l'insieme dei fattori di rischio ci ha portati a identifica-

re una condizione di rischio "molto elevato", con una colesterolemia LDL con livelli più del doppio di quelli considerati "protettivi" e, di conseguenza, elevata probabilità di placche instabili potenzialmente anche a livello coronarico.

Sarebbe inoltre fondamentale che il paziente smettesse di fumare; ciononostante, non è infrequente, tra i pazienti affetti da tabagismo, che questi non riescano a liberarsi da questa abitudine, ed è quindi nostro dovere proteggerli nonostante il fumo. Se dovesse smettere di fumare, dopo circa un anno di colesterolo LDL sotto la soglia dei 55 mg/dL si potrebbe ottenere, con elevata probabilità, una "stabilizzazione" delle placche aterosclerotiche (sempre multidistrettuali), e quindi la necessità dell'antiaggregante potrebbe essere rivista dato un relativo aumento del rapporto rischio/beneficio.

**Spin-off «Benefit» dell'Università Politecnica delle Marche, Clinica Medica e Geriatrica:  
una web-app open e gratuita su [www.humtelemet.it](http://www.humtelemet.it)**

## HUMTELEMED

### Vuoi conoscere il tuo rischio cardiovascolare?

Le persone hanno differenti rischi di avere malattie cardiovascolari come l'infarto del miocardio o l'ictus cerebrale. Questa app ti permette di stimare con buona approssimazione che rischio tu stia correndo e serve quindi a mettere in pratica le terapie corrette per evitare di avere un infarto, un ictus o altri problemi derivanti dal danno cronico alle arterie.

### Valuta la tua condizione

Scopri



### Sei un medico o un farmacista?

Accedi



Figura 3

Infine, al controllo del profilo lipidico, sarà anche chiesto un dosaggio delle Lipoproteina (A), altro noto fattore di rischio lipidico che potrebbe modificare le considerazioni sul rischio cardiovascolare di questa comune tipologia di pazienti.

### Bibliografia

1. Rippe JM. Lifestyle Strategies for Risk Factor Reduction, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Disease. *Am J Lifestyle Med.* 2 dicembre 2018;13(2):204–12.
2. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia - Rapporto OsMed 2021 [Internet]. 2022. Disponibile su: <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>
3. Authors/Task Force Members, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* novembre 2019;290:140–205.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 10 settembre 2019;140(11):e563–95.
5. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl.* 13 novembre 2010;376(9753):1670–81.
6. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol.* 25 novembre 2008;52(22):1769–81.
7. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med.* 16 novembre 1995;333(20):1301–7.
8. Corsini A, Ferri N, Cortellaro M. Are pleiotropic effects of statins real? *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(5):611–3.
9. Krychtiuk KA, Ahrens I, Drexel H, Halvorsen S, Hassager C, Huber K, et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute Cardiovascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 27 dicembre 2022;11(12):939–49.
10. Cortese F, Gesualdo M, Cortese A, Carbonara S, Devito F, Zito A, et al. Rosuvastatin: Beyond the cholesterol-lowering effect. *Pharmacol Res.* maggio 2016;107:1–18.
11. Bellosta S, Ferri N, Bernini F, Paoletti R, Corsini A. Non-lipid-

- related effects of statins. *Ann Med.* aprile 2000;32(3):164–76.
12. Walter DH, Rittig K, Bahlmann FH, Kirchmair R, Silver M, Murayama T, et al. Statin therapy accelerates reendothelialization: a novel effect involving mobilization and incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells. *Circulation.* 25 giugno 2002;105(25):3017–24.
  13. Shapiro MD, Fazio S. From Lipids to Inflammation: New Approaches to Reducing Atherosclerotic Risk. *Circ Res.* 19 febbraio 2016;118(4):732–49.
  14. Davidson MH. Rosuvastatin safety: lessons from the FDA review and post-approval surveillance. *Expert Opin Drug Saf.* novembre 2004;3(6):547–57.
  15. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol.* 15 luglio 2003;92(2):152–60.
  16. Schuster H, Barter PJ, Stender S, Cheung RC, Bonnet J, Morrell JM, et al. Effects of switching statins on achievement of lipid goals: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin Therapy (MERCURY I) study. *Am Heart J.* aprile 2004;147(4):705–13.
  17. Ballantyne CM, Bertolami M, Hernandez Garcia HR, Nul D, Stein EA, Theroux P, et al. Achieving LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B target levels in high-risk patients: Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy (MERCURY) II. *Am Heart J.* maggio 2006;151(5):975.e1-9.
  18. Long SB, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED. Clinical utility of rosuvastatin and other statins for cardiovascular risk reduction among the elderly. *Clin Interv Aging.* 2011;6:27–35.
  19. Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions: an update. *Expert Opin Drug Saf.* gennaio 2018;17(1):25–37.
  20. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA.* 5 aprile 2006;295(13):1556–65.
  21. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, Erbel R, Tardif JC, Brener SJ, et al. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. *Circulation.* 13 maggio 2008;117(19):2458–66.
  22. Crouse JR, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O’Leary DH, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 28 marzo 2007;297(12):1344–53.
  23. Underhill HR, Yuan C, Zhao XQ, Kraiss LW, Parker DL, Saam T, et al. Effect of rosuvastatin therapy on carotid plaque morphology and composition in moderately hypercholesterolemic patients: a high-resolution magnetic resonance imaging trial. *Am Heart J.* marzo 2008;155(3):584.e1-8.
  24. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, Genest J, Gotto AM, Kastelein JJP, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 20 novembre 2008;359(21):2195–207.
  25. Karlson BW, Barter PJ, Palmer MK, Lundman P, Nicholls SJ. Comparison of the effects of different statins and doses on lipid levels in patients with diabetes: results from VOYAGER. *Nutr Metab Cardiovasc Dis NMCD.* settembre 2012;22(9):697–703.
  26. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the Modern Era of Cardiovascular Disease Prevention. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2021;17(4):36–47.
  27. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med.* gennaio 2008;121(1):43–9.
  28. Coccheri S. Use and Misuse of Aspirin in Primary Cardiovascular Prevention. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017;11:1179546817702149.
  29. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J.* 7 settembre 2021;42(34):3227–337.
  30. Marcello Arca. L’aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale.* n 2014;34–41.
  31. Shroufi A, Powles JW. Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins. *J Epidemiol Community Health.* febbraio 2010;64(2):109–13.
  32. Bloom JM. Rosuvastatin, C-reactive protein, LDL cholesterol, and the JUPITER trial. *The Lancet.* 4 luglio 2009;374(9683):25–6.
  33. Maggi P, De Socio GV, Cicalini S, D’Abbraccio M, Dettorre G, Di Biagio A, et al. Statins and aspirin in the prevention of cardiovascular disease among HIV-positive patients between controversies and unmet needs: review of the literature and suggestions for a friendly use. *AIDS Res Ther.* 24 maggio 2019;16(1):11.
  34. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021 Jul 1;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.PMID: 34120177; PMCID: PMC8248998



# ROSUASA

Rosuvastatina / Acido Acetilsalicilico

## MIGLIOR ADERENZA<sup>1</sup> per la PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE<sup>2</sup>



### INDICAZIONI TERAPEUTICHE<sup>2</sup>

**PREVENZIONE SECONDARIA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI**, come terapia di sostituzione nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i monocomponenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.



**28**  
capsule  
Ricetta ripetibile  
Classe A - nota 13



**POSOLOGIA:**  
1 cpr al giorno, insieme  
al pasto,  
**ANCHE A PRANZO<sup>2</sup>**



**DOSAGGI DISPONIBILI<sup>2</sup>:**  
5/100mg;  
10/100mg;  
20/100mg



1. Prevenzione Italia 2021. G ITAL CARDIOL | VOL 22 | SUPPL 1 AL N 5 2021. 2. RCP ROSUASA.

**ROSUASA:** Regime di dispensazione: classe A; RR; Nota 13. Prezzo al pubblico: 5/100 € 5,35; 10/100 € 6,50; 20/100 € 9,60. Materiale riservato alla classe medica. Vietata la divulgazione, anche parziale, al pubblico. Depositato in AIFA in data 25/08/2023. Cod.6100001427.



**PIAM**  
Pharma &  
Integrative Care

# Le Linee Guida Europee per l'ipertensione arteriosa compiono 20 anni

*Presentate al congresso ESH 2023 di Milano*

Giovambattista Desideri

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

Le Linee Guida Europee del 2023 per la gestione dell'ipertensione si orientano verso un approccio "interventista", raccomandando un trattamento antipertensivo precoce, promuovendo l'adozione di terapie di combinazione e riflettendo un approccio moderno centrato sul paziente. Sono dunque strumenti fondamentali per medici e specialisti nell'affrontare questa condizione clinica di grande importanza.

Correva l'anno 2003 quando, sotto la spinta culturale del compianto Professor Alberto Zanchetti, veniva pubblicata la prima edizione delle linee guida europee per la gestione dell'ipertensione arteriosa. Il professor Zanchetti aveva ben intuito che era giunto il momento che la comunità scientifica europea si esprimesse sugli aspetti diagnostici e terapeutici di questa condizione clinica di cruciale importanza piuttosto che fare riferimento alle linee guida emanate dall'OMS o da società scientifiche d'oltreoceano. La scelta è risultata vincente come testimoniato dall'enorme successo che queste linee guida hanno riscosso nelle loro diverse edizioni, collocandosi sistematicamente tra i documenti più citati al mondo. Le linee guida 2023, presentate in occasione del congresso annuale della European Society of Hypertension del maggio scorso e simultaneamente pubblicate su *Journal of Hypertension* in una veste grafica di agevole consultazione e corredate di una ricca documentazione iconografica, appaiono destinate a riscuotere lo stesso successo delle edizioni precedenti.

Tra gli elementi di ordine pratico di maggiore rilevanza meritano una particolare menzione l'aggiornamento delle soglie e i target per la terapia antipertensiva, la conferma di un uso preferenziale dei farmaci che interferiscono con il sistema renina-angiotensina (RAS), dei calcio antagonisti e dei diuretici tiazidici e similtiazidici e l'inclusione dei beta-bloccanti tra le classi principali di antipertensivi ed, infine, l'aggiornamento delle raccomandazioni sulle diverse strategie di combinazione.

## **L'inizio della terapia antipertensiva**

Le evidenze derivanti da meta-analisi di trial randomizzati controllati dimostrano in modo evidente come la riduzione della pressione arteriosa si associ invariabilmente ad una riduzione degli eventi cardiovascolari sostanzialmente attraverso l'intero spettro di variazioni pressorie rilevate nei diversi studi clinici con una riduzione del rischio relativo sostanzialmente simile nei diversi livelli di rischio cardiovascolare di base ed una riduzione del rischio assoluto più importante per i livelli

di rischio più elevati. Queste evidenze hanno indotto in un primo momento a raccomandare l'inizio del trattamento antipertensivo in relazione al livello di rischio del paziente e a considerare meritevoli di trattamenti i pazienti a rischio cardiovascolare più elevato a prescindere dai loro livelli pressori. Le linee guida 2023 hanno rimodulato questa posizione sulla base delle evidenze che dimostrano come il trattamento dei pazienti a rischio elevato non consenta di ottenere una protezione cardiovascolare ottimale in quanto una considerevole proporzione di questo rischio elevato non è più reversibile. I pazienti a più alto rischio cardiovascolare, infatti, pur beneficiano di una maggiore riduzione del rischio assoluto di eventi cardiovascolari per effetto del trattamento antipertensivo rispetto ai pazienti a basso rischio, continuano ad avere un rischio residuo notevolmente più alto rispetto a questi ultimi. Peraltro, la decisione di non raccomandare l'inizio del trattamento antipertensivo negli individui a rischio basso, come gli ipertesi giovani, non tiene conto del fatto che in questi soggetti il beneficio del trattamento antipertensivo

non va misurato solo in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari o della mortalità ma anche in termini di prevenzione o ritardo della comparsa del danno d'organo subclinico e, conseguentemente, della progressione nel corso degli anni successivi verso un livello di rischio elevato e largamente irreversibile. Sulla base di queste evidenze e considerazioni le nuove linee guida supportano il trattamento farmacologico precoce dell'ipertensione arteriosa e la sua implementazione anche quando il rischio cardiovascolare è ancora basso o moderato. La quantificazione del rischio cardiovascolare globale, ovviamente, fornisce importanti informazioni gestionali e va sempre considerato nel paziente iperteso. La decisione di iniziare o meno il trattamento farmacologico deve basarsi, tuttavia, sui livelli di pressione clinica misurata.

A tale riguardo, esiste un consenso unanime tra le diverse linee guida sull'opportunità di iniziare il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, congiuntamente all'approccio non farmacologico, nei pazienti con ipertensione di grado 2 o 3 e nei pazienti con ipertensione

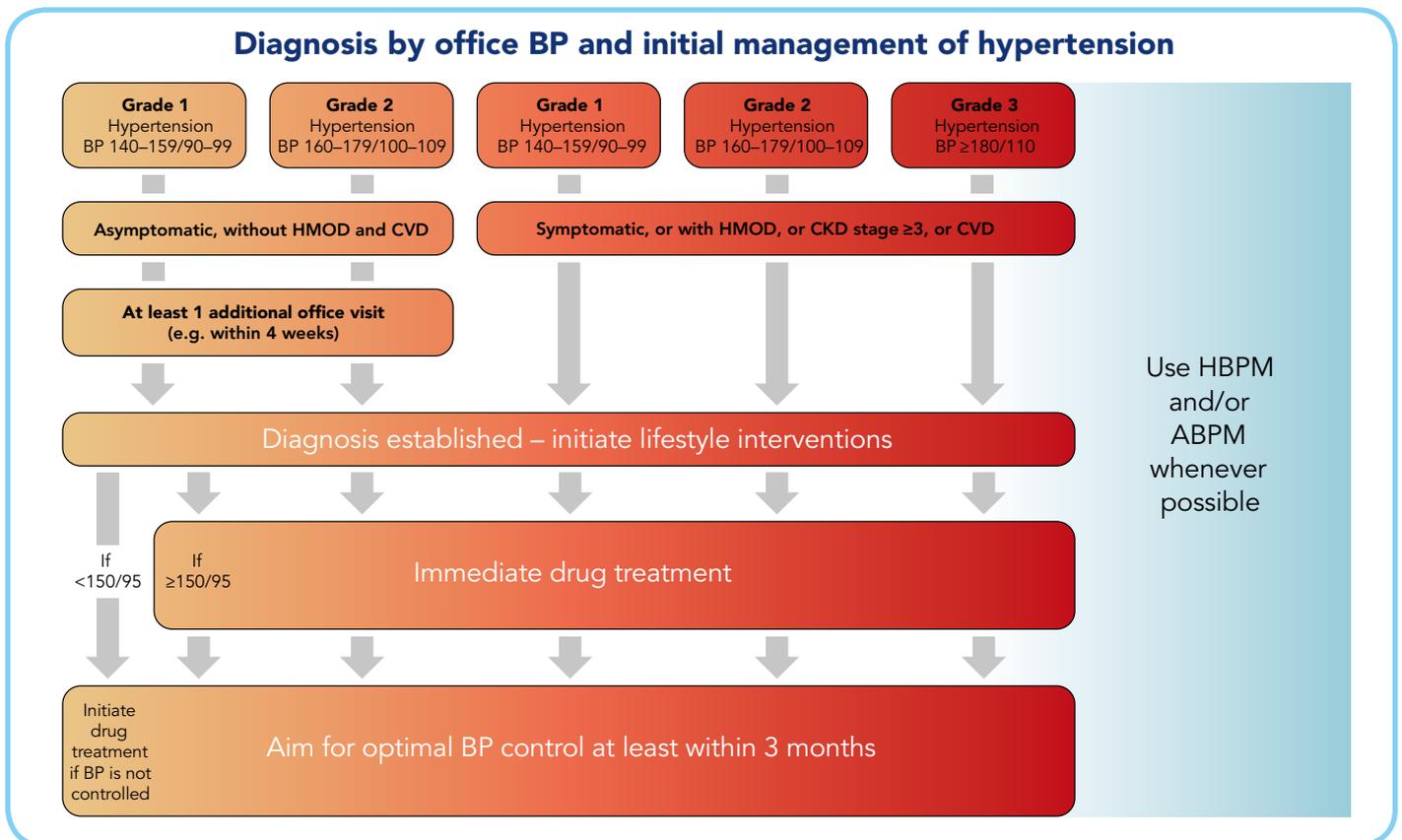


Figura 1

di grado 1 che presentino un profilo di rischio cardiovascolare elevato. All'opposto, l'indicazione al trattamento farmacologico in pazienti con ipertensione di grado 1 e rischio cardiovascolare basso o moderato (senza evidenza di diabete, malattia renale, danno d'organo o malattia cardiovascolare) è stata oggetto di discussione fino ad un recente passato con un orientamento prevalente a non raccomandare il trattamento farmacologico in questi pazienti. Invero, nonostante la tematica sia ancora piuttosto controversa, le linee guida 2023 si sono orientate verso un atteggiamento "interventista" proponendo il trattamento farmacologico, unitamente alle modifiche dello stile di vita, in tutti i pazienti con ipertensione di grado 1, indipendentemente dal profilo di rischio cardiovascolare, pur considerando la possibilità di iniziare con le sole modifiche dello stile di vita nei pazienti che presentino valori pressori meno elevati, senza evidenza di danno d'organo e basso rischio cardiovascolare (Figura 1). In particolare, la durata della fase di trattamento basata sulle sole modifiche dello stile di vita dovrebbe essere limitata ad alcuni mesi (ad esempio 6) e tenere conto dei fattori che possono condizionare l'esito di questa tipologia di trattamento quali i valori pressori partenza solo moderatamente aumentati, la possibilità di implementare le misure non farmacologiche o l'aderenza del paziente alle indicazioni terapeutiche proposte. Laddove non si riesca ad ottenere

una normalizzazione della pressione arteriosa nell'arco di alcuni mesi con le sole modifiche dello stile di vita, l'inizio del trattamento farmacologico diventa mandatorio.

Per i pazienti con pressione arteriosa normale-alta e rischio cardiovascolare basso-moderato le linee guida 2023 confermano l'indicazione dell'edizione precedente a non iniziare il trattamento farmacologico limitando l'intervento alle sole modifiche dello stile di vita in quanto tale approccio riduce il rischio di progressione verso l'ipertensione arteriosa e una condizione di aumentato rischio cardiovascolare. L'approccio può essere diverso per i pazienti con pressione normale-alta e rischio cardiovascolare molto alto. Il trattamento di pazienti con pressione normale-alta e malattia cardiovascolare conclamata, soprattutto malattia coronarica, può essere considerato in quanto può garantire un certo effetto protettivo su alcuni outcome cardiovascolari nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto. Non appare inutile sottolineare come questi pazienti nella generalità dei casi siano già in trattamento con farmaci ipotensivanti, quali gli inibitori de sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA) o i beta bloccanti, in ragione dei loro effetti protettivi diretti sull'apparato cardiovascolare.

### L'iperteso anziano

Nei pazienti con età >60 o 65 anni, definiti anziani – sia pur anacronisticamente – dalle generalità delle linee guida, esistono robuste evidenze di efficacia del trattamento antiipertensivo la cui efficacia protettiva in questi individui è anche superiore rispetto a quella che si osserva nei soggetti più giovani. La soglia di pressione arteriosa per il trattamento farmacologico è stata posta, fino ad un recente passato, a 160 mmHg di pressione sistolica in quanto tale soglia ha rappresentato il criterio di inclusione di tutti gli studi clinici randomizzati controllati sulla terapia antipertensiva nell'anziano. Invero, numerose evidenze suggestive di una efficacia protettiva del trattamento farmacologico antipertensivo in soggetti di età compresa tra 60 e 79 anni e pressione sistolica >140 mmHg ha indotto gli estensori delle linee guida 2023 a considerare il trattamento farmacologico anche nei soggetti in questa fascia di età con ipertensione di grado 1 (Tabella 1).

### Office BP thresholds for drug treatment initiation

Recommendations and statements	CoR	LoE
In patients 18 to 79 years, the recommended office threshold for initiation of drug treatment is 140 mmHg for SBP and/or 90 mmHg for DBP.	I	A
In patients ≥80 years, the recommended office SBP threshold for initiation of drug treatment is 160 mmHg.	I	B
However, in patients ≥80 years a lower SBP threshold in the range 140 – 160 mmHg may be considered.	II	C
The office SBP and DBP thresholds for initiation of drug treatment in frail patients should be individualized.	I	C
In adult patients with a history of CVD, predominantly CAD, drug treatment should be initiated in the high-normal BP range (SBP ≥130 or DBP ≥80 mmHg).	I	A

Tabella 1

Decisamente meno corpose le evidenze relative alla soglia di trattamento per i pazienti con età >80 anni nei quali gli effetti benefici del trattamento antipertensivo sono stati documentati soltanto in uno studio di outcome specificamente disegnato, lo studio HYVET. In questo studio il criterio di inclusione principale era rappresentato da valori di pressione sistolica >160

mmHg, a prescindere dai livelli di pressione diastolica. Sulla base di queste evidenze dovremmo considerare il trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa negli ottuagenari soltanto in presenza di ipertensione di grado 2 o di grado 3. Simili considerazioni potrebbe essere estese anche ai pazienti con ipertensione sistolica isolata in quanto nei soggetti anziani il riscontro del

solo incremento della pressione sistolica è piuttosto frequente, come anche dimostrato dal già citato studio HYVET. Invero, dall'estrapolazione di alcuni dati di questo studio emerge che i benefici del trattamento antipertensivo possono essere evidenti anche per valori pressori <150/80 mmHg, evidenza che può suggerire l'opportunità di considerare anche soglie di trattamento più basse in questi pazienti, >150 mmHg per la pressione sistolica (o, raramente, >100 mmHg per la pressione diastolica). Peraltro, lo studio SPRINT-elderly ha dimostrato significativi benefici del trattamento antipertensivo in soggetti con età compresa tra 75 e 84 anni (media 80 anni) con valori di pressione sistolica al basale <160 mmHg, pur dovendo considerare una non trascurabile sottostima dei valori pressori legata all'automisurazione della pressione arteriosa da parte dei pazienti prevista dal protocollo.

Le linee guida 2023 ribadiscono con fermezza l'opportunità di non sospendere un trattamento antipertensivo ben tollerato nel momento in cui il paziente varca la soglia dei 80 anni, in quanto la discontinuazione di un trattamento antipertensivo assunto in cronico è associata ad un considerevole rialzo del rischio di outcome cardiovascolari negativi. In buona sostanza, le nuove linee guida rivolgono una notevole attenzione alla gestione dell'ipertensione nell'anziano sottolineando come l'età avanzata non debba rappresentare un elemento pregiudiziale all'impostazione del trattamento antipertensivo. La limitatezza dei dati disponibili, soprattutto nei soggetti ultranovantenni – fascia di età in pro-

### Office BP targets for drug treatment

Recommendations and statements	CoR	LoE
<b>Patients 18 to 64 years old</b>		
The goal is to lower office BP to <130/80mmHg	I	A
<b>Patients 65 to 79 years old</b>		
The primary goal of treatment is to lower BP to <140/80mmHg	I	A
However, lowering BP to below 130/80mmHg can be considered if treatment is well tolerated.	I	B
<b>Patients 65 to 79 years old with ISH</b>		
The primary goal of treatment is to lower SBP in the 140 to 150 mmHg range.	I	A
However, a reduction of office SBP in the 130 to 139 mmHg range may be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	II	B
<b>Patients ≥80 years old</b>		
Office BP should be lowered to a SBP in the 140 to 150 mmHg range and to a DBP <80mmHg.	I	A
However, reduction of office SBP between 130 to 139 mmHg may be considered if well tolerated, albeit cautiously if DBP is already below 70 mmHg.	II	B
<b>Additional safety recommendations</b>		
In frail patients, the treatment target for office SBP and DBP should be individualised.	I	C
Do not aim to target office SBP below 120 mmHg or DBP below 70 mmHg during drug treatment.	III	C
However, in patients with low office DBP, i.e. below 70 mmHg, SBP should be still lowered, albeit cautiously, if on-treatment SBP is still well above target values	II	C
Reduction of treatment of can be consider in patient aged 80 years or older with a low SBP (< 120 mmHg) or in the presence of severe orthostatic hypotension or a high frailty level	III	C

Tabella 2

gressiva espansione in Europa – impone una gestione necessariamente personalizzata che tenga conto anche delle comorbidità e dello status funzionale dell'iperteso anziano.

### I target di pressione arteriosa

La definizione di target ottimali di pressione arteriosa rappresenta uno degli elementi di maggiore criticità nella redazione delle linee guida in ragione delle eterogeneità delle evidenze relative all'efficacia protettiva derivante dal raggiungimento di specifici target in diverse tipologie di pazienti. Per la generalità dei pazienti viene proposto dalle linee guida 2023 un range desiderabile di pressione arteriosa compreso tra 120 e 140 mmHg per la pressione sistolica e tra 70 e 80 per la pressione diastolica (Figura 2, Tabella 2).

### La scelta della terapia antipertensiva

Le guida ESC/ESH del 2018 proponevano 5 classi di farmaci antipertensivi come prima linea di trattamento nel paziente iperteso - inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I), inibitori del recettore di tipo I dell'angiotensina (ARB), calcio antagonisti (CCB), diuretici tiazidici/simil tiazidici e beta bloccanti (BB) -

suggerendo per ACE-I e ARB una posizione di rilievo come base comune di ogni trattamento antipertensivo e restringendo l'uso dei BB a specifiche condizioni cliniche o situazioni (Figura 3). La selezione di queste 5 classi di farmaci si basava sulla loro documentata efficacia ipotensivante in monoterapia, sulle evidenze derivanti da studi randomizzati controllati di riduzione delle mortalità e morbilità e sulla loro maneggevolezza. Le linee guida 2023 riprendono ed espandono queste indicazioni, ampliando le indicazioni ad uso preferenziale dei BB e confermando la posizione in subordine di farmaci con minori evidenze derivanti da studi clinici randomizzati o con minore tollerabilità (alfa bloccanti, antipertensivi ad azione centrale e antialdosteronici) il cui uso deve essere comunque considerato in associazione ai farmaci di riferimento in specifiche condizioni o in caso di non adeguato controllo dei valori pressori (Figura 3)

### La terapia di combinazione

La scelta preferenziale della terapia di combinazione nel trattamento dell'ipertensione arteriosa poggia sulla evidenza, derivata da molteplici studi, della necessità di utilizzare 2 o più farmaci antiipertensivi per controllare adeguatamente la pressione arteriosa. Nonostante nessun trial clinico abbia mai confrontato la diversa efficacia della monoterapia e della terapia di combinazione, come scelte terapeutiche iniziali, nel ridurre gli outcome cardiovascolari, numerose argomentazioni supportano l'uso ab *initio* della terapia di combinazione: a) l'approccio con una combinazione di farmaci è invariabilmente più efficace della monoterapia nel ridurre la pressione arteriosa in quanto bassi dosi di 2 farmaci in associazione sono più efficaci di dosi elevate di un singolo farmaco. La combinazione di farmaci che agiscono su diversi meccanismi coinvolti nel rialzo dei valori pressori, inoltre, riduce la variabilità della risposta pressoria al trattamento, consente di ottenere una risposta pressoria più rapida di quella che può essere ottenuta con incrementi di dose di un singolo farmaco ed è sicura e ben tollerata con un rischio di episodi ipotensivi modesto, anche quando prescritta a pazienti con ipertensione di grado 1; b) la terapia di combinazione consente di raggiungere più rapidamente il controllo pressorio, aspetto di non trascurabile rilevanza se si considera che il tempo necessario per raggiungere il target pressorio condiziona in modo rilevante gli outcome clinici, soprattutto nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato; c) l'uso sin dall'inizio della tera-

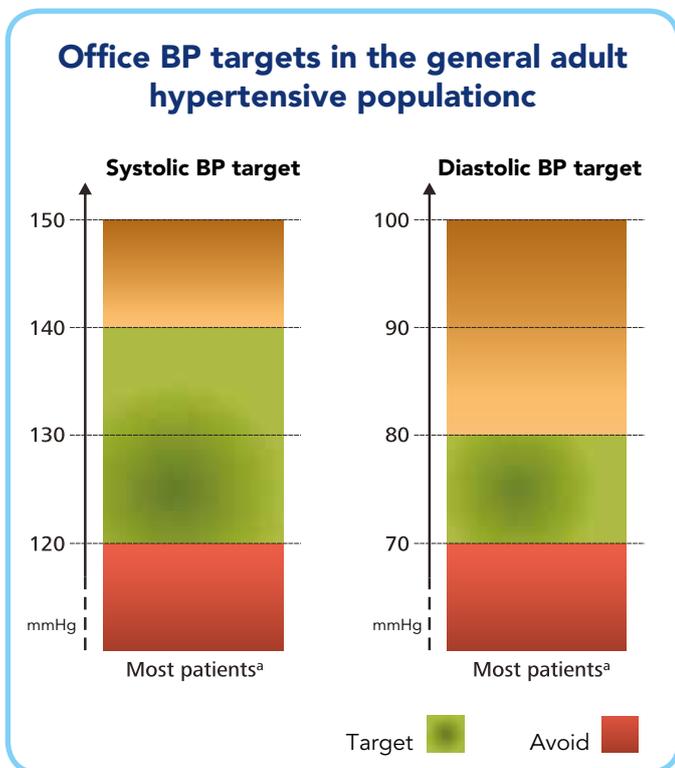


Figura 2

## Drug classes for BP-lowering therapy

### Prescribing patterns:

- Start with dual combination therapy in most patients
- Uptitrate to maximum well tolerated doses and to triple therapy if needed
- **Once daily (preferred in the morning)**
- **Add further drugs if needed**
- **Preferred use of SPCs at any step** 

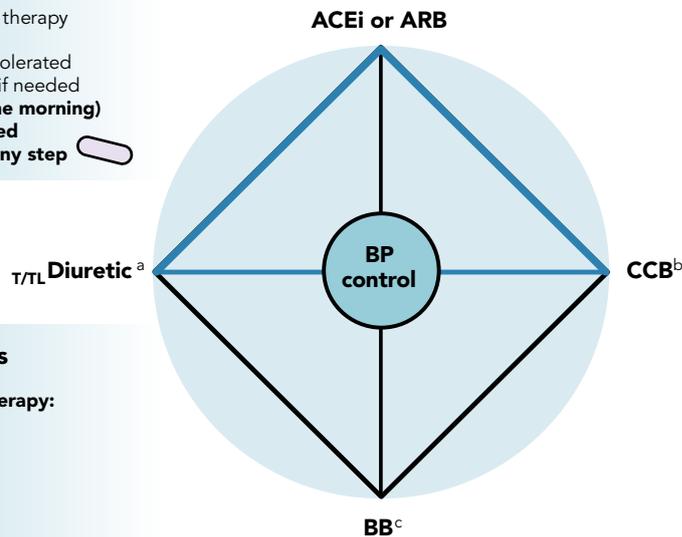
### Additional drug classes

#### General antihypertensive therapy:

- Steroidal MRA
- Loop Diuretic
- Alpha-1 Blocker
- Centrally acting agent
- Vasodilator

#### Special comorbidities:

- ARNi
- SGLT2i
- Non-Steroidal MRA



a) Use of Diuretics: Consider transition to Loop Diuretic if eGFR is between 30 to 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. If eGFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> use Loop Diuretic.

b) Non-DHP CCB should not be combined with BB.

c) BB should be used as guideline directed medical therapy in respective indications or considered in several other conditions.

Figura 3

pia di combinazione consente di mantenere il controllo pressorio nel tempo probabilmente perché consente di superare l'inerzia terapeutica da parte del medico e di migliorare l'aderenza terapeutica da parte del paziente grazie alla semplificazione dello schema terapeutico con l'uso di associazioni precostituite.

### Le associazioni precostituite

Le linee guida 2023 confermano la raccomandazione all'uso preferenziale delle associazioni precostituite di farmaci antipertensivi al fine di semplificare la terapia e favorire l'aderenza da parte del paziente già proposta dall'edizione 2018. Questo approccio terapeutico è reso oggi più agevole dalla disponibilità di associazioni di 2 o 3 farmaci antipertensivi a dosaggio differenziato che permette una notevole personalizzazione del trattamento, sia in termini di molecole che di posologia (Figura 4, Tabella 3).

### Quadripillola e polipillola

La possibilità di implementare il controllo pressorio e al tempo stesso la tollerabilità del trattamento ha rap-

presento il principio informatore dell'ipotesi di lavoro che vede nell'uso di associazioni di dosi molto basse di farmaci antipertensivi un moderno strumento terapeutico per i pazienti ipertesi. Evidenze preliminari suggeriscono una particolare efficacia di questo approccio terapeutico ancora in via di definizione applicativa.

Decisamente più esplorata la strategia della polipillola, teorizzata per la prima volta da Richard Peto nel 2001 con l'obiettivo di migliorare la prevenzione cardiovascolare nei paesi economicamente più svantaggiati, che prevedeva una combinazione a dose fissa a base di aspirina, statina, ACE-I e BB per la prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari. Un paio di anni dopo Wald e Law espansero ulteriormente il concetto di polipillola quale strumento di prevenzione cardiovascolare ipotizzando di usare una combinazione di farmaci e vitamine riuniti in una sola pillola da assumere giornalmente. Innegabilmente il ricorso alla polipillola semplifica lo schema terapeutico nel paziente con poli-farmacoterapie consentendo, quindi, di superare alcune rilevanti problematiche connesse al politrattamento, quali errori nell'assunzione dei farmaci o interazioni

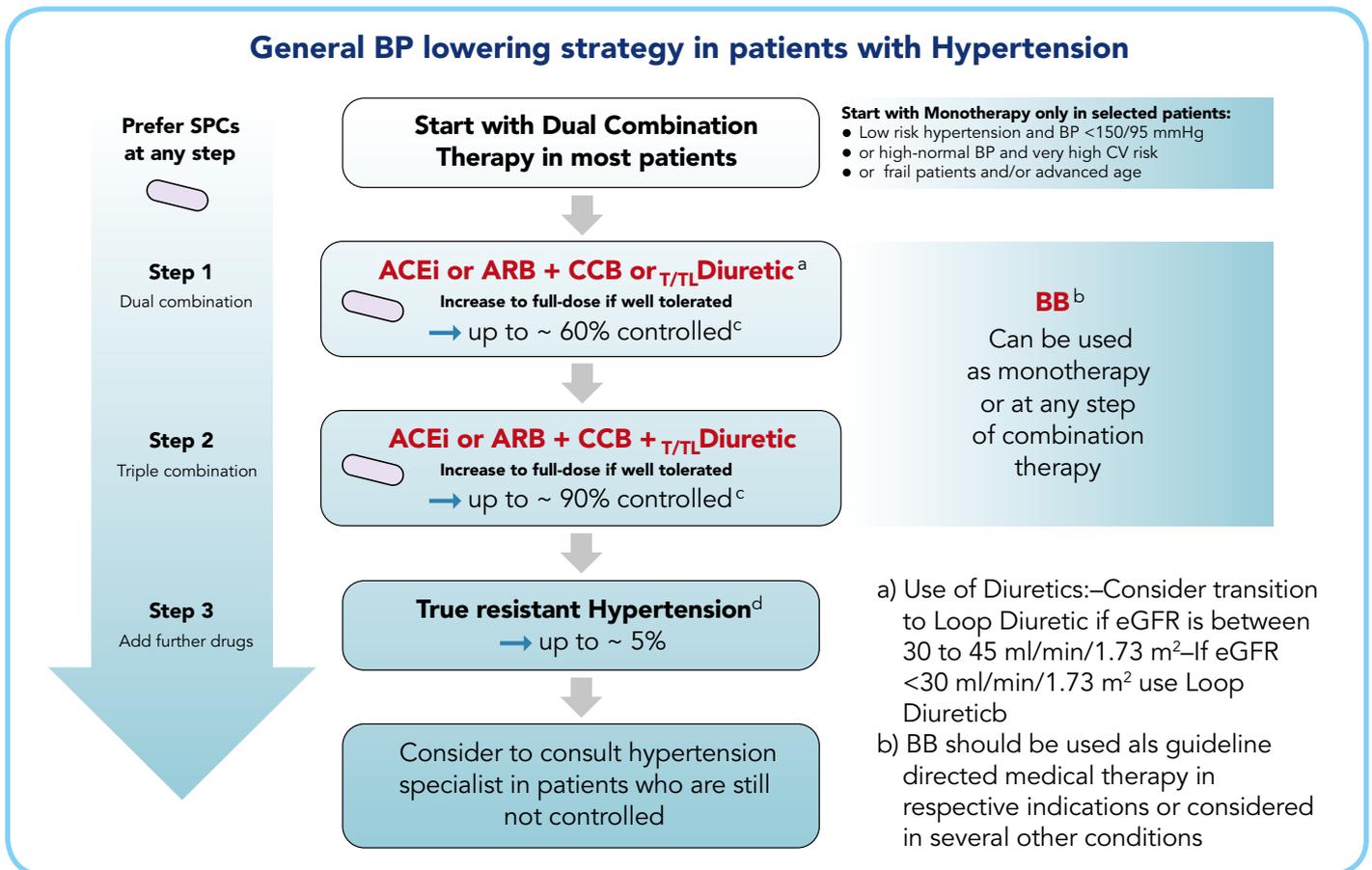


Figura 4

farmacologiche indesiderate, criticità soprattutto rilevanti negli anziani, a tutto vantaggio della prevenzione cardiovascolare. Recentemente l'importanza di un uso diffuso della polipillola è stato sottolineato da uno dei più eminenti esperti della prevenzione cardiovascolare, Valentin Fuster in una sua appassionata "call for action" per ridurre l'impatto delle malattie cardiovascolari sulla salute di ampie fasce di popolazione. L'uso diffuso della polipillola, infatti, consentirebbe di trasferire efficacemente nella pratica clinica le robuste ed incontrovertibili evidenze di efficacia protettiva che numerose classi di farmaci cardiovascolari (dai beta-bloccanti alle statine, dagli inibitori del sistema renina-angiotensina all'aspirina) hanno dimostrato di saper garantire. La diffusa applicazione di queste evidenze, infatti, risente in misura rilevante da un alto della scarsa propensione del medico ad iniziare o intensificare il trattamento per raggiungere un determinato target terapeutico – atteggiamento comunemente noto con "inerzia terapeutica" - e

dall'altro della non ottimale osservanza da parte dei pazienti delle prescrizioni terapeutiche. Quest'ultima, in particolare, rappresenta una delle maggiori criticità nel raggiungimento e nel mantenimento di una protezione cardiovascolare efficace. L'approccio con associazioni precostituite di farmaci della stessa classe o di classi diverse (polipillola) ha senza dubbio un grande potenziale di efficacia in prevenzione cardiovascolare, primaria e secondaria, e dovrebbe rappresentare lo standard gestionale in quanto rappresenta un chiaro esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare in cui il concetto di semplificazione terapeutica si coniuga perfettamente con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

### Conclusioni

Le linee guida europee, a 20 anni dalla loro istituzione, continuano a rappresentare il documento di riferimento

per la gestione dell'ipertensione sia per l'ipertensiologo che per il medico grafico. La solidità delle evidenze che supportano le raccomandazioni proposte, unitamente ad una nuova versione grafica che ne agevola la consultazione, fanno delle linee guida ESH 2023 un prezioso strumento per il clinico che intenda personalizzare il trattamento di sogni paziente, secondo i dettami nella moderna medicina "patient-centered". La terapia di combinazione continua a rappresentare, come già nelle linee guida 2018, il riferimento gestionale per le generalità dei pazienti ipertesi grazie alle documentate evidenze di efficacia antipertensiva e all'ampia modularità delle dosi che consente una ottimale personalizzazione del trattamento. La possibilità di utilizzare nel prossimo futuro combinazioni di dose molto basse di più farmaci antipertensivi – la quadripillola – rappresenta una ulteriore segnale di modernità gestionale finalizzata alla massimizzazione della resa terapeutica coinviandola ad una ottimale tollerabilità. La possibilità di usare combinazioni precostituite di farmaci di classi diverse – la polipillola – già preconizzare dalle linee guida 2018, rappresenta un ulteriore spunto di innovatività terapeutica che trova la sua piena giustificazione nella frequente coesistenza di diversi determinanti del rischio cardiovascolare globale la cui coeva "targetizzazione" rappresenta il principio fondante di ogni strategia di prevenzione cardiovascolare integrata.

**Bibliografia**

• Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A; Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub ahead of print. PMID: 37345492.

Recommendations and statements	CoR	LoE
BP lowering should be prioritized over the selection of specific antihypertensive drug classes because treatment benefit largely originates from BP reduction.	I	A
Five major drug classes including, ACEis, ARBs, BBs, CCBs, and Thiazide/Thiazide-like diuretics have effectively reduced BP and CV events in RCTs. These drugs and their combinations are recommended as the basis of antihypertensive treatment strategies.	I	A
Initiation of therapy with a two-drug combination is recommended for most hypertensive patients. Preferred combinations should comprise a RAS blocker (either an ACE inhibitor or an ARB) with a CCB or Thiazide/Thiazide-like diuretic. Other combinations of the five major drug classes can be used.	I	A
Initiation with monotherapy can be considered in patients with: <ul style="list-style-type: none"> <li>• grade 1 hypertension and low-risk if BP is only marginally elevated (less than 150 mmHg SBP and 95 mmHg DBP)</li> <li>• high-normal BP and very high CV risk,</li> <li>• frailty and/or and advance age.</li> </ul>	I	C
If BP is not controlled with the initial two-drug combination by using the maximum recommended and tolerated dose of the respective components, treatment should be increased to a three-drug combination, usually a RAS blocker + CCB + Thiazide/Thiazide-like diuretic.	I	A
If BP is not controlled with a three-drug combination by using the maximum recommended and tolerated dose of the respective components, it is recommended to extend treatment according to the recommendations for resistant hypertension.	I	A
The use of single pill combinations (SPCs) should be preferred at any treatment step, i.e. during initiation of therapy with a two-drug combination and at any other step of treatment.	I	B
BBs should be used at initiation of therapy or at any treatment step as GDMT, examples: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Heart failure with reduced ejection fraction HFrEF</li> <li>• Anti-ischemic therapy in chronic coronary syndromes</li> <li>• Heart rate control in atrial fibrillation</li> </ul>	I	A
BBs can be considered in the presence of several other conditions in which their use can be favorable as summarized in Table xx.	I	C
The combination of two RAS blockers is not recommended due to increased risk of adverse events, in particular AKI.	III	A

Tabella 3

# Uso dei beta-bloccanti nel paziente diabetico

Claudio Ferri

Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA – Cattedra e Scuola di Medicina Interna – Ospedale San Salvatore – UOC Medicina Interna e Nefrologia

Dati clinici dimostrano come i beta-bloccanti con  $\beta$ 1-selettività siano efficaci e sicuri per il trattamento dell'ipertensione arteriosa nei pazienti diabetici, con potenziali benefici cardiovascolari e senza impatti negativi sul controllo metabolico o la funzione erettile.

Le linee guida europee del 2023 confermano l'importanza di questi farmaci nel trattamento dell'ipertensione arteriosa anche nei pazienti diabetici.

Forse qualcuno ricorderà John Malcolm Cruickshank ed uno dei suoi tanti articoli, in questo caso caratterizzato da uno stile "british" (1): "i beta-bloccanti nel diabete mellito. I cattivi ragazzi sono diventati buoni".

Quell'articolo, in realtà una bella rassegna ha, avuto fin dal 2002, anno della pubblicazione, un curioso destino

Da un lato, infatti, il comune sentire scientifico si orientò in chiave favorevole rispetto all'uso dei beta-bloccanti nel paziente diabetico iperteso (2) e/o affetto da scompenso cardiaco (3) e/o cardiopatia ischemica (4). Dall'altro, invece, il mondo non cardiologico e/o internistico rimase perplesso nei confronti dell'uso "allargato" dei beta-bloccanti. Ciò è ben testimoniato, in positivo, da due autorevoli articoli (5,6) che richiamano l'attenzione del clinico sulla necessità di considerare i beta-bloccanti come farmaci di prima scelta nel contesto del trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa, anche nel contesto della terapia di combinazione, in modo completamente indipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito. In modo ancor più convincente, sempre relativamente all'ipertensione arteriosa, una eccellente meta-analisi fondata su dati individuali (7) dimostra che ogni classe di farmaci antiipertensivi – inclusi i beta-bloccanti – è in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari, ancora una volta in-

dipendentemente dalla presenza o meno di diabete mellito. In altre parole, da questa meta-analisi **non si riesce a supportare alcuna reale controindicazione alla prescrizione dei beta-bloccanti nel paziente diabetico**. Con ogni probabilità, anzi, i risultati in favore dei beta-bloccanti sarebbero stati ancora migliori se la grande maggioranza degli studi condotti nel contesto dell'ipertensione arteriosa non avesse avuto come trattamento di base quello con atenololo, farmaco dotato di ottima potenza antiipertensiva, ma anche di una evidente inferiorità cardiopreventiva in confronto ad altre classi di farmaci e degli altri beta-bloccanti (8). Questo in ragione di una manifesta inferiorità di atenololo nei confronti della prevenzione dell'ictus ischemico (8,9), messa in evidenza dai dati delle meta-analisi e da uno studio fondamentale come il Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE). In contrasto con quanto sopra, altri beta-bloccanti hanno dimostrato di avere una eccellente efficacia antiipertensiva, senza essere però inferiori alle altre classi di farmaci antiipertensivi in termini di cardio-cerebroprotezione. Questo tanto nel paziente diabetico, quanto in generale. Il bisoprololo, ad esempio, è un beta-bloccante beta1-selettivo sovente usato in combinazione fissa al tiazidico nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. In questa patologia, il beta-bloccante beta1-selettivo ha dimostrato di avere una efficacia antiiperten-

Meta-analisi di dati clinici non supporta controindicazioni alla prescrizione dei beta-bloccanti nel paziente diabetico.

siva comparabile a quella di ogni altro antiipertensivo, con un eccellente profilo di sicurezza (10).

In particolare, grazie alla valutazione di 267.352 pazienti ipertesi nella "vita reale" è stato possibile rilevare uno stabile controllo della pressione arteriosa sistolica e diastolica nel corso del follow up (10). Di consistente interesse clinico, i pazienti che erano randomizzati a bisoprololo erano decisamente più complessi rispetto agli altri, riportando un più elevato grado di patologie concomitanti e, rispettivamente nel 15% e 36% dei casi, risultando affetti da tabagismo e/o in trattamento cronico con farmaci potenzialmente ipertensivanti come gli antiinfiammatori non steroidei, gli steroidi, alcuni immunosoppressori e/o gli estrogeni (10). Per quanto attiene il diabete, l'analisi effettuata con propensity score matching mostrava la mantenuta efficacia di bisoprololo, senza che fosse possibile rilevare una maggiore insorgenza di quegli effetti collaterali – deterioramento del controllo metabolico o crisi ipoglicemiche più severe – che sono state spesso chiamate in causa per limitare la prescrizione dei beta-bloccanti nel paziente diabetico.

In questo contesto, sostanzialmente favorevole all'uso dei beta-bloccanti nel paziente iperteso diabetico, come è possibile spiegare alcuni dati dissonanti, quali quelli riscontrati in una analisi post hoc dello studio Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (11)? Nell'ACCORD, come è noto l'uso dei beta-bloccanti si associava ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari durante un follow up pari a  $4.6 \pm 1.6$  anni. Inoltre, l'incidenza di ipoglicemie severe che richiedevano assistenza medica e confermate da valori di glicemia  $< 50$  mg/dl, era significativamente più alta nei diabetici in trattamento con  $\beta$ -bloccanti. Uno studio osservazionale, bisogna dire, effettuato comparando 2.840 diabetici versus 14.684 non diabetici è sembrato confermare qualche perplessità relativa all'uso del beta-bloccante nella popolazione generale di diabetici (12), quindi anche nel paziente diabetico con altre patologie, quali ad esempio lo scompenso cardiaco. Pertanto, i dati post hoc dell'ACCORD (11) e lo

studio osservazionale già citato (12) hanno suscitato un certo clamore, suscitando qualche osservazione negativa anche eccedente l'ipertensione arteriosa e, segnatamente, riguardante lo scompenso cardiaco nel paziente diabetico.

Malgrado questo, va detto che l'opinione positiva della comunità scientifica nei confronti dell'uso del beta-bloccante nel paziente diabetico non è stata apparentemente scalfita o, se lo è stata, ciò è avvenuto con un impatto men che modesto. Le Linee Guida della European Association of Cardiology (ESC)/ European Association for the Study of Diabetes (EASD) **raccomandano** (Classe I livello A) **il beta-bloccante nel paziente diabetico** con scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione (13). Lo stesso si può dire nel **post-infarto** con frazione di eiezione  $< 40\%$  (13). Pertanto, l'uso del beta-bloccante è consentito – anzi: è atteso esercitare effetti favorevoli – nel paziente diabetico, anche in presenza di comorbidità quali l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica e/o lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (5,6,12,13). La scelta del beta-bloccante, ovviamente, dovrà però ricadere su quelli beta1-selettivi, maggiormente efficaci e meglio tollerati rispetto ai non selettivi, come ben dimostrato dal Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II) (14). In questo studio, in particolare, la valutazione retrospettiva dell'efficacia e sicurezza di bisoprololo nel paziente con scompenso cardiaco e diabete mellito ha chiaramente dimostrato la capacità di bisoprololo di ridurre la mortalità anche nel paziente diabetico (-19%).

Oltre a quanto sopra, non è da trascurare il differente impatto sulla funzione respiratoria dei diversi beta-bloccanti. Infatti, l'uso di beta-bloccanti beta<sub>1</sub>-selettivi è in grado di preservare la pervietà delle vie aeree, come rilevato grazie ad uno studio in cui pazienti affetti da scompenso cardiaco sono stati trattati con il beta-bloccante beta1-selettivo bisoprololo successivamente ad un trattamento con il non selettivo carvedilolo, riportando un significativo incremento del forced expiratory volume in 1 second (FEV<sub>1</sub>) (15,16). Verosimilmente, inoltre, la prescrizione del beta-bloccante nel paziente con scompenso cardiaco, sia diabetico che non diabetico, deve prevedere l'uso non solo preferenziale del beta1-selettivo, ma anche il raggiungimento di dosaggi adeguati. In uno studio prospettico condotto in 1789 pazienti ambulatoriali affetti da scompenso cardiaco (età media  $69.6 \pm 12.5$  anni, 73% maschi), infatti, l'uso

della dose intermedia o massimale di bisoprololo o di bisoprololo-equivalente è stata combinata alla maggiore riduzione di mortalità, progressione dello scompenso e/o morte improvvisa. Questo sia nella popolazione generale di pazienti che in quella (28%) affetta da diabete mellito (17).

A nostro giudizio, pertanto, il possibile limite di rilevazioni osservazionali (12) e dell'analisi post hoc dell'ACCORD (11) – pur entrambi di grande interesse – giace proprio nelle malattie concomitanti e nel tipo di beta-bloccante usato.

Per quanto attiene il primo punto, infatti, malgrado questo non si evinca né dal lavoro originale né dai dati pubblicati come supplemento, risulta davvero difficile pensare che un paziente diabetico riceva un beta-bloccante – o non lo riceva – in parità assoluta di condizio-

ni patologiche concomitanti. Ciò con particolare riferimento alla cardiopatia ischemica ed allo scompenso cardiaco, patologie nelle quali il beta-bloccante rappresenta un consolidato caposaldo di trattamento anche in presenza di diabete mellito (15).

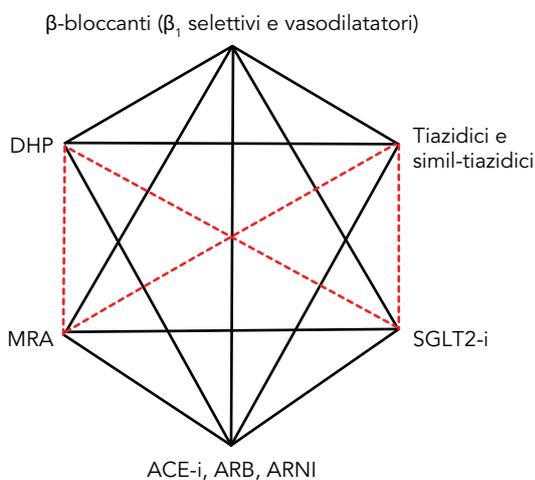
Per quanto attiene, invece, il secondo possibile limite, non sono rilevabili informazioni su quale beta-bloccante – certamente diversi – sia stato usato nell'ACCORD. Lasciando perdere il potere statistico, comunque debole, di questa analisi post hoc (11), resta infatti – e pesa come un macigno – la mancata considerazione delle differenze nelle proprietà farmacologiche tra beta-bloccanti selettivi e non selettivi. I beta1-selettivi, infatti, esercitano una maggior protezione a livello miocardico rispetto ai non selettivi, con più elevata maneggevolezza e minore interferenza con altri sistemi (15,16).

Pertanto, passare dall'ipotesi che i beta-bloccanti possano avere un ruolo protettivo nel paziente diabetico a quella che i beta-bloccanti siano combinati ad un maggior rischio di eventi cardiovascolari nello stesso paziente sembra azzardato. Questo è vero – crediamo di aver dimostrato o, almeno, supportato in modo almeno convincente – anche nei sottogruppi di pazienti affetti da malattie concomitanti e, specificatamente, nel paziente diabetico iperteso e/o con scompenso cardiaco caratterizzato da una ridotta frazione di eiezione.

Noi, personalmente, riteniamo che – nella vita reale, il beta-bloccante sia usualmente prescritto ad un paziente più complesso, sia se diabetico, sia se non diabetico. Questo è il vero elemento che può minimizzare, se non nascondere, i benefici che derivano dalla prescrizione del beta-bloccante nel trattamento del paziente diabetico, ma anche in quello affetto da malattie respiratorie croniche o "semplicemente" anziano (15).

Bisoprololo, carvedilolo, metoprololo e nebivololo sono stati valutati in studi clinici randomizzati su vasta scala, dimostrando di poter ridurre le ospedalizzazioni e prolungare la sopravvivenza (15,18). Siamo quindi d'accordo pienamente con le due recenti rivisitazioni (5,6) (Figura 1) che nuovamente, come Cruickshank nel lontano inizio di questo millennio (1), riportano i beta-bloccanti – soprattutto se  $\beta_1$ -selettivi – all'attenzione del clinico, non "anche" bensì soprattutto nel paziente diabetico. Siamo anche d'accordo, infine, con una

### Beta-bloccanti – nuovamente al centro della terapia antiipertensiva



ACE-i: ACE-inibitori  
ARB: antagonisti del recettore di tipo 1 per l'angiotensina II  
ARNI: sacubitril/valsartan  
DHP: diidropiridina  
MRA: antagonisti del recettore per il mineralocorticoidi  
SGLT2-i: inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2

I beta-bloccanti  $\beta_1$ -selettivi e dotati di attività vasodilatante mantengono il loro ruolo centrale per ottenere il buon controllo pressorio e ridurre le conseguenze cardiache, vascolari, cerebrali e renali dell'ipertensione arteriosa

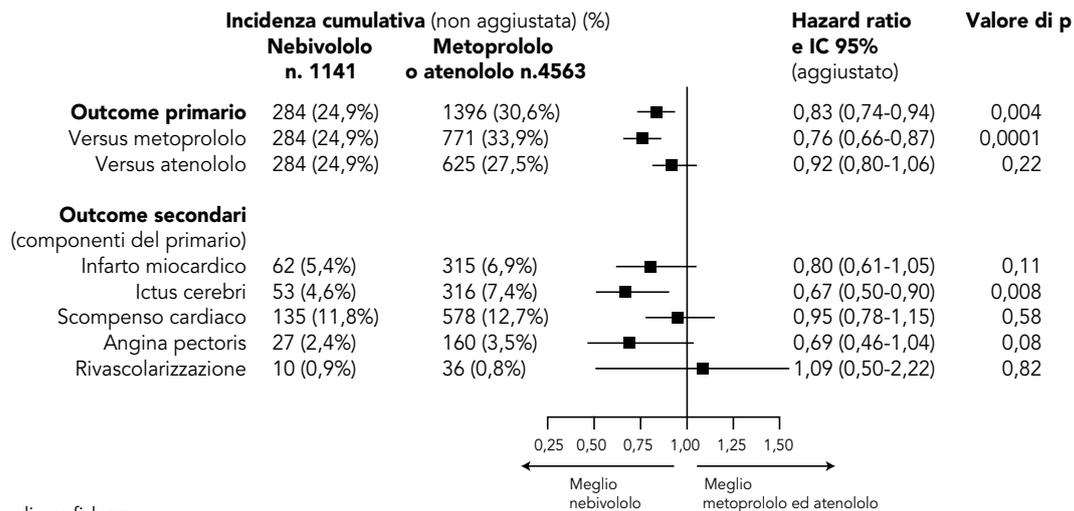
Modificato da ref. (5,6)

Figura 1

## Migliore efficacia di nebivololo rispetto a metoprololo ed atenololo nel paziente iperteso Vita reale

Outcome composito primario: incidenza di scompenso cardiaco, ictus cerebrali, infarto miocardico, angina pectoris, oppure rivascolarizzazione coronarica

5.705 ipertesi, 54% (3085) donne, 79% (4534) caucasici di etnia non ispanica, età (mediana) = 58 anni



IC = intervallo di confidenza

Nella vita reale, il trattamento di pazienti ipertesi con nebivololo è risultato superiore a metoprololo ed atenololo nel ridurre un outcome composito primario composto da eventi sia cardio- che cerebrovascolari

Modificato da ref. (20)

Figura 2

oculata disamina di autori italiani, che chiaramente dimostrano come il beta-bloccante sia efficace e sicuro nel paziente con scompenso cardiaco, anche quando affetto da patologie concomitanti quali il diabete mellito (15). In accordo completo con ciò, le più recenti Linee Guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa – pubblicate nel giugno 2023 – hanno rimesso i beta-bloccanti al centro di una strategia antiipertensiva che addirittura prescindere da specifiche indicazioni (ad esempio: fibrillazione atriale) e, comunque, dalla presenza o meno di diabete mellito (19). I beta-bloccanti citati nelle Linee Guida sono, in particolare, il bisoprololo ed il nebivololo, quest'ultimo caratterizzato da almeno due studi che – nel contesto della vita reale – ne dimostrano la netta superiorità cardio-cerebropreventiva nei confronti soprattutto di atenololo (Figura 2) (20,21). Oltre a ciò nebivololo è anche l'unico beta-bloccante che – grazie alla peculiare ed unica attività stimolatoria nei confronti del recettore  $\beta_3$  (Figura 3) – è in grado di

promuovere una significativa produzione di monossido di azoto e, quindi, una significativa vasodilatazione endotelio-dipendente. Di particolare rilievo clinico, grazie anche a questa specifica attività, nebivololo è l'unico beta-bloccante che non deteriora, ma anzi migliora, la sensibilità insulinica (22). Allo stesso modo, nebivololo è l'unico beta-bloccante per il quale uno specifico gruppo di lavoro della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa ha dichiarato l'assenza di influenze negative sulla funzione erettile nel maschio (23): "l'impatto benefico di nebivololo sulla funzione erettile è stato dimostrato in numerosi studi clinici randomizzati".

I beta-bloccanti, in conclusione, sono farmaci che vanno tutt'altro che evitati nel paziente diabetico. Nel loro contesto, tuttavia, è necessario distinguere tra quelli che – pur eccellenti – hanno una minore  $\beta_1$ -selettività rispetto ad altri, quali bisoprololo e nebivololo – e quelli che – in ragione della peculiare stimolazione del re-

ettore  $\beta_3$  – sono in grado di esercitare una maggiore azione cardioprotettiva e cerebroprotettiva, senza interferire – se non positivamente – con il metabolismo glicolipidico e con la funzione erettile (22,23). È questo il caso unico del nebivololo, non a caso più volte citato

### Differenze tra i diversi beta-bloccanti

Generazione	Molecole	$\beta_1$ - ant.	$\beta_2$ - ant.	$\beta_3$ - agon.	$\alpha$ -ant.
I	<b>Propranololo</b>	✓	✓	-	-
	<b>Sotalolo</b>	✓	✓	-	-
	<b>Nadololo</b>	✓	✓	-	-
II	<b>Atenololo</b>	✓	-	-	-
	<b>Metoprololo</b>	✓	-	-	-
	<b>Bisoprololo</b>	✓	-	-	-
III	<b>Carvedilolo</b>	✓	✓	-	✓
	<b>Labetalolo</b>	✓	✓	-	✓
	<b>Nebivololo</b>	✓	-	✓	-

I  $\beta$ -bloccanti non sono una classe omogenea di farmaci. I  $\beta$ -bloccanti "tradizionali" (di I generazione) includono quelli che inibiscono sia i recettori  $\beta_1$ - che  $\beta_2$ -adrenergici (es. propranololo) e quelli (di II generazione) che inibiscono specificatamente i recettori  $\beta_1$ -adrenergici (es. atenololo, metoprololo, bisoprololo). I beta-bloccanti tradizionali riducono la pressione arteriosa senza interferire con le resistenze periferiche, che possono persino aumentare. I  $\beta$ -bloccanti di III generazione, invece, riducono la pressione arteriosa agendo "anche" sulle resistenze vascolari periferiche. Il nebivololo, in particolare, è un  $\beta$ -bloccante diverso da tutti gli altri – non a caso dovrebbe essere considerato separatamente – risultando dotato di una modesta attività bradicardizzante – da cui deriva un certo contributo alla riduzione della pressione arteriosa centrale, come è noto fortemente dipendente dal numero di battiti per minuto – e di una effettiva stimolazione del recettore  $\beta_3$ , cui deve l'aumento della produzione di monossido di azoto e gli effetti protettivi sul metabolismo glicolipidico. A lato delle peculiarità di nebivololo, comunque, la  $\beta_1$ -selettività è attesa essere particolarmente protettiva.

nelle Linee Guida ESH sull'ipertensione arteriosa pubblicate nel giugno del 2023 (19).

### Bibliografia

1. Cruickshank JM. Beta-blockers and diabetes: the bad guys come good. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2002;16(5):457-70
2. Wei J, Galaviz KI, Kowalski AJ, Magee MJ, Haw JS, Narayan KMV, Ali MK. Comparison of Cardiovascular Events Among Users of Different Classes of Antihypertension Medications: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(2):e1921618. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.21618.
3. Masarone D, Pacileo R, Pacileo G. Use of disease-modifying drugs in diabetic patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2021 Nov 3.
4. Tsujimoto T, Sugiyama T, Kajio H. Effects of  $\beta$ -blockers on all-cause mortality in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(6):800-808
5. Esler M, Kjeldsen SE, Pathak A, Grassi G, Kreutz R, Mancia G. Diverse pharmacological properties, trial results, comorbidity prescribing and neural pathophysiology suggest European hypertension guideline downgrading of beta-blockers is not justified. *Blood Press.* 2022;31(1):210-224.
6. Mancia G, Kjeldsen SE, Kreutz R, Pathak A, Grassi G, Esler M. Individualized Beta-Blocker Treatment for High Blood Pressure Dictated by Medical Comorbidities: Indications Beyond the 2018 European Society of Cardiology/European Society of Hypertension Guidelines. *Hypertension.* 2022;79(6):1153-1166.
7. Nazarzadeh M, Bidel Z, Canoy D, Copland E, Bennett DA, Dehghan A, Davey Smith G, Holman RR, Woodward M, Gupta A, Adler AI, Wamil M, Sattar N, Cushman WC, McManus RJ, Teo K, Davis BR, Chalmers J, Pepine CJ, Rahimi K; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment for prevention of major cardiovascular diseases in people with and without type 2 diabetes: an individual participant-level data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022;10(9):645-654
8. Kuyper LM, Khan NA. Atenolol vs nonatenolol  $\beta$ -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2014;30(5 Suppl):S47-53.
9. Devereux RB, Dahlöf B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(2):443-57.
10. Foch C, Allignol A, Hohenberger T, Boutmy E, Schaefer S, Hostalek U. Effectiveness of bisoprolol versus other  $\beta$ -blockers and other antihypertensive classes: a cohort study in the Clinical Practice Research Datalink. *J Comp Eff Res.* 2022;11(6):423-436.
11. Tsujimoto T, Sugiyama T, Shapiro MF, Noda M, Kajio H. Risk

Figura 3

- of Cardiovascular Events in Patients With Diabetes Mellitus on  $\beta$ -Blockers. *Hypertension*. 2017 Jul;70(1):103-110.
12. Tsujimoto T, Kajio H, Shapiro MF, Sugiyama T. Risk of all-cause mortality in diabetic patients taking beta-blockers. *Mayo Clin Proc* 2018;93(4):409–18.
  13. Grant PJ, Cosentino F. The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: new features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen. *Eur Heart J* 2019;40(39): 3215–7
  14. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patient groups with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001;3(4):469–79
  15. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone Filardi P. *Eur J Intern Med*. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. 2021;88:9-14
  16. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, Kotlyar E, Mellekjaer S, Coleman CF, Elsik M, Krum H, Hayward CS. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55(17):1780–7
  17. Straw S, McGinlay M, Relton SD, Koshy AO, Gierula J, Paton MF, Drozd M, Lowry JE, Cole C, Cubbon RM, Witte KK, Kearney MT. Effect of disease-modifying agents and their association with mortality in multi-morbid patients with heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):3859-3870.
  18. Grassi G, Mancia G, Esler M. Central and peripheral sympathetic activation in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2022;118(2):1857–1871.
  19. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M et al 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH) *J Hypertens*. 2023 Jun 21.
  20. Huck DM, Rosenberg MA, Stauffer BL. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers. *J Hypertens*. 2022;40(5):1019-1029.
  21. Basile J, Egan B, Punzi H, Ali S, Li Q, Patel M, Neutel J. Risk of Hospitalization for Cardiovascular Events with  $\beta$ -Blockers in Hypertensive Patients: A Retrospective Cohort Study. *Cardiol Ther*. 2018;7(2):173-183.
  22. Ferri C. The role of nebivolol in the management of hypertensive patients: from pharmacological profile to treatment guidelines. *Future Cardiol*. 2021;17(8):1421-1433
  23. Viigimaa M, Vlachopoulos C, Doumas M et al. Update of the position paper on arterial hypertension and erectile dysfunction. *J Hypertens*. 2020;38(7):1220-1234.

# Necessità cliniche e nuove tecnologie per lo screening della Fibrillazione Atriale

Agostino Viridis<sup>1</sup>, Giovambattista Desideri<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professore Ordinario Medicina Interna, Dip. Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

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

Le evidenze emerse dalle più recenti linee guida in area di prevenzione cardiovascolare indicano lo screening della fibrillazione atriale come una necessità di fondamentale implementazione nella pratica clinica dei soggetti a rischio. A questo scopo, vengono in soccorso innovative tecnologie che permettono sia un monitoraggio domiciliare routinario dei parametri pressori standard sia l'opportunità di diagnosticare la fibrillazione atriale in tali pazienti.

La European Society of Hypertension (ESH) ha pubblicato recentemente una nuova versione delle Linee Guida 2023 per il trattamento dell'ipertensione arteriosa (1). In questa versione, che raccoglie la più recente ed autorevole bibliografia scientifica a riguardo, viene messo sempre più in risalto il ruolo determinante che questo prevenibile fattore di rischio svolge nell'insorgenza di malattie cardio e cerebrovascolari, e della malattia renale cronica (Figura 1).

L'ipertensione arteriosa colpisce 1,28 miliardi di adulti in tutto il mondo, un dato che, secondo i più recenti studi epidemiologici, è destinato a crescere ulteriormente nei prossimi decenni, e ad oggi rappresenta ancora il principale fattore di rischio cardiovascolare, nonostante la disponibilità di numerosi trattamenti farmacologici efficaci (1).

In particolare, le Linee Guida ESH edizione 2023 pongono in risalto il ruolo fondamentale della corretta misurazione della pressione arteriosa come strumento chiave per lo screening, il monitoraggio e l'aderenza terapeutica del paziente iperteso. Nel dettaglio, gli

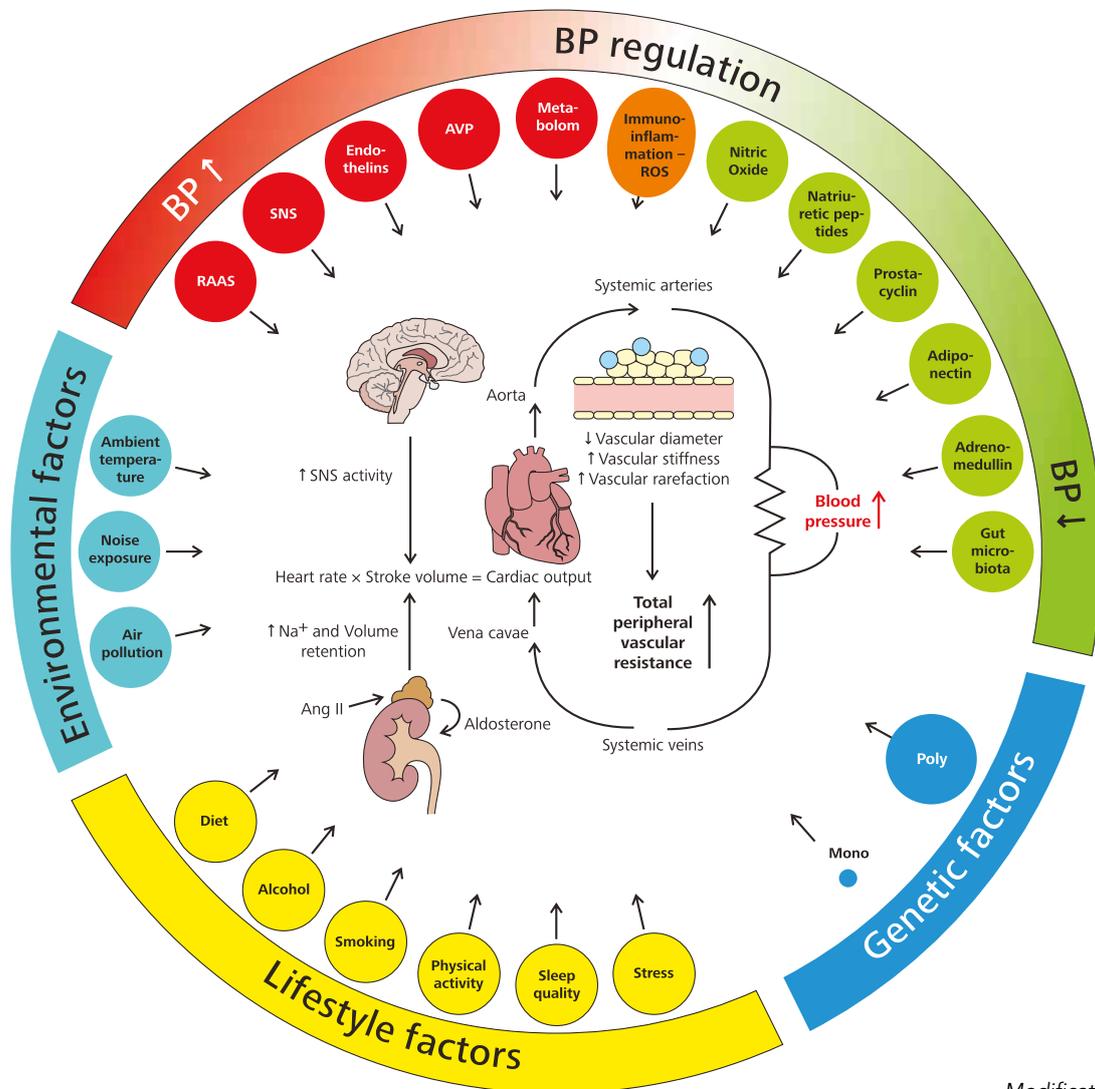
strumenti per la rivelazione della pressione arteriosa elettronici "da braccio", si confermano con un livello di raccomandazione I e di evidenza B nell'uso per la misurazione della pressione arteriosa sia a livello clinico/ambulatoriale che domiciliare (1).

In questo ambito, la ricerca clinica e la recente evoluzione tecnologica hanno consentito nuove opportunità per eseguire lo screening nel contesto della Fibrillazione Atriale (FA).

Infatti, anche le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Chirurgia Cardio Toracica (EACTS) (2) hanno sottolineato la necessità di implementare lo screening della FA nella pratica clinica, in seguito a numerose considerazioni, tra le quali:

- l'aumento della prevalenza di FA (Figura 2);
- la rilevazione di FA precedentemente non nota in circa il 10% di tutti gli ictus ischemici;
- l'elevata prevalenza di FA asintomatica;
- il potenziale di prevenzione degli ictus correlati alla FA con un trattamento appropriato;

## Meccanismi coinvolti nella regolazione e nella fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa



Modificato da ref. (1)

Figura 1

- l'associazione indipendente della FA clinica asintomatica all'aumentato rischio di ictus e mortalità rispetto alla FA sintomatica (3);
- una crescente disponibilità di strumenti di rilevamento della FA (4).

In questo scenario emerge chiaro l'obiettivo di unire la necessità clinica con i progressi della tecnologia che offre vantaggi economici e opzioni semplici ed utili per il rilevamento della FA.

Come già accennato, in numerosi casi la FA è del tutto asintomatica, lasciando esposto il paziente ad un rischio elevatissimo di complicanze, prima fra tutte l'ictus cerebrale ischemico, potenzialmente letale. In considerazione di questo, emerge del tutto ovvio il concetto dell'importanza di poter rilevare precocemente la presenza di FA da parte del paziente e poter quindi porre in essere, da parte del medico che lo ha in cura, i conseguenti provvedimenti diagnostici e

### Proiezione dell'aumento di prevalenza della FA nel periodo 2016-2060

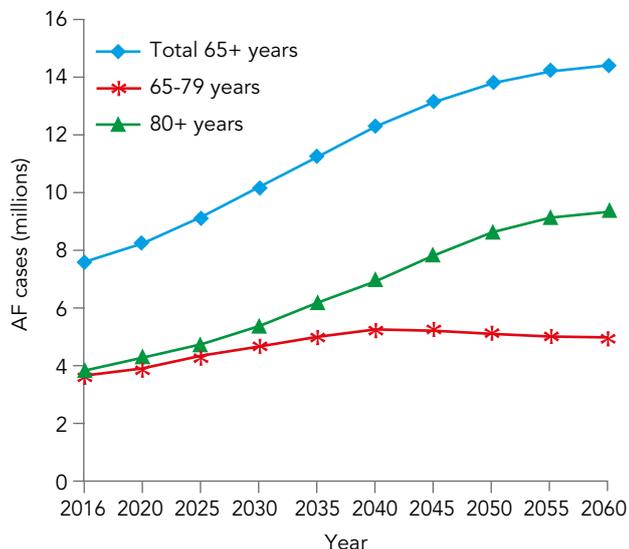


Figura 2

terapeutici. Una recente meta-analisi degli studi clinici disponibili ha dimostrato che lo screening sistematico della FA è più efficace di quello opportunistico; inoltre, lo screening risulta più efficace se le misurazioni ECG sono ripetute (anche in registrazioni semplificate a meno di 12 derivazioni), rispetto a quelle isolate. In particolare, dall'analisi multivariata è emerso il dato che solo una maggiore frequenza di misurazione del ritmo cardiaco con ECG, nel rilevare la FA, aveva una significatività statistica. Questa osservazione ha una certa rilevanza per l'applicazione di sistemi che possano rilevare la FA in modo più semplice. In quest'ottica, oltre ai sistemi ECG tradizionali, oggi sono disponibili numero-

si sistemi che consentono di effettuare un soddisfacente screening della FA (Figura 3), dotati di una elevata specificità e sensibilità rispetto al Gold Standard rappresentato dall'ECG a 12 derivazioni (Tabella 1).

In base a queste crescenti evidenze, anche le Linee Guida ESC per la diagnosi ed il management della FA (2), pur ribadendo il concetto che per definire la diagnosi di FA è necessaria una evidenza elettrocardiografica (ECG), affermano che oltre al Gold Standard dell'ECG a 12 derivazioni, si possa utilizzare anche un ECG a singola derivazione con un tracciato di almeno 30 secondi (2) (Tabella 2).

In questo nuovo scenario tecnologico la EHRA, (European Heart Rhythm Association), ha sviluppato nel 2022 un Position Paper dal titolo "How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide" (5) per fare il punto delle evidenze scientifiche a supporto delle nuove tecnologie; hanno inoltre sviluppato un diagramma di flusso che integra l'utilizzo delle varie tecnologie per lo screening della FA, principalmente guidato in base alla fascia di età e alla storia clinica dei potenziali pazienti (Figura 4).

In questo nuovo panorama internazionale di evidenze scientifiche e sviluppi tecnologici, trova spazio un nuovo medical device recentemente messo a disposizione dei medici e pazienti italiani per lo screening della FA; si tratta dell'OMRON Complete (Figura 5).

Omron, azienda giapponese, leader nel campo dello sviluppo di tecnologie automatiche e digitali per la misurazione della pressione arteriosa, ha profuso un notevole sforzo tecnologico al fine di ottenere una risposta, semplice, efficace e soprattutto affidabile alla necessità di aumentare lo screening della FA.

Omron Complete è un nuovo device che permette la contemporanea misurazione della pressione arteriosa e la registrazione di un tracciato ECG da 30 secondi,

### Sensibilità e specificità delle varie tipologie di strumenti per lo screening della FA, considerando come Gold Standard l'ECG a 12 derivazioni

Tipo di Tecnologia	Specificità	Sensibilità
Rilevamento automatico del polso	87-97%	70-81%
Monitor automatici di rilevazione della pressione arteriosa	93-100%	86-92%
ECG a derivazione singola	94-98%	76-95%
App per smartphone	91,5-98,5%	91,4-100%
Orologi	97-99%	83-94%

Tabella 1

**Tratto dalle Linee Guida ESH 2023: molteplicità delle innovazioni tecnologiche al servizio del paziente con ipertensione arteriosa**

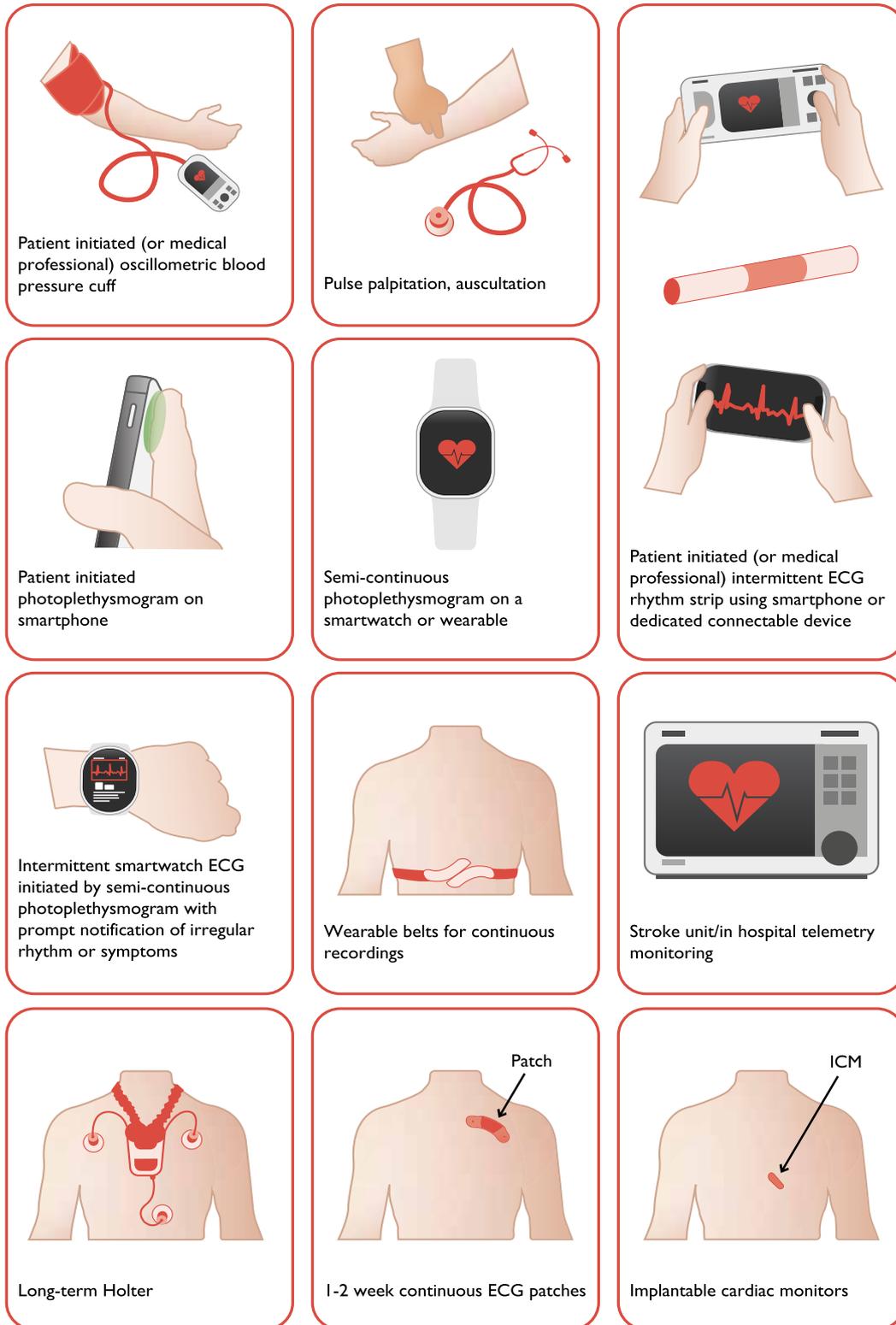


Figura 3

### Raccomandazioni delle Linee Guida ESC 2020 per la diagnosi ed il management della FA

Recommendations	Class <sup>a</sup>
<b>Recommendations for diagnosis of AF</b>	
ECG documentation is required to establish the diagnosis of AF. A standard 12-lead ECG recording or a single-lead ECG tracing of ≥30 s showing heart rhythm with no discernible repeating P waves and irregular RR intervals (when atrioventricular conduction is not impaired) is diagnostic of clinical AF.	I
<b>Recommendations for screening to detect AF</b>	
When screening for AF it is recommended that: <ul style="list-style-type: none"> <li>• The individuals undergoing screening are informed about the significance and treatment implications of detecting AF.</li> <li>• A structured referral platform is organized for screen-positive cases for further physician-led clinical evaluation to confirm the diagnosis of AF and provide optimal management of patients with confirmed AF.</li> <li>• Definite diagnosis of AF in screen-positive cases is established only after the physician reviews the single-lead ECG recording of ≥30 s or 12-lead ECG and confirms that it shows AF.</li> </ul>	I

Modificato da ref. (2)

Tabella 2

### Suggerimenti dell'EHRA per lo screening della fibrillazione atriale con dispositivi digitali

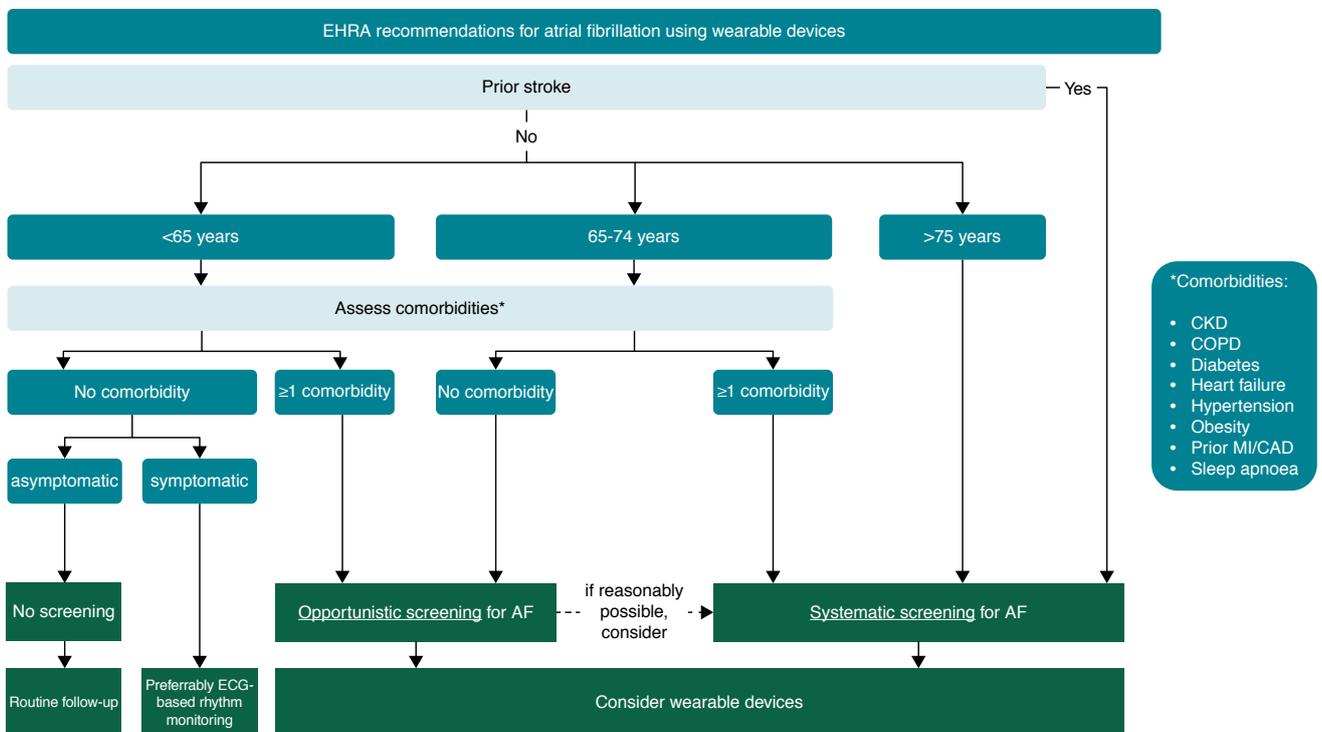


Figura 4

con un ECG a singola derivazione. Questa doppia funzionalità permette di poter contemporaneamente monitorare i valori pressori, la frequenza cardiaca e di registrare il tracciato elettrocardiografico, per la ricerca e segnalazione di eventuali anomalie cardiache riconducibili alla FA.

Il device, molto semplice da utilizzare, permette di comunicare con uno smartphone (attraverso la App Omron Connect) in modo tale da consentire che la misurazione della pressione arteriosa ed il tracciato ECG siano visibili, registrabili ed archiviabili sulla App. L'algoritmo all'interno di Omron Complete permette di restituire al paziente informazioni chiare ed affidabili, in modo che queste possano poi essere condivise con il proprio medico di Medicina Generale o con il proprio Specialista di riferimento.

Come ben sottolineato nel Position Paper di EHRA, Omron Complete trova un posizionamento molto chiaro nella ricerca opportunistica della FA nella popolazione under 65 con almeno una comorbidità e nella ricerca sistematica della FA nella popolazione sopra i 65 anni con o senza comorbidità.

L'utilizzo di Omron Complete nella quotidianità permette:

- di rilevare una enorme quantità di dati di elevata qualità che possono essere molto utili per gli operatori sanitari per monitorare/scoprire l'insorgenza di patologie cardiovascolari;
- agli operatori sanitari, di gestire il paziente con maggiore tranquillità e ottenere un monitoraggio quasi quotidiano del paziente, con la condivisione del dato in tempo reale tramite la App Omron Connect;
- di semplificare la vita del paziente tramite l'utilizzo di un device semplice, chiaro e molto intuitivo che riduce al minimo le potenzialità di errore ed offre informazioni in tempi molto rapidi.

In conclusione, il progresso tecnologico mette oggi a disposizione della classe medica e del paziente un nuovo ed affidabile ausilio per lo screening della FA, che consente di rilevare la presenza di questa temibile aritmia anche nel paziente asintomatico, permettendo la precoce scelta di una terapia efficace, per ridurre le complicanze della fibrillazione atriale, quale l'ictus cerebrale e la morte.

### Omron Complete per il monitoraggio della pressione arteriosa e lo screening della FA



Figura 5

#### Bibliografia

1. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). Mancia, Kreutz et al. *Journal of Hypertension*; July 2023.
2. Hindricks G, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*;*42(5):373-498*.
3. Freedman B, et al. Stroke prevention in atrial fibrillation. *Lancet* 2016;*388:806-817*. 183.
4. Freedman B, et al, SCREEN Collaborators AF-. Screening for atrial fibrillation: a report of the AF-SCREEN International Collaboration. *Circulation* 2017;*135:1851-18*
5. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. E. Svennberg et al. April 2022.

# Le combinazioni nel controllo della pressione e il mantenimento dell'aderenza al trattamento

Claudio Ferri<sup>1</sup>, Claudio Borghi<sup>2</sup>, Giovambattista Desideri<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna e Nefrologia, Ospedale San Salvatore dell'Aquila, L'Aquila

<sup>2</sup> Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università di Bologna, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

<sup>3</sup> Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, Direttore Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale SS Filippo e Nicola, Avezzano

Semplificare lo schema terapeutico è un elemento cruciale per migliorare l'aderenza e la persistenza dei pazienti in terapia. A questo scopo, la combinazione di irbesartan e amlodipina permette un effetto antipertensivo sinergico che garantisce un trattamento efficace e una gestione ottimale della terapia.

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa è una condizione presente in più del 30% della popolazione italiana adulta, per la quale rappresenta **la principale causa – o comunque una delle principali cause – di malattie cardiovascolari (ictus cerebrali, infarto del miocardio, insufficienza cardiaca e/o arteriopatia periferica) e/o renali** e/o declino delle funzioni cognitive (1).

Nel trattamento dell'ipertensione, l'aderenza terapeutica e la persistenza in terapia svolgono un ruolo fondamentale nel raggiungimento e nel mantenimento di una pressione arteriosa controllata. A questo proposito, per aderenza terapeutica e persistenza in terapia si intendono, rispettivamente, la capacità dei pazienti di seguire le indicazioni concordate con il medico curante (assumere correttamente i farmaci e seguire uno stile di vita sano) e partecipare attivamente e fedelmente al proprio piano di cura nel lungo periodo. Sia aderenza che persistenza sono essenziali per il singolo paziente iperteso, poiché **la gestione efficace dell'ipertensione arteriosa richiede un trattamento che deve for-**

**zatamente essere persistente nel lungo termine**, ma molti pazienti possono incontrare difficoltà in questo senso, dimenticando di assumere la terapia farmacologica e/o seguire le opportune modifiche dello stile di vita oppure – comunque – risultando non aderenti e/o persistenti per altri motivi.

Per migliorare l'aderenza terapeutica, pertanto, è importante educare i pazienti, fornendo loro le informazioni necessarie per comprendere la loro condizione e semplificando lo schema terapeutico. Sempre, a questo proposito, i medici dovranno operare in collaborazione con i pazienti, al fine di stabilire piani di cura personalizzati, che tengano conto delle esigenze individuali e delle preferenze relative al trattamento.

## Cosa raccomandano le linee guida in merito all'aderenza terapeutica?

Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (*European Society of Cardiology*; ESC) e della Società Europea dell'Ipertensione (*European Society of Hypertension*; ESH) del 2018 enfatizzano l'importanza dell'a-

Per aderenza terapeutica e persistenza in terapia si intendono, rispettivamente, la capacità dei pazienti di seguire le indicazioni concordate con il medico curante (assumere correttamente i farmaci e seguire uno stile di vita sano) e partecipare attivamente e fedelmente al proprio piano di cura nel lungo periodo.

derenza al trattamento antipertensivo, identificando nella scarsa aderenza la **causa principale del controllo insufficiente della pressione arteriosa** (2) e, di conseguenza, dell'aumento del rischio cardiovascolare (1). Studi condotti nella popolazione generale di ipertesi hanno rivelato come meno del 50% dei pazienti aderisca correttamente al trattamento antipertensivo (3). Durante un *follow-up* medio di 6 anni di una coorte di 12.016 individui ipertesi è stato osservato che, rispetto a coloro che interrompevano il trattamento, **quelli aderenti alla terapia mostravano un rischio ridotto del 37% di manifestare eventi cardiovascolari** (3). Inoltre, rispetto ai pazienti con una copertura farmacologica molto bassa, quelli con copertura intermedia e alta avevano, rispettivamente, una riduzione del rischio del 20% e del 25% – risultati che si applicavano sia agli eventi coronarici che a quelli cerebrovascolari (3).

**In questo contesto, l'aderenza al trattamento è fortemente influenzata dal numero di pillole o compresse da assumere quotidianamente.** I pazienti che assumono una sola pillola esibiscono un tasso di non-aderenza pari al 10%, frequenza che aumenta al 20% se il paziente deve assumere due pillole, al 40% per tre pillole e livelli molto elevati di non-aderenza parziale o completa nei pazienti che assumono cinque o più pillole (4). Pertanto, la complessità del regime terapeutico influenza negativamente l'aderenza al trattamento e la persistenza in trattamento nel lungo periodo. Da ciò ne consegue che il numero di compresse o pillole quotidiane deve essere sempre tenuto in forte considerazione dai clinici. In accordo con ciò, d'altra parte, **le già citate linee guida raccomandano di iniziare sempre il trattamento dell'ipertensione arteriosa con una terapia di combinazione fissa, al fine proprio di migliorare l'aderenza e la persistenza rispetto a regimi terapeutici fondati su combinazioni estemporanee** (5,6). Un noto studio di Corrao e colleghi, a questo proposito, ha valutato il rischio di interruzione del trattamento prendendo come riferimento i pazienti

che iniziavano con una monoterapia a base di diuretici. Questo studio può vantare un'ampia coorte di pazienti di età compresa tra 40 e 80 anni provenienti da tutto il territorio italiano (n = 474.879), che avevano ricevuto la prima prescrizione di farmaci antipertensivi e la cui persistenza di trattamento è stata esaminata nell'arco di nove mesi. Il rischio di interruzione del trattamento è risultato progressivamente inferiore nei pazienti che iniziavano con una monoterapia diversa da un diuretico, una combinazione di due farmaci, incluso un diuretico, e una combinazione di due farmaci senza diuretico (5). Lo studio di Corrao e colleghi conferma pienamente come la scarsa aderenza ai farmaci antipertensivi prescritti sia una causa molto frequente di ipertensione arteriosa *pseudo-resistente*, presente nella maggioranza dei pazienti con pressione arteriosa elevata nonostante la terapia (2). Il trattamento dell'ipertensione apparentemente resistente è, quindi, una sfida clinica che richiede un approccio terapeutico mirato e completo, finalizzato in primissima istanza a garantire aderenza e persistenza. Tale garanzia, come già esplicitato, poggia soprattutto su un **regime terapeutico il più semplice possibile**: le linee guida raccomandano giustamente l'impiego *ab initio* di un trattamento di combinazione fissa – cioè in singola compressa contenente più principi attivi – come approccio che facilita la gestione della terapia ed amplifica l'aderenza al trattamento (2). Le linee guida ESC/ESH 2018, in dettaglio, raccomandano l'uso di combinazioni fisse tra un farmaco inibitore del sistema renina-angiotensina (RAS) – ossia sartani (o *Angiotensin Receptor Blockers*, ARBs) o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE) – con i calcio-antagonisti diidropiridinici (*Calcium Channel Blockers*, CCBs) oppure i diuretici, di norma non dell'ansa (2).

### **Strategie terapeutiche di combinazione nel contesto antipertensivo**

La maggior parte dei pazienti ipertesi richiede l'uso contemporaneo di due o più farmaci antipertensivi. La scelta dei farmaci dipende da vari fattori, tra cui la gravità dell'ipertensione, la presenza di altre condizioni e/o la risposta individuale ai farmaci.

Un requisito fondamentale di qualsiasi combinazione fissa antipertensiva è l'evidenza che essa riduca la pressione arteriosa in misura maggiore rispetto ai singoli componenti. In tale contesto, la capacità di ridurre la pressione arteriosa del singolo farmaco antipertensivo può variare di alcuni mmHg, ma l'effetto di due anti-

pertensivi in combinazione può variare notevolmente: **alcune combinazioni possono produrre un effetto additivo** altre o sinergico (7).

Un altro aspetto importante è la tollerabilità dei farmaci. **Alcune combinazioni possono migliorare la tollerabilità, riducendo gli effetti collaterali associati ad un farmaco specifico.** Ad esempio, l'aggiunta di un ARB o di un ACE-inibitore ad un diuretico può migliorare la tollerabilità riducendo la comparsa di ipokaliemia. L'aggiunta di un ARB o un ACE-inibitore ad un CCB diidropiridinico può ridurre l'incidenza e la severità dell'edema declive (8,9). **L'American Society of Hypertension (ASH) ha emesso linee guida che classificano le combinazioni di due farmaci in categorie "preferibili", "accettabili" e "meno efficaci", tenendo conto dell'efficacia nell'abbassamento della pressione e della tollerabilità** (Tabella 1) (7). Tuttavia, bisogna sottolineare che l'approccio basato solo ed esclusivamente sulla classe terapeutica potrebbe nascondere importanti differenze tra i singoli farmaci: è fondamentale, dunque, valutare le differenze tra

questi all'interno di ciascuna classe terapeutica (7). Le strategie di approccio terapeutico ai pazienti ipertesi sono mutate nel tempo, e con esse le indicazioni fornite dalle linee guida internazionali. In passato, era comune un approccio graduale che consisteva nell'incremento progressivo del dosaggio della monoterapia fino al raggiungimento della dose massima consentita. Nel tempo, questo metodo si è rivelato poco efficace, oltre che controproducente: il raggiungimento del target pressorio veniva ritardato e il tasso di eventi avversi correlati al trattamento aumentava a causa dell'elevato dosaggio, nel caso di farmaci con effetti collaterali dose-dipendenti come diuretici e beta-bloccanti (7).

#### La combinazione tra irbesartan ed amlodipina

Irbesartan/amlodipina è una combinazione a dose fissa per il trattamento dell'ipertensione arteriosa, efficace in unica somministrazione quotidiana. Essa agisce attraverso gli effetti combinati **di irbesartan, un ARB, e amlodipina, un CCB diidropiridinico.** Entrambi i farmaci riducono la pressione arteriosa mediante la riduzione delle resistenze periferiche. Tuttavia, **i loro meccanismi d'azione sono complementari, vista la calcio-dipendenza della contrazione vascolare angiotensina II-dipendente, garantendo così un effetto sinergico sulla pressione arteriosa quando somministrati insieme** (10). La farmacocinetica sia di irbesartan che di amlodipina appare lineare nell'intervallo terapeutico raccomandato (150 o 300 mg/giorno e 5 o 10 mg/giorno, rispettivamente) e le biodisponibilità di entrambi i farmaci – pari al 95%, nel caso di irbesartan, e al 98%, nel caso di amlodipina – non è influenzata dalla loro somministrazione contemporanea. Infine, l'eliminazione di entrambi i farmaci non viene alterata dalla somministrazione simultanea delle due molecole. **La terapia con la combinazione a dose fissa di irbesartan/amlodipina 150-300/5-10 mg al giorno è stata ben tollerata dai pazienti con ipertensione non adeguatamente controllata con monoterapia iniziale di amlodipina o irbesartan.** Il profilo di tollerabilità è coerente con quello dei singoli farmaci; l'evento avverso più frequente risulta essere l'edema periferico, spesso associato al trattamento con amlodipina. In particolare, l'efficacia del trattamento con la combinazione a dose fissa di irbesartan/amlodipina per l'ipertensione è stata studiata in due trial clinici di fase III, **I-COMBINE e I-ADD**, che hanno confrontato la combinazione a dose

#### Combinazioni di farmaci nell'ipertensione: raccomandazioni dell'American Society of Hypertension (ASH)

Preferibili	ACEI/diuretico
	ARB/diuretico
	ACEI/CCB
	ARB/CCB
Accettabili	β-bloccante/diuretico
	CCB (diidropiridinico)/β-bloccante
	CCB/diuretico
	Inibitore della renina/diuretico
	Inibitore della renina/ARB
Meno efficaci	Diuretici tiazidici/risparmiatori di potassio
	ACEI/ARB
	ACEI/β-bloccante
	ARB/β-bloccante
	CCB (non diidropiridinico)/β-bloccante
	Agente ad azione centrale/β-bloccante

ARB: antagonista del recettore dell'angiotensina o sartano; ACEI: inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina, CCB: calcio antagonista

Modificato da ref. (7)

Tabella 1

Nello studio PARTNER, circa il 70% dei pazienti ipertesi in terapia con la combinazione di amlodipina e irbesartan ha raggiunto i valori pressori target (< 140/90 mmHg).

fissa con la monoterapia di irbesartan e di amlodipina, a seguito dei due trattamenti individuali (11,12). Dopo un periodo iniziale di monoterapia con irbesartan 150 mg/giorno o amlodipina 5 mg/giorno, i pazienti che soddisfacevano i criteri di ammissione sono stati randomizzati a ricevere la combinazione a dose fissa (irbesartan/amlodipina 150/5 mg/giorno) oppure a continuare la monoterapia per altre 5 settimane. Il dosaggio veniva successivamente aumentato per altre 5 settimane, passando a 300/5 mg/giorno o 150/10 mg/giorno per la combinazione fissa irbesartan/amlodipina, a 300 mg/giorno per la monoterapia con irbesartan e a 10 mg/giorno per la monoterapia con amlodipina 10 (11,12). L'endpoint primario era la valutazione della variazione della pressione sistolica a riposo a domicilio rispetto al basale alla settimana 5 (12) o alla settimana 10 (11), sulla base delle misurazioni effettuate dal paziente negli ultimi 6 giorni di ciascun periodo. Le misurazioni a domicilio venivano effettuate due volte al mattino e due volte alla sera nei giorni di misurazione, dopo un riposo di 5 minuti in posizione seduta.

**La terapia con la combinazione a dose fissa di irbesartan/amlodipina 150-300/5-10 mg/giorno è stata più efficace rispetto alla continuazione della monoterapia con irbesartan 150-300 mg/giorno o amlodipina 5-10 mg/giorno sia a domicilio che in ambulatorio** (11,12). Questi esiti sono risultati consistenti in entrambi gli studi I-COMBINE e I-ADD dopo 5 e 10 settimane di trattamento, rispettivamente. Inoltre, un maggior numero di pazienti trattati con la combinazione fissa ha raggiunto valori di pressione arteriosa target a domicilio (sistolica < 135 mmHg), così come in ambulatorio (sistolica/diastolica < 140/90 mmHg), rispetto alla monoterapia (Tabelle 2 e 3). È interessante, inoltre, citare lo studio post-marketing PARTNER (*Practical combination therapy of Amlodipine and angiotensin II Receptor blocker; Safety and efficacy in patients with hypertension*), che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della combinazione tra amlodipina e irbesartan in pazienti ipertesi (13). I pazienti che ricevevano la combinazione dei due farmaci hanno mostrato una significativa **riduzione della pressione arteriosa** dopo quattro settimane, mantenuta fino a 12 settimane. Circa il 70% dei pazienti ha raggiunto valori di pressione inferiore a 140/90 mmHg. Sono stati osservati **miglioramenti nella proteinuria e nella funzione renale, mentre l'acido urico sierico è diminuito**. Le reazioni avverse sono state rare e non hanno com-

### Studi I-ADD e I-COMBINE: pressione arteriosa misurata al domicilio

Studio	Trattamento <sup>a</sup>	n. di pazienti	Variazione media da BL nella SBP (mmHg)		Variazione media da BL nella DBP (mmHg)		SBP < 140 mmHg (% pazienti)		BP < 140/90 mmHg (% pazienti)	
			alla sett. 5	alla sett. 10	alla sett. 5	alla sett. 10	alla sett. 5	alla sett. 10	alla sett. 5	alla sett. 10
I-ADD	IRB/AML	155	- 15,4**	- 18,7** <sup>b</sup>	- 14,7**	- 8,6**	46,1**	58,9**	41,6**	54,1**
	IRB	165	- 5,6	- 9,9 <sup>b</sup>	- 5,1	- 3,9	26,2	37,7	22,0	31,8
I-COMBINE	IRB/AML	144	- 12,4** <sup>b</sup>	- 18,1**	- 10,8**	- 9,4**	54,6**	69,7*	44,7**	67,4**
	AML	143	- 6,3 <sup>b</sup>	- 13,5	- 3,3	- 6,2	25,9	51,9	21,6	44,3

AML amlodipina, BL basale, BP pressione arteriosa, DBP pressione arteriosa diastolica, IRB irbesartan, SBP pressione arteriosa sistolica

\* p<0,01, \*\* p<0,001 vs. monoterapia

<sup>a</sup> Dopo 7-10 giorni di monoterapia con irbesartan 150 mg/die (11) o amlodipina 5 mg/die (12), i pazienti sono stati trattati per 10 settimane con una combinazione a dose fissa (irbesartan/amlodipina 150/5 mg/die per 5 settimane seguite da irbesartan/amlodipina 300/5 mg/die (11) o 150/10 mg/die (12) per 5 settimane) o in monoterapia (irbesartan 150 mg/die (13) o amlodipina 5 mg/die (12) per 5 settimane seguite da irbesartan 300 mg/die (11) o amlodipina 10 mg/die (12) per 5 settimane).

<sup>b</sup> endpoint primario

Modificato da ref. (10)

Tabella 2

### Studi I-ADD e I-COMBINE: pressione arteriosa misurata in ambulatorio

Studio	Trattamento <sup>a</sup>	n. di pazienti	Variazione media da BL nella SBP (mmHg)		Variazione media da BL nella DBP (mmHg)		SBP < 140 mmHg (% pazienti)		BP < 140/90 mmHg (% pazienti)	
			alla sett. 5	alla sett. 10	alla sett. 5	alla sett. 10	alla sett. 5	alla sett. 10	alla sett. 5	alla sett. 10
I-ADD	IRB/AML	155	- 14,7**	- 17,9**	- 7,3**	- 7,7**	55,2**	61,7**	50,6**	59,7**
	IRB	165	- 5,1	- 8,4	- 2,4	- 3,5	29,1	41,1	26,1	39,3
I-COMBINE	IRB/AML	144	- 10,8**	- 18,4**	- 3,8*	- 8,7**	52,1**	74,1**	49,3**	72,6**
	AML	143	- 3,3	- 12,4	- 1,2	- 5,6	28,7	55,1	25,9	52,9

AML amlodipina, BL basale, BP pressione arteriosa, DBP pressione arteriosa diastolica, IRB irbesartan, SBP pressione arteriosa sistolica

\* p<0,01, \*\* p<0,001 vs. monoterapia

<sup>a</sup> Dopo 7-10 giorni di monoterapia con irbesartan 150 mg/die (11) o amlodipina 5 mg/die (12), i pazienti sono stati trattati per 10 settimane con una combinazione a dose fissa (irbesartan/amlodipina 150/5 mg/die per 5 settimane seguite da irbesartan/amlodipina 300/5 mg/die (11) o 150/10 mg/die (12) per 5 settimane) o in monoterapia (irbesartan 150 mg/die (13) o amlodipina 5 mg/die (12) per 5 settimane seguite da irbesartan 300 mg/die (11) o amlodipina 10 mg/die (12) per 5 settimane).

Modificato da ref. (10)

Tabella 3

promesso la continuazione del trattamento. La terapia combinata con amlodipina e irbesartan è risultata efficace nel ridurre la pressione arteriosa senza problemi di sicurezza particolari e offre benefici renoprotettivi. Irbesartan aveva già rivelato comprovate evidenze di nefroprotezione in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria nello studio IRMA-2 (*The Irbesartan in Type 2 Diabetes With Microalbuminuria 2*) (14), che **ha evidenziato che l'incidenza di nefropatia era significativamente inferiore nei gruppi trattati con irbesartan** (150 mg/giorno o 300 mg/giorno) rispetto al gruppo placebo. Irbesartan, inoltre, ha ridotto i livelli di microalbuminuria, con un effetto maggiore osservato nel gruppo con la dose più elevata. Questi risultati suggeriscono come irbesartan ritardi efficacemente la progressione verso l'albuminuria franca nei pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, indipendentemente dal suo effetto ipotensivo.

#### Conclusioni

Influendo direttamente sul raggiungimento e il mantenimento di una pressione arteriosa controllata, l'aderenza terapeutica rappresenta un elemento fondamentale nel trattamento dell'ipertensione. I pazienti aderenti alla terapia antipertensiva presentano un rischio ridotto di eventi cardiovascolari rispetto a quelli non aderenti. Tuttavia, dal momento che la complessità

del trattamento influisce sull'aderenza, l'uso di combinazioni fisse tra farmaci antipertensivi può semplificarlo, migliorando così la persistenza. In combinazione fissa, irbesartan+amlodipina confermano le comprovate evidenze di efficacia e manifestano un effetto antipertensivo di tipo sinergico. Gli studi di efficacia hanno dimostrato che l'effetto sinergico sulla pressione arteriosa rende la terapia combinata più efficace rispetto alla monoterapia con i singoli principi attivi.

#### Bibliografia

1. Tiffe T, Wagner M, Rücker V, Morbach C, Gelbrich G, Störk S, et al. Control of cardiovascular risk factors and its determinants in the general population- findings from the STAAB cohort study. *BMC Cardiovasc Disord.* 2 novembre 2017;17(1):276.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 1 settembre 2018;39(33):3021-104.
3. Corrao G, Parodi A, Nicotra F, Zambon A, Merlino L, Cesana G, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens.* marzo 2011;29(3):610-8.
4. Gupta P, Patel P, Štrauch B, Lai FY, Akbarov A, Gulsin GS, et al. Biochemical Screening for Nonadherence Is Associated With Blood Pressure Reduction and Improvement in Adherence. *Hypertension.* novembre 2017;70(5):1042-8.

5. Corrao G, Parodi A, Zambon A, Heiman F, Filippi A, Cricelli C, et al. Reduced discontinuation of antihypertensive treatment by two-drug combination as first step. Evidence from daily life practice. *J Hypertens.* luglio 2010;28(7):1584–90.
6. Conn VS, Ruppert TM, Chase JAD, Enriquez M, Cooper PS. Interventions to Improve Medication Adherence in Hypertensive Patients: Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Hypertens Rep.* 11 novembre 2015;17(12):94.
7. Gradman AH. Strategies for combination therapy in hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* settembre 2012;21(5):486–91.
8. Gradman AH, Cutler NR, Davis PJ, Robbins JA, Weiss RJ, Wood BC. Combined enalapril and felodipine extended release (ER) for systemic hypertension. Enalapril-Felodipine ER Factorial Study Group. *Am J Cardiol.* 15 febbraio 1997;79(4):431–5.
9. Campo P, Fernandez TD, Canto G, Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* agosto 2013;13(4):337–44.
10. Garnock-Jones KP. Irbesartan/amlodipine: a review of its use in adult patients with essential hypertension not adequately controlled with monotherapy. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv.* aprile 2013;13(2):141–50.
11. Bobrie G, I-ADD Study Investigators. I-ADD study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with irbesartan monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with irbesartan 150 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther.* agosto 2012;34(8):1720-1734.e3.
12. Bobrie G, I-COMBINE Study Investigators. I-COMBINE study: assessment of efficacy and safety profile of irbesartan/amlodipine fixed-dose combination therapy compared with amlodipine monotherapy in hypertensive patients uncontrolled with amlodipine 5 mg monotherapy: a multicenter, phase III, prospective, randomized, open-label with blinded-end point evaluation study. *Clin Ther.* agosto 2012;34(8):1705–19.
13. Ishimitsu T, Fukuda H, Uchida M, Ishibashi K, Sato F, Nukui K, et al. The therapeutic advantage of combination antihypertensive drug therapy using amlodipine and irbesartan in hypertensive patients: Analysis of the post-marketing survey data from PARTNER (Practical combination therapy of Amlodin and angiotensin II Receptor blocker; safety and efficacy in patients with hypertension) study. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2015;37(7):542–50.
14. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 20 settembre 2001;345(12):870–8.



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

OMRON

50 ANNI

ANNIVERSARIO  
OMRON Healthcare  
Misuratori di Pressione Arteriosa



MISURATORI DI PRESSIONE

Da 50 anni  
abbiamo a cuore  
l'innovazione

N°1 PIÙ VENDUTO  
IN FARMACIA\*

\* Totale mercato sfigmomanometri  
New Line MAT Dicembre 2022 - Valore e Volume

JL  
**corman**  
IL VALORE DELLA SCELTA