



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

N. **1** Anno XVI - Marzo 2024
ISSN 2039-8360

www.patientandcvr.com

- Farmaci ipocolesterolemizzanti e rischio cardiovascolare dove sta il bandolo della matassa?
- Iperensione ed Iperuricemia con e senza depositi di urato
La posizione delle linee guida ESH 2023 per la gestione dell'Iperensione Arteriosa
- In prevenzione cardiovascolare la polipillola semplifica i regimi terapeutici, consentendo migliore aderenza e una riduzione dei costi
- Approccio integrato nella gestione del rischio cardiovascolare: effetto combinato di uno stile di vita salutare e di nutraceutici a base di barbabietola sui valori pressori in pazienti con pressione arteriosa normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare
- Metodi di misurazione della pressione arteriosa: focus sugli approcci *out-of-office*
- Momenti di intervento e corretta gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare: l'importanza dell'associazione statina ad alta intensità ed ezetimibe come prima linea di trattamento
- La terapia ipocolesterolemizzante fondata sulla combinazione fissa statina ad intensità elevata+ezetimibe
- Il ruolo dei beta-bloccanti nella gestione del paziente con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Farmaci ipocolesterolemizzanti e rischio cardiovascolare dove sta il bandolo della matassa? <i>Claudio Borghi</i>	5
Iperensione ed Iperuricemia con e senza depositi di urato. La posizione delle linee guida ESH 2023 per la gestione dell'ipertensione Arteriosa <i>Giovambattista Desideri, Claudio Borghi</i>	7
In prevenzione cardiovascolare la polipillola semplifica i regimi terapeutici, consentendo migliore aderenza e una riduzione dei costi <i>Giuseppe Marazzi</i>	22
Approccio integrato nella gestione del rischio cardiovascolare: effetto combinato di uno stile di vita salutare e di nutraceutici a base di barbabietola sui valori pressori in pazienti con pressione arteriosa normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare <i>Federica Fogacci</i>	27
Metodi di misurazione della pressione arteriosa: focus sugli approcci <i>out-of-office</i> <i>Fabio Lucio Albini</i>	32
Momenti di intervento e corretta gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare: l'importanza dell'associazione statina ad alta intensità ed ezetimibe come prima linea di trattamento <i>Beatrice Dal Pino, Francesco Sbrana</i>	38
La terapia ipocolesterolemizzante fondata sulla combinazione fissa statina ad intensità elevata+ezetimibe <i>Claudio Ferri, Livia Ferri</i>	46
Il ruolo dei beta-bloccanti nella gestione del paziente con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata <i>Pier Luigi Temporelli, Piergiuseppe Agostoni, Stefano Carugo, Massimo Iacoviello, Marco Marini, Andrea Di Lenarda</i>	52

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

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 ©2024 MEDIABOUT S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Farmaci ipocolesterolemizzanti e rischio cardiovascolare dove sta il bandolo della matassa?

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Il trattamento delle dislipidemie rappresenta uno dei cardini centrali della strategia di prevenzione cardiovascolare. La riduzione dei livelli di LDL-C determina una riduzione della incidenza di cardiopatia ischemica e ictus che risulta proporzionale sia alla riduzione dei livelli di colesterolo che alla concentrazione lipidica raggiunta in risposta al trattamento. In particolare la lettura cumulativa dei dati derivanti dagli studi clinici, ha dimostrato molto chiaramente come esista una correlazione lineare tra le modificazioni dei livelli di LDL-C e il rischio relativo di complicanze cardiovascolari maggiori secondo una logica lineare che può essere letta alla stregua di una funzione matematica in base alla quale, data la entità della risposta ipolipemizzante, è possibile derivare quale sarà l'impatto preventivo in termini di riduzione del rischio di cardiopatia ischemica o malattia cerebrovascolare. Su questa funzione lineare poggiano le raccomandazioni delle più recenti linee guida ESC-EAS che riportano in forma estremamente pratica quale siano le possibili strategie terapeutiche in grado di raggiungere i livelli di colesterolo adeguati per prevenire il rischio cardiovascolare a partire dal valore di base di LDL-C e del rischio cardiovascolare globale. In particolare, la acquisizione dei livelli lipidici corretti si basa sull'utilizzo nella maggior parte dei pazienti di combinazioni di farmaci ipolipemizzanti dotati di meccanismi d'azione diversi e complementari e per questo motivo in grado di promuovere una riduzione dei livelli di LDL-C che non potrebbero essere acquisiti con un singolo farmaco anche se utilizzato ad alte dosi. Tuttavia, nonostante gli innegabili risultati ottenuti da questa strategia, c'è un aspetto che si deve tenere in conto e che potrebbe indirizzare in una direzione diversa le modalità di approccio futuro al trattamento delle dislipidemie. La logica proposta dalle linee guida che vuole l'impiego iniziale di una statina di elevata potenza (o ac. bempedoico in caso di intolleranza) seguita dalla aggiunta di ezetimibe ed eventualmente di inibitori di PCSK9 (alirocumab, evolocumab o inclisiran) è una logica derivata dai risultati dei trial clinici la cui base teorica

e pratica è la logica di "add-on" ossia quella di individuare una terapia efficace di base (in questo caso le statine) e di procedere dimostrando come ogni aggiunta terapeutica alla strategia di base possa aggiungere un vantaggio ulteriore in termini di benefici clinici. Tuttavia, questo approccio sicuramente efficace non tiene conto di due aspetti fondamentali. Il primo è la risposta individuale che cambia da soggetto a soggetto con solo il 50% in media di rispondere alle statine o all'ezetimibe, mentre gli studi di waterfall plot dimostrano come il restante 50% presenti una risposta di modesta entità o addirittura un incremento paradossale dei livelli di LDL-C. Tutto questo dipende da alcuni aspetti del profilo genetico individuale che rendono alcuni soggetti iperesponsivi ad un certo tipo di farmaco (ad esempio iperespressione del target farmacologico di ezetimibe nei pazienti diabetici) e dalla attivazione di alcuni meccanismi di controregolazione finalizzati ad opporsi alla riduzione dei livelli di LDL-C come, ad esempio, il rilascio della proteina PCSK9. Questo implica che la applicazione del medesimo schema di terapia a tutti i soggetti con ipercolesterolemia potrebbe rivelarsi solo parzialmente efficace con una percentuale non trascurabile di pazienti che a fronte di uno schema terapeutico potenzialmente efficace, rispondano in maniera limitata all'atto pratico. Il secondo aspetto è la mancanza pressoché totale di studi che dimostrino quale dovrebbe essere la terapia iniziale a più ampio spettro di efficacia e come tale quella di introdurre come primo step nel trattamento delle dislipidemie al di là della logica di applicazione delle risultanze dirette dei trial che si basano solo su un effetto cronologico, il classico "first come, first serve". In questa logica sono oggi disponibili dati assai interessanti derivati da studi condotti con inibitori di PCSK9 sia anticorpi (evolocumab) sia siRNA (inclisiran) che dimostrano come la riduzione dei livelli di LDL-C con queste due classi di farmaci sia esattamente sovrapponibile sia nei pazienti trattati in contemporanea con statine, sia in coloro che non assumevano tali farmaci. Questi risultati dovrebbero

essere considerati con grande attenzione perché percentuale di pazienti, la riduzione di LDL-C indotta da inibitori di PCSK9 possa includere nel suo meccanismo d'azione anche l'effetto ipolipemizzante delle statine o di ezetimibe probabilmente in ragione della supremazia del meccanismo di sintesi e rilascio della proteina PCSK9 nell'ambito del sistema di controregolazione alla base della efficacia solo parziale di statine ed ezetimibe (ad esempio la famosa "regole del 6" per cui ogni raddoppio della dose di statina produce solo un 6% di riduzione dei livelli di LDL-C). In pratica la inibizione iniziale di PCSK9 non solo migliorerebbe sostanzialmente il profilo lipidico di tutti coloro che presentano una iperespressione di tale meccanismo pro-colesterolemizzante, ma al tempo stesso rappresenterebbe la base affinché ulteriori aggiunte di farmaci in grado di influire favorevolmente sul profilo lipidico possano esplicare fino in fondo la loro efficacia nei confronti dei livelli di LDL-C senza vedere tarpata una quota consistente del potenziale beneficio del loro intervento (Figura 1). La contropartita di tutto ciò sarebbe naturalmente un aumento dei costi del trattamento (che però potrebbero diventare oggetto di negoziazione se i farmaci più moderni diventassero di prima scelta) ampiamente controbilanciata dalla maggiore efficacia della terapia, dalla potenzialità di impiego di dosi più contenute di statine, dalla minore necessità di ricorrere a terapie di combinazione e il miglioramento significativo della aderenza al trattamento stante

le modalità di somministrazione dilatata dei farmaci iniettabili da 30-40 gg fino ai 6 mesi per inclisiran. Questo atteggiamento naturalmente richiede un accordo tra i molti soggetti coinvolti nel trattamento delle dislipidemie sia a livello clinico che regolatorio, ma sarebbe una scelta rivoluzionaria, basata su quanto ci dicono la genetica e la farmacologia e non semplicemente la sequenza forzata degli studi clinici controllati, la cui capacità di intercettare le reali potenzialità delle diverse classi farmacologiche è spesso limitata dal dettato metodologico che ogni nuovo farmaco in un certo ambito deve dimostrare di aggiungere efficacia a quella dimostrata da quelli di uso corrente, mentre molto poco spazio è lasciato alla dimostrazione che il beneficio corrente possa essere utilmente riassorbito con un ulteriore vantaggio dai nuovi farmaci che la ricerca giornalmente ci propone. Un esempio? Sacubitril-valsartan nella HFrEF se lo avessimo associato alla terapia esistente e consolidata in luogo di proporre un confronto testa a testa probabilmente oggi sarebbe rinchiuso in un cassetto e la sua storia limitata ad un paio di lavori sul New England Journal of Medicine, rivista sicuramente prestigiosa, ma del tutto incapace di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti. Ogni matassa ha due bandoli e non è detto che il primo che si individua sia quello che permetterà di riavvolgerla nel modo corretto.

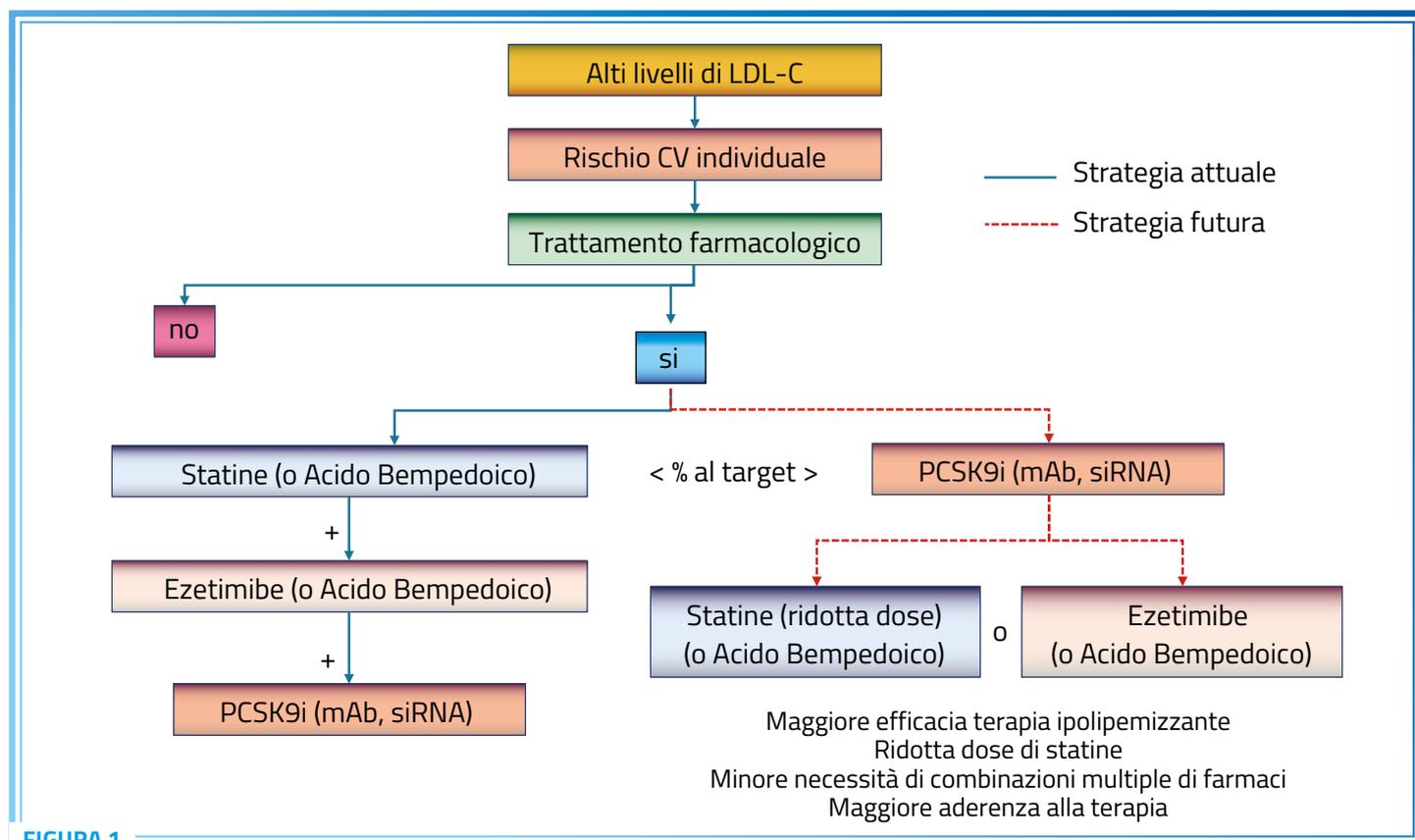


FIGURA 1

Iperensione ed Iperuricemia con e senza depositi di urato

La posizione delle linee guida ESH 2023 per la gestione dell'Iperensione Arteriosa

Giovambattista Desideri¹, Claudio Borghi²

¹ Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

L'interesse per il coinvolgimento del metabolismo dell'acido urico nelle malattie cardiovascolari e nell'iperensione è cresciuto negli ultimi anni. Le recenti linee guida della *European Society of Hypertension* raccomandano il monitoraggio sistematico dei livelli di uricemia nei pazienti ipertesi, poiché l'iperuricemia è associata ad un aumentato rischio di ipertensione e di eventi cardiovascolari. La prevenzione della malattia da depositi di urato attraverso la riduzione dei livelli circolanti di acido urico si è dimostrata efficace nel ridurre la pressione arteriosa. Tuttavia, alcuni trattamenti antipertensivi comuni possono influenzare i livelli di acido urico, rendendo importante una valutazione individualizzata dei pazienti ipertesi. Le evidenze suggeriscono che i diversi livelli di acido urico possono riflettere diversi meccanismi fisiopatologici coinvolti nella relazione tra metabolismo dell'acido urico e malattie cardiovascolari. Questo sottolinea l'importanza di una valutazione individualizzata e della ricerca continua per comprendere appieno il ruolo dell'acido urico nel rischio cardiovascolare e nel trattamento dell'iperensione.

Introduzione

Nel corso degli ultimi anni un crescente interesse è stato rivolto da parte della letteratura scientifica al coinvolgimento del metabolismo dell'acido urico nella fisiopatologia dell'iperensione e delle malattie cardiovascolari, renali e metaboliche (1) (Figura 1). Non sorprende, quindi, che le linee guida 2023 della *European Society of Hypertension* per la gestione dell'iperensione arteriosa (2) abbiamo ripreso, ed ulteriormente enfatizzato, la raccomandazione proposta dalla edizione 2018 (3) e dalle linee guida della *International Society of Hypertension* (4) di monitorare sistematicamente i valori di uricemia in fase di inquadramento del paziente iperteso. Invero, la prevalenza dell'iperensione nel paziente con malattia da depositi di urato - definizione fisiopatologica della gotta - è doppia rispetto a quanto si osserva nei soggetti con normale metabolismo dell'acido urico (36 vs 17%) mentre una condizione di iperuricemia, con o senza depositi di urato, si riscontra mediamente in un paziente iperteso su quattro (5,6). Peraltro, gli aumentati livelli circolanti di acido urico rappresentano un predittore indipendente della comparsa di

iperensione (7,8), ruolo predittivo che si osserva già nei bambini e negli adolescenti mentre si perde quasi completamente nei soggetti anziani ed in quelli con ipertensione secondaria e normale funzione renale (9). La malattia da depositi di urato è associata ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari (compreso l'infarto miocardico e l'ictus) (1,10,11) attraverso meccanismi fisiopatologici non dissimili da quelli coinvolti nella fisiopatologia dell'iperensione e delle complicanze cardiovascolari e renali ad essa associate, principalmente rappresentati da infiammazione e stress ossidativo (12). La prevenzione della malattia da depositi di urato attraverso la riduzione dei livelli circolanti di acido urico con inibitori della xantina ossidasi si associa ad una riduzione di variabile entità della pressione arteriosa, evidenza che conferma ulteriormente l'ipotesi di un coinvolgimento del dismetabolismo dell'acido urico nella fisiopatologia dell'iperensione e delle sue complicanze (13-15). A tale riguardo, le linee guida raccomandano il raggiungimento ed il mantenimento di livelli circolanti di acido urico <6 mg/dL nei pazienti con malattia da depositi di urato (16). Non appare

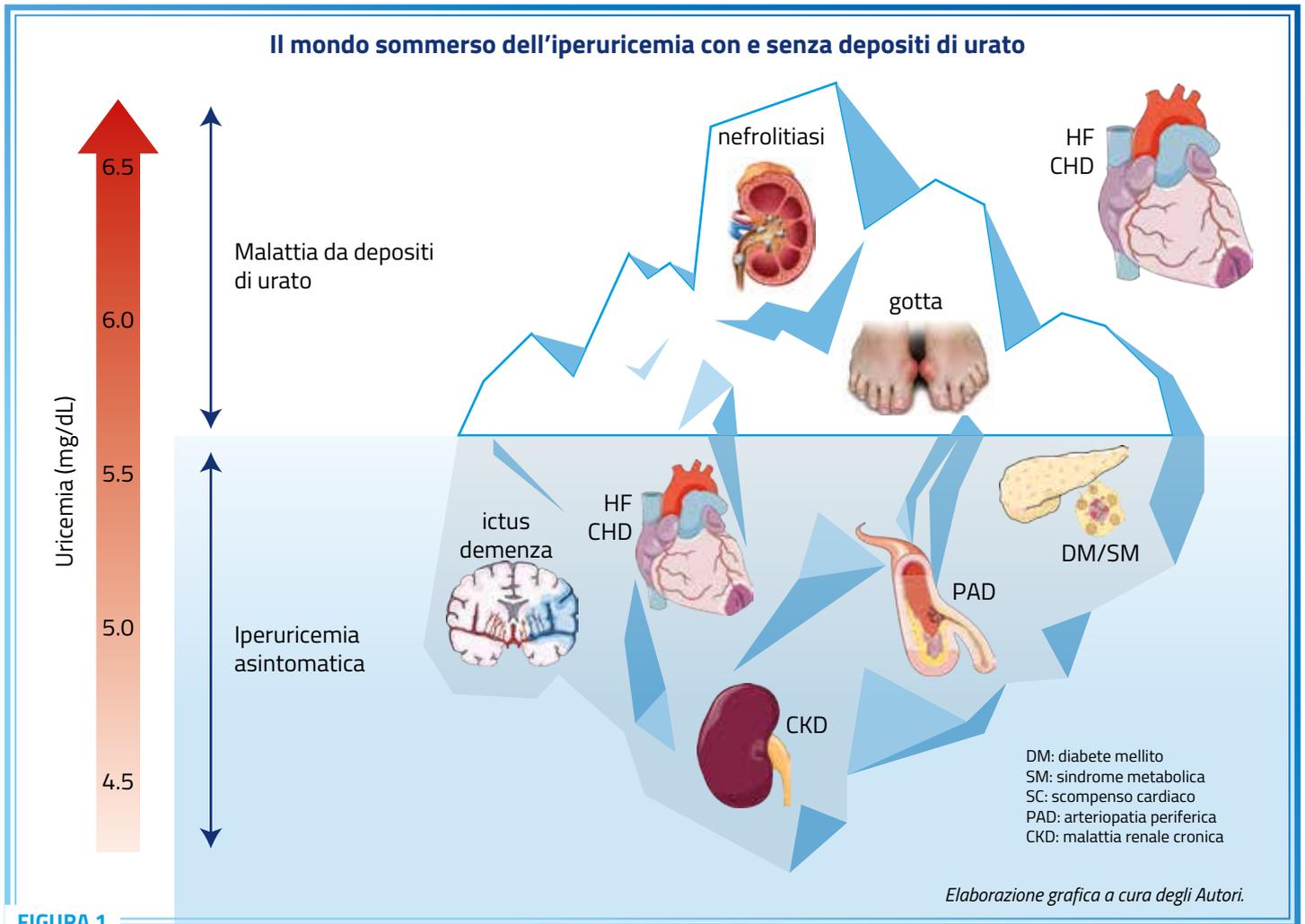


FIGURA 1

inutile sottolineare che i farmaci di comune utilizzo per il trattamento delle riacutizzazioni gottose – colchicina, farmaci antinfiammatori non steroidei e corticosteroidi – possono influire negativamente sul controllo pressorio nei pazienti ipertesi, ragione per cui è importante intensificare il monitoraggio della pressione arteriosa in corso di riacutizzazioni infiammatorie (2). Alcune recenti evidenze suggeriscono un possibile effetto protettivo di colchicina nei confronti della malattia aterosclerotica (17), presumibilmente attraverso una riduzione dell'infiammazione e dei meccanismi sottesi allo sviluppo e alla progressione della aterosclerosi. Non meno interessanti appaiono le evidenze di un possibile effetto protettivo a livello cardiovascolare della terapia ipouricemizzante prodotta da alcuni studi (13,15), sia pur non del tutto in linea con altre osservazioni (18-20). L'opportunità di studiare sistematicamente il comportamento dei livelli circolanti di acido urico nel paziente iperteso trova una ulteriore motivazione, oltre che nella condivisione di alcuni meccanismi fisiopatologici, nella documentata influenza di alcuni trattamenti antipertensivi

di uso comune sui livelli circolanti di questo prodotto finale del metabolismo purinico. I diuretici tiazidici/similtiazidici e dell'ansa aumentano i livelli circolanti di acido urico (21-23), mentre ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti e beta bloccanti non hanno effetti rilevanti anche se per i beta bloccanti è stata suggerita una riduzione dell'escrezione renale di acido urico (21), effetto invero non evidente per neivololo (24). Tra i sartani, losartan si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli circolanti di acido urico attraverso un aumento della sua escrezione a livello renale, con alcune non trascurabili ricadute positive in termini di protezione cardiovascolare (22,23,25). Insieme ai calcio-antagonisti, losartan si è dimostrato efficace anche nel ridurre l'incidenza della malattia da depositi di urato nei pazienti ipertesi, indipendentemente dai valori pressori (21). Sulla base di queste evidenze le linee guida suggeriscono di usare con attenzione i diuretici nei pazienti con dismetabolismo dell'acido urico, ovviamente senza escluderne l'uso se necessario al raggiungimento del controllo pressorio, eventualmente considerando l'opportunità di

I diuretici tiazidici/similtiazidici e dell'ansa aumentano i livelli circolanti di acido urico (21-23), mentre ACE-inibitori, sartani, calcio-antagonisti e beta bloccanti non hanno effetti rilevanti anche se per i beta bloccanti è stata suggerita una riduzione dell'escrezione renale di acido urico (21), effetto invero non evidente per nebivololo (24).

usarne dosaggi ridotti visto che l'effetto di questi farmaci sui livelli di uricemia è dose dipendente (2,16).

Iperensione, iperuricemia e malattie cardiovascolari

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nelle civiltà occidentali e la loro incidenza dipende in maniera prevalente dall'intervento integrato di una serie di fattori di rischio cardiovascolare che condizionano lo sviluppo della malattia aterosclerotica e promuovono le sue complicanze in conseguenza di meccanismi sovrapposti di trombosi vascolare.

L'ipertensione arteriosa rappresenta il più importante fattore di rischio cardiovascolare con una diretta responsabilità su una ampia quota della mortalità e morbosità cardiovascolare nel mondo. Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità l'ipertensione arteriosa nel mondo interessa circa 1,28 miliardi di persone nella fascia di età 30-79 anni, due terzi dei quali in Paesi a basso-medio reddito. Nel 2019 la prevalenza globale dell'ipertensione arteriosa, standardizzata per età, nella fascia di età 30-79 anni era pari al 34% negli uomini e al 32% nelle donne (2). Questa rilevanza epidemiologica si traduce in un enorme impatto clinico e socioeconomico in ragione del considerevole aumento del rischio di malattie cardio-cerebrovascolari e renali legato agli aumentati livelli pressori (2). Il *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD) 2019, che ha stimato la quota di mortalità, anni di vita persi e anni di vita vissuta con disabilità attribuibili ad 87 fattori di rischio comportamentali, ambientali, occupazionali e metabolici, ha evidenziato come la quota preponderante di decessi nel mondo sia riconducibile a valori di pressione sistolica $\geq 110-115$ mmHg con una stima di 10,8 milioni di decessi evitabili ogni anno e di 235 milioni di anni di vita persi o vissuti con disabilità ogni anno (26).

Uno degli aspetti che in questi ultimi anni è emerso in maniera preponderante è rappresentato dall'evidenza che il panorama del rischio cardiovascolare appare molto più ampio di quello prospettato dall'approccio proposto dalla tradizionale epidemiologia basata sullo studio di Framingham in ragione dell'intervento di una serie di ulteriori determinanti del rischio cardiovascolare, spesso ampiamente

modificabili ed in grado di condizionare quello che viene conosciuto come "rischio cardiovascolare residuo" e che condiziona un'aumentata probabilità di complicanze cardiovascolari anche in presenza di un controllo adeguato dei principali fattori di rischio. A questo riguardo nel corso degli ultimi anni un numero impressionante di studi scientifici ha prepotentemente riaperto il dibattito scientifico sul problema dell'iperuricemia cronica e delle patologie correlate come determinanti del rischio cardiovascolare, tematica che ha attraversato in lungo ed in largo la letteratura epidemiologica degli ultimi 30-40 anni in ragione del frequente riscontro di una significativa associazione tra livelli di acido urico, presenza di malattia gottosa ed aumento del rischio relativo di complicanze cardiovascolari (27) (Figura 1). Le evidenze scientifiche attualmente disponibili, invero, attribuiscono all'iperuricemia, con e senza depositi di urato, una responsabilità fisiopatologica certamente non trascurabile in tutte le fasi del continuum cardio-cerebro-renale che va dell'esposizione ai vari fattori di rischio, allo sviluppo di danno d'organo e alla comparsa di eventi cardiaci, cerebrali e renali. L'iperuricemia, infatti, si comporta in modo non dissimile dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali con i quali spesso si associa in una relazione talmente stretta da lasciare supporre l'esistenza di un nesso patogenetico probabilmente di tipo bidirezionale in cui iperuricemia e fattori di rischio tradizionali – ipertensione e dismetabolismo glicidico in primis – interagiscono generando un circuito di amplificazione reciproca (27).

La relazione tra dismetabolismo dell'acido urico e ipertensione arteriosa è nota dal lontano 1870 quando un giovane studente di medicina, Frederick Akbar Mahomed, descrisse una associazione tra aumentati livelli circolanti di acido urico ed ipertensione arteriosa (28). Nel corso degli ultimi decenni una enorme mole di dati derivanti da evidenze sperimentali, osservazionali e di intervento ha confermato la brillante intuizione del giovane studente. In ambito sperimentale è ben noto come l'induzione di una condizione di iperuricemia nel ratto determini un aumento dei livelli di pressione arteriosa che vengono efficacemente ridotti dalla correzione della condizione di iperuricemia (21,29). Le evidenze epidemiologiche forniscono un robusto supporto all'ipotesi di un nesso fisiopatologico tra dismetabolismo dell'acido urico ed ipertensione arteriosa. L'iperuricemia è spesso presente nel paziente iperteso, soprattutto in quelle con forme più severe di ipertensione e nei casi di ipertensione ad esordio giovanile (29). L'iperuricemia, inoltre, è un potente predittore della comparsa di ipertensione, con un rischio a 5-10 anni aumentato di circa 2 volte (29). Alcune evidenze derivanti da studi di intervento, sia pur non molto numerose, forniscono una ulteriore dimostrazione dello

stresso nesso fisiopatologico tra metabolismo dell'acido urico ed ipertensione arteriosa (Tabella 1) (29). In adolescenti con ipertensione di nuova diagnosi ed iperuricemia è stata dimostrata una significativa riduzione della pressione arteriosa in corso di terapia ipouricemizzante (29). Simili risultati sono stati osservati in adolescenti obesi con preipertensione nei quali la riduzione della uricemia con un inibitore della xantina ossidasi o con un agente uricosurico è risultata associata ad una riduzione dei livelli pressori (29). Peraltro, i benefici sui livelli pressori osservati negli adolescenti in corso di trattamento con l'inibitore della xantina ossidasi allopurinolo sembrano poter essere addizionali rispetto alla terapia con ACE-inibitori (29). In uno studio americano di fase 2, in doppio cieco, controllato con placebo e multicentrico l'inibitore della xantina ossidasi è stato valutato per il suo effetto sulla pressione arteriosa in soggetti ipertesi con iperuricemia, utilizzando misurazioni della pressione arteriosa ambulatoriale (ABPM) (30). I risultati complessivi non hanno mostrato differenze significative tra l'inibitore della xantina ossidasi e il placebo nel cambiamento della ABPM. Tuttavia, è emerso un lieve ma significativo decremento della pressione arteriosa sistolica alla settimana 6 nei soggetti con funzione renale normale trattati con l'inibitore della xantina ossidasi (30).

Una significativa riduzione della pressione arteriosa in corso di terapia ipouricemizzante è stata descritta anche in anziani ipertesi con recente attacco ischemico transitorio, in diabetici iperuricemici ed in pazienti con preipertensione e livelli di uricemia ai limiti alti della norma (6,0-6,2 mg/dl) nei quali il trattamento con allopurinolo ha anche determinato un miglioramento del profilo pressorio notturno (29). È interessante notare come questi benefici della terapia ipouricemizzante sulla pressione arteriosa non sono risultati evidenti nei soggetti normouricemici normotesi mentre una modesta riduzione della pressione arteriosa in corso di terapia ipouricemizzante è stata osservata in soggetti normotesi con iperuricemia asintomatica (29). Queste evidenze suggeriscono che la terapia con inibitori della xantina ossidasi non ha alcun effetto rilevante sulla pressione arteriosa di soggetti normotesi, soprattutto se questi sono anche normouricemici.

Indipendentemente dalla tendenza dell'iperuricemia a combinarsi con gli altri fattori di rischio cardiovascolare è di non poca rilevanza fisiopatologica la dimostrazione derivante da diversi studi epidemiologici che l'iperuricemia è un predittore indipendente di eventi cardiovascolari a conferma dell'ipotesi di una diretta lesività vascolare dell'iperuricemia suggerita dai modelli fisiopatologici.

Studi clinici sull'effetto della terapia ipouricemizzante sulla pressione arteriosa

Pazienti	Agente	Effetti
Bambini e adolescenti con ipertensione	AP	Riduzione della PA, dell'attività della renina plasmatica e della resistenza vascolare sistemica
Adolescenti obesi pre-ipertesi	AP	Riduzione della PA e del peso corporeo
Adolescenti con ipertensione primaria	AP (con ACE-I)	Riduzione della PA (ulteriore riduzione con ACE-I)
Adulti ipertesi	Fx	Fallimento nella riduzione della PA, ad eccezione dei pazienti con normale funzione renale (il 40% dei pazienti assumeva RAS-inibitori)
Pazienti anziani con recente attacco ischemico o ictus	AP	Riduzione della PA; minor progressione dell'ispessimento medio-intimale della carotide
Pazienti con diabete di tipo 2 con normale funzionalità renale	AP	Miglioramento della PA, della funzionalità renale, dell'insulino-resistenza e dell'infiammazione
Pre-ipertesi con moderata iperuricemia	AP	È stato osservato il fenomeno di <i>dipping</i> della PA
Pazienti affetti da gotta	Pegloticasi	Riduzione della PA
Normotesi	-	Minor riduzione della PA sistolica negli individui con iperuricemia asintomatica
Pazienti normotesi trattati con agenti antipertensivi	XO-inibitori	Nessun effetto sulla PA; riduzione dell'attività della renina e dell'aldosterone plasmatici nei pazienti con iperuricemia
Ipertesi con malattia renale cronica	Fx	Riduzione della PA
Pazienti con malattia renale cronica	Rimozione di AP	PA e funzionalità renale peggiorano nei soggetti non trattati con RAS-inibitori
Volontari sottoposti a dieta a basso contenuto di fruttosio	AP	Riduzione della PA e dell'acido urico sierico
Pazienti sovrappeso	Dieta a basso contenuto di fruttosio (con AP)	Riduzione della PA (ulteriore riduzione con AP)

AP: allopurinolo; Fx: Febuxostat; ACE-I: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina; XO: xantina ossidasi; PA: pressione arteriosa; RAS: sistema renina angiotensina.

Modificata da ref. (29)

TABELLA 1

Fisiopatologia del danno cardiovascolare da acido urico nel paziente iperteso

Nonostante le robuste evidenze suggestive di uno stretto nesso patogenetico tra iperuricemia con o senza depositi di urato e malattie cardiovascolari, la possibilità di poter derivare una protezione cardiovascolare attraverso la riduzione dei livelli circolanti di acido urico è ancora tema di discussione. Invero, a fronte di evidenze di studi osservazionali suggestive di un effetto protettivo derivante dalla riduzione dei livelli circolanti di acido urico, soprattutto se ottenuta con inibitori della xantina ossidasi, i risultati degli studi randomizzati controllati sono scarsi e piuttosto contraddittori (21). Queste discrepanze, invero, potrebbero riflettere l'esistenza di fenotipi diversi di pazienti iperuricemici con una distribuzione non omogenea dei benefici della terapia ipouricemizzante (Figura 2).

In principio c'erano i cristalli.....

La relazione tra dismetabolismo dell'acido e malattie cardiovascolari è supportata da numerose evidenze epidemiologiche che dimostrano un aumento significativo del rischio di morte per malattie cardiovascolari e malattia coronarica nei pazienti con malattia da depositi di urato (21,31). Da un punto di vista fisiopatologico questa associazione potrebbe essere spiegata dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico sia a livello articolare che extraarticolare, com-

presa la parete vascolare, da cui deriva un'inflammatione cronica a livello vascolare e sistemico, caratteristica fisiopatologica della malattia da depositi di urato sia nella fase subclinica che durante le riacutizzazioni (1,32,33). L'evidenza di una maggiore estensione della patologia aterosclerotica a livello coronarico nei pazienti con depositi di urato subclinici ben supporta questa interpretazione fisiologica suggestiva di un ruolo patogenetico importante dello stato infiammatorio legato alla presenza di depositi, non necessariamente sintomatici in chiave artritica, di cristalli di urato monosodico (Figura 3) (1).

Un primo fenotipo di paziente ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari legato agli aumentati livelli circolanti di acido urico è rappresentato, quindi, dal paziente con malattia da depositi di urato sia subclinica che clinicamente manifesta.

La relazione fisiopatologica tra depositi di urato ed ipertensione arteriosa verosimilmente vede nel rene il protagonista principale. Nei modelli sperimentali di ipertensione iperuricemica, infatti, la risposta pressoria al trattamento ipouricemizzante si riduce progressivamente in relazione alla comparsa ed alla progressione della nefropatia gottosa (29). Nei pazienti con nefropatia gottosa, caratterizzata dalla formazione di depositi di cristalli di urato monosodico, inflammatione interstiziale cronica, danno arteriolare e fibrosi renale (34), le linee guida raccomandano la ridu-

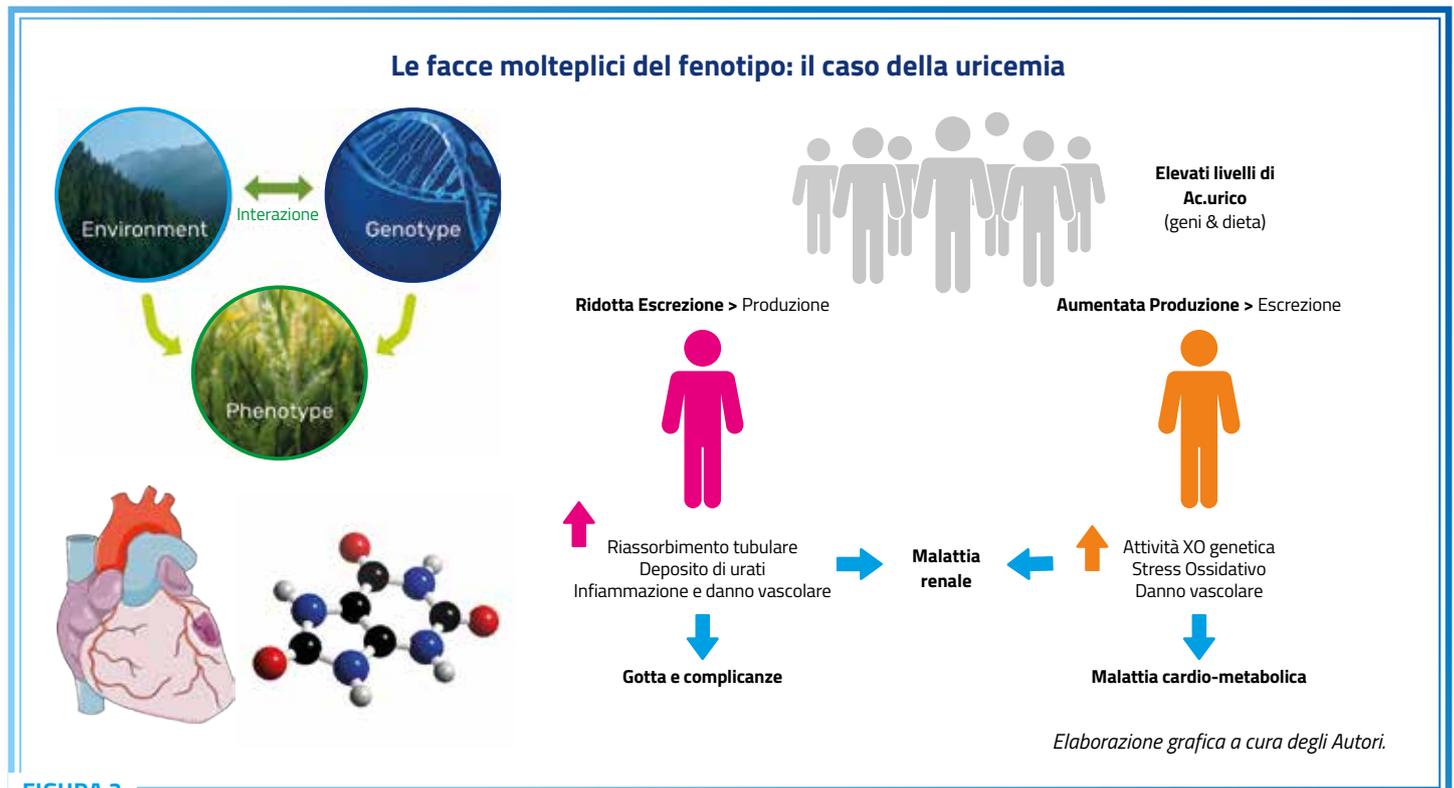
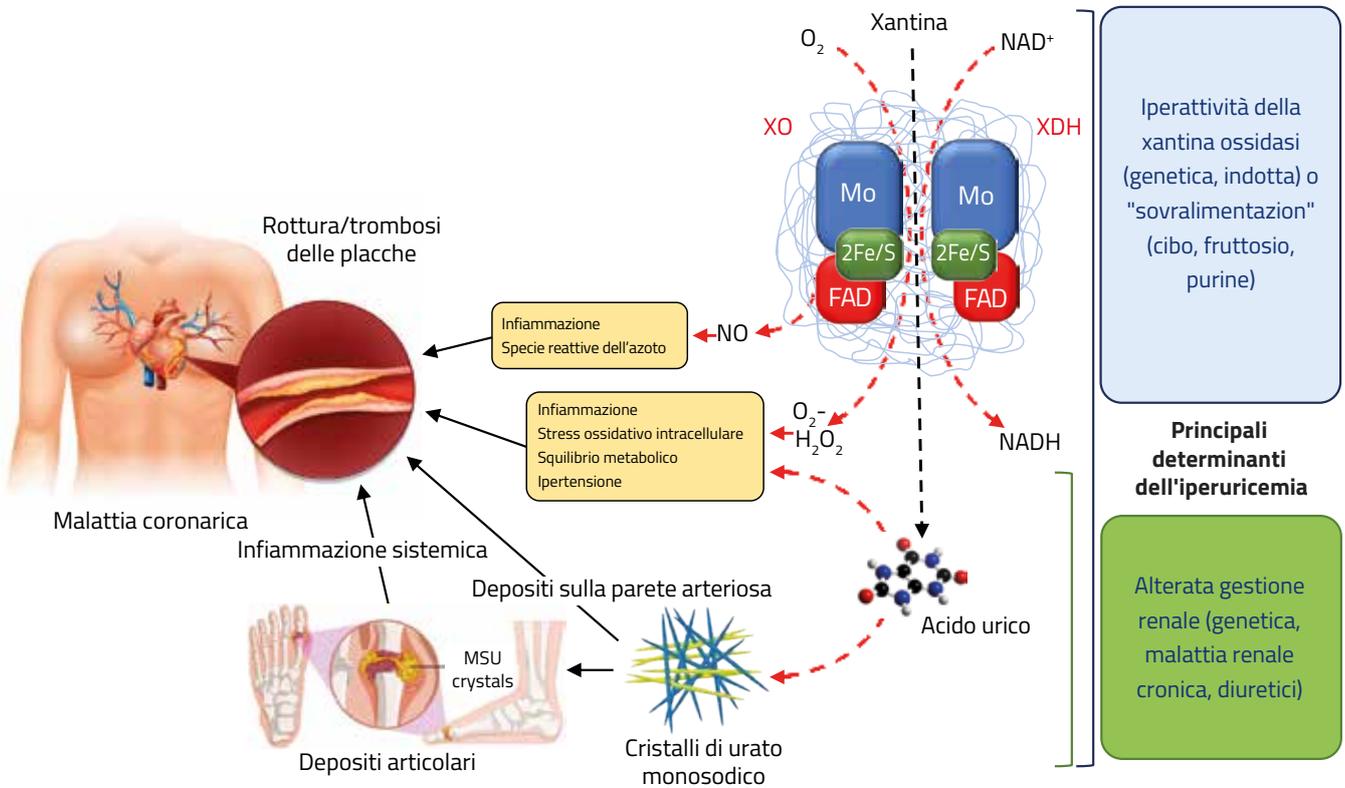


FIGURA 2

Inibizione della xantina ossidasi e protezione cardiovascolare: non sparate nel buio



Modificata da ref. (1)

FIGURA 3

zione dei livelli circolanti di acido urico (16,35). Nei pazienti con gotta refrattaria la riduzione della uricemia ottenuta in corso di trattamento con pegloticasi, uricasi ricombinante coniugata con glicole polietilenico, è risultata associata ad una significativa riduzione della pressione arteriosa indipendentemente dalle variazioni della funzione renale (36). È importante sottolineare come una quota non trascurabile di malattia da depositi di urato decorra in forma subclinica e non venga, quindi, diagnosticata. In oltre un quinto dei pazienti con iperuricemia sono evidenti depositi articolari di urato monosodico apprezzabili all'esame ecografico (37), percentuale che sale da un quarto usando Dual Energy CT (38). Questo aspetto appare di non trascurabile rilevanza in quanto la presenza di depositi di urato monosodico rappresenta una indicazione all'uso della terapia ipouricemizzante che deve mirare a raggiungere livelli di uricemia <6 mg/dL al fine di favorire la dissoluzione dei depositi già presenti e prevenirne la formazione di altri (16,35). In questi pazienti la terapia ipouricemizzante, raccomandata dalle linee guida, ha tutte le potenzialità biologiche per esercitare anche rilevanti effetti favorevoli a livello cardiovascolare.

...poi venne il momento dell'acido urico

L'infiammazione promossa dalla deposizione dei cristalli di urato monosodico non può spiegare interamente la relazione tra acido urico e malattie cardiovascolari in quanto tale relazione è già evidente per i livelli normali-alti di acido urico (5,0–5,5 mg/dL), ampiamente al di sotto della soglia di saturazione dell'urato monosodico (39,40). Invero, dal punto di vista fisiopatologico acido urico può modificare le proprie proprietà biologiche in base alle concentrazioni raggiunte nei fluidi biologici e alla presenza di condizioni ambientali concomitanti. In particolare, le proprietà antiossidanti descritte per bassi livelli sierici di acido urico possono trasformarsi in proprietà pro-ossidanti già per livelli sierici ai limiti alti della norma (21,40). I meccanismi cellulari sottesi all'aumento della pressione arteriosa nel paziente iperuricemico coinvolgono sia la produzione intracellulare di acido urico (via xantina ossidasi) che la captazione di acido urico circolante (41). L'accumulo di acido urico all'interno delle cellule della parete vascolare determina un aumento dello stress ossidativo che a sua volta induce disfunzione endoteliale ed attivazione proaterogena dell'endotelio vascolare (21,40).

Sulla base di queste evidenze dovremmo, quindi, considerare un secondo fenotipo di paziente nel quale l'aumento del rischio cardiovascolare da acido urico è direttamente riconducibile all'effetto proossidante di questa molecola, indipendentemente dalla presenza di depositi di cristalli di urato monosodico. Per questa tipologia di pazienti non vi è ancora una indicazione alla terapia ipouricemizzante anche se alcune interessanti evidenze epidemiologiche suggeriscono possibili benefici derivanti in questi pazienti dalla riduzione dei livelli circolanti di acido urico.

Alla fine arrivò la xantina ossidasi a chiudere il cerchio

Evidenze derivanti da studi di randomizzazione mendeliana indicano che livelli sierici di acido urico geneticamente elevati per effetto della riduzione dell'attività dei sistemi di trasporto a livello renale sono associati ad un aumento del rischio di presentare malattia da depositi di urato ma non del rischio di sviluppare malattie cardiovascolari o disturbi metabolici (40). All'opposto, i polimorfismi genetici della xantina ossidasi, la principale attività enzimatica responsabile della generazione di acido urico, sono associati a variazioni incrementali della pressione arteriosa e ad un aumentato rischio di sviluppare ipertensione (42). In linea con queste evidenze, una aumentata prevalenza di ipertensione arteriosa è stata osservata nei pazienti con aumentati livelli di attività della xantina ossidasi (43). Da un punto di vista fisiopatologico, la xantina ossidasi ha tutta la capacità biologica di influenzare profondamente lo sviluppo di malattie cardiovascolari e metaboliche (44). Infatti, l'attività della xantina ossidasi è associata alla produzione sia di spe-

Da un punto di vista fisiopatologico, la xantina ossidasi ha tutta la capacità biologica di influenzare profondamente lo sviluppo di malattie cardiovascolari e metaboliche (44). Infatti, l'attività della xantina ossidasi è associata alla produzione sia di specie reattive dell'ossigeno che di acido urico con importanti ricadute fisiopatologiche, inclusa una risposta proinfiammatoria e protrombotica a livello endoteliale.

cie reattive dell'ossigeno che di acido urico con importanti ricadute fisiopatologiche, inclusa una risposta proinfiammatoria e protrombotica a livello endoteliale. Inoltre, l'aumentata attività della xantina ossidasi circolante è associata ad ipertensione, dislipidemia, diabete e può contribuire alla patogenesi dell'aterosclerosi. È interessante notare un più evidente effetto predittivo dei livelli circolanti di acido urico nei confronti degli eventi cardiovascolari nelle pazienti di sesso femminile nelle quali la presenza di estrogeni, noti per esercitare un potente effetto uricosurico, tenderebbe a condizionare più bassi livelli circolanti di acido urico (1,45). Queste evidenze possono suggerire una predominanza della generazione di acido urico da parte della xantina ossidasi nelle donne che supera i pur rilevanti effetti uricosurici degli estrogeni (1,45). È interessante notare che più elevati livelli di attività della xantina ossidasi plasmatica sono associati ad un aumento del rischio di eventi cardiovascolari e di mortalità cardiaca nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica nei quali, tuttavia, anche una bassa attività plasmatica della xantina ossidasi è associata ad una prognosi sfavorevole (Figura 4) (46). Ciò suggerisce la possibilità di una relazione a "curva J" tra attività plasmatica della xantina ossidasi e outcome clinico, con una associazione dei livelli sia bassi che alti di attività della xantina ossidasi con un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (46). Questi risultati non sono sorprendenti considerando i molteplici effetti fisiologici derivanti dall'attività della xantina ossidasi, potenzialmente protettivi a livello cardiovascolare, tra cui la modulazione dell'immunità innata, dell'equilibrio redox, dell'attivazione endoteliale, del tono vascolare, della pressione sanguigna, dell'accumulo di grasso e del rilascio di ossido nitrico (44). Questa ambivalenza di effetti biologici della xantina ossidasi potrebbe rappresentare un punto critico nel processo decisionale sul possibile utilizzo degli inibitori della xantina ossidasi in prevenzione cardio-

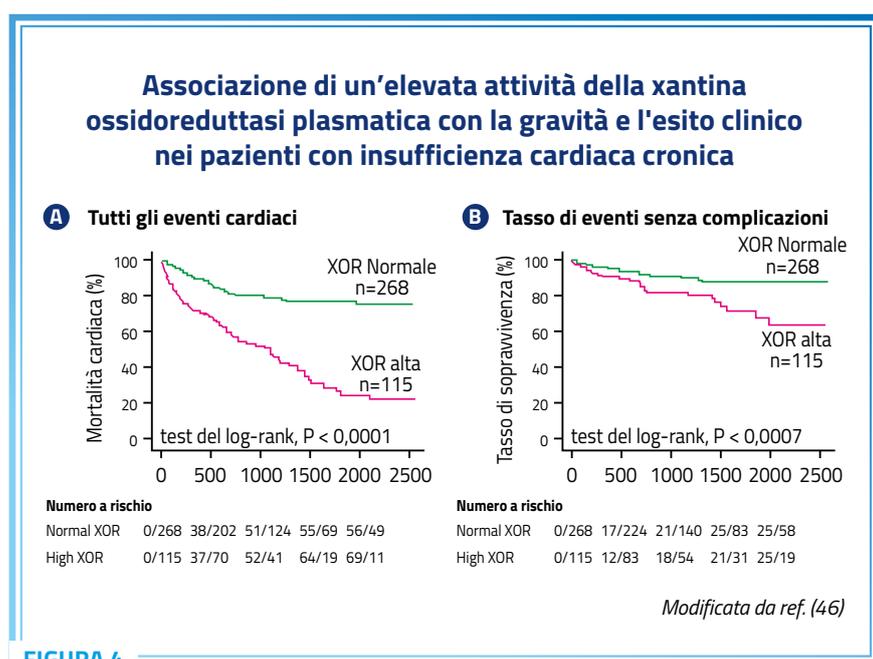


FIGURA 4

vascolare. Teoricamente, i pazienti con un'elevata attività della xantina ossidasi dovrebbero essere i candidati ideale per una strategia di prevenzione cardiovascolare attraverso l'inibizione della xantina ossidasi, mentre questo trattamento potrebbe non avere successo, o essere potenzialmente dannoso, nei pazienti con una bassa attività della xantina ossidasi. A supporto di questa ipotesi, alcune evidenze epidemiologiche suggeriscono come l'uso di allopurinolo si associ a un ridotto rischio di eventi cardiovascolari, ma questa associazione non è evidente nei pazienti che assumono alte dosi di farmaco (>300 mg/die) (47). Questa potenziale dualità di effetti potrebbe spiegare la mancata evidenza di un effetto protettivo di alte dosi di allopurinolo in pazienti con insufficienza cardiaca e frazione di eiezione ridotta arruolati nello studio *Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients - EXACT-HF* (48). In questo studio i risultati deludenti potrebbero essere la conseguenza di un bilanciamento tra l'effetto protettivo associato all'inibizione della xantina ossidasi in alcuni pazienti e il risultato potenzialmente negativo in altri. Invero, è lecito ipotizzare che l'effetto protettivo della terapia ipouricemizzante, segnatamente con inibitori della xantina ossidasi, possa essere efficace laddove il sistema metabolico che genera acido urico sia adeguatamente attivo. Questo potrebbe essere la chiave interpretativa più plausibile per spiegare l'assenza di un effetto protettivo della inibizione della xantina ossidasi con allopurinolo nei pazienti con malattia coronarica stabile arruolati nello studio ALL-HEART che nella generalità dei casi non erano iperuricemici (19). Nella loro globalità questi risultati suggeriscono la possibilità che sia l'inibizione della xantina ossidasi più che il controllo dei livelli circolanti di acido urico il determinante principale di una eventuale protezione cardiovascolare, probabilmente in ragione del fatto che questo approccio gestionale consente di ridurre i livelli circolanti di acido urico e, quindi, di prevenire la formazione di depositi di cristalli di urato monosodico e l'accumulo intracellulare di acido urico, ma al tempo stesso attenua anche la produzione di specie reattive dell'ossigeno (1,21,40). Un terzo e probabilmente più rilevante fenotipo fisiopatologico potrebbe essere, quindi, rappresentato da pazienti con iperattività della xantina ossidasi dovuta a fattori genetici o acquisiti o all'eccesso di substrato, ad esempio a causa di un aumentato apporto dietetico di fruttosio o alimenti ricchi di purine (1).

Iperensione ed iperuricemia: risvolti terapeutici

La mole di evidenze che legano il metabolismo dell'acido urico all'aumento dei valori pressori e, più in generale, alle problematiche cardio-nefro-metaboliche (21,27,40) è tale da giustificare appieno la crescente attenzione posta dalle linee guida al monitoraggio dell'uricemia nel paziente iperteso (2-4). A tale riguardo non appare inutile richiamare l'attenzione sulla definizione di iperuricemia in quanto fino ad un recente

È lecito ipotizzare che l'effetto protettivo della terapia ipouricemizzante, segnatamente con inibitori della xantina ossidasi, possa essere efficace laddove il sistema metabolico che genera acido urico sia adeguatamente attivo. Questo potrebbe essere la chiave interpretativa per spiegare l'assenza di un effetto protettivo della inibizione della xantina ossidasi con allopurinolo nei pazienti con malattia coronarica stabile che nella generalità dei casi non erano iperuricemici (19).

passato regnava una certa confusione intorno al valore desiderabile di uricemia in ragione della individuazione di due distinti intervalli di riferimento per l'uricemia: 3,5-7,2 mg/dL nei maschi adulti e nelle donne in postmenopausa e 2,6-6,0 mg/dL nelle donne in età premenopausale (49). Questa differenziazione dipendeva dal fatto che nelle donne in età fertile l'uricemia tende ad essere più bassa per l'effetto uricosurico degli estrogeni. Attualmente l'orientamento prevalente è quello di individuare il limite superiore dell'intervallo di riferimento dell'uricemia negli esseri umani sostanzialmente nel limite di solubilità della molecola, in quanto la sua lesività articolare di acido urico dipende proprio dalla precipitazione dell'urato monosodico con formazione di cristalli (49,50). A conferma di ciò, le linee guida internazionali per la gestione della iperuricemia cronica con deposito di urato raccomandano di mantenere i livelli circolanti di acido urico al limite minimo di 6 mg/dL (o <5mg/dL nelle forme più severe di gotta) al fine di prevenire la formazione di depositi di urato, promuovere la dissoluzione dei depositi già presenti e prevenire le riacutizzazioni artrotriche (16,35). È interessante notare che l'influenza dell'acido urico sulla fisiopatologia cardiovascolare comincia ad estrinsecarsi per livelli circolanti di 5,0-5,5 mg/dL, inferiori al limite di solubilità della molecola e, quindi, largamente indipendenti dalla precipitazione di cristalli di urato monosodico, essenza fisiopatologica della gotta (39,49-51). Anche la relazione tra uricemia, dismetabolismo glicidico (52) e sindrome metabolica (53) sembra concretizzarsi per valori di uricemia inferiori, o al massimo prossimi, al limite di solubilità della molecola. Alla luce delle evidenze scientifiche la soglia di normalità per l'uricemia non può che corrispondere a quei 6 mg/dL che le raccomandazioni internazionali già suggeriscono come obiettivo da raggiungere per il paziente con iperuricemia cronica con deposito di urato (16,35). Questo livello desiderabile è senza dubbio quello che ha le maggiori possibilità di intercettare la totalità della lesività dell'acido urico, obiettivo che sempre ci si dovrebbe prefiggere nella definizione di ogni intervallo di normalità (49).

I risvolti applicativi del riscontro di aumentati livelli circolanti di acido urico nel paziente iperteso sono rappresentati in

primo luogo dalla correzione dei determinanti causali, ove evidenti, per poi considerare interventi specifici in caso di risposta non adeguata. Si è già detto della possibilità che alcuni farmaci di uso comune nell'ipertensione arteriosa, i diuretici tiazidici e dell'ansa, possano incrementare in varia misura i livelli circolanti di acido urico mentre per altri è noto un effetto neutro, come per calcio antagonisti, ACE-inibitori e inibitori recettoriali dell'angiotensina II (21,23). Nel caso in cui il paziente iperteso iperuricemico stiano assumendo farmaci potenzialmente iperuricemizzanti appare evidente l'opportunità di rimodulare, ove possibile la terapia (2). In ambito cardiovascolare merita menzione l'evidenza di un effetto favorevole sull'uricemia dei farmaci SGLT2 inibitori le cui potenzialità protettive a livello cardiovascolare potrebbero almeno in parte dipendere proprio da una riduzione dell'uricemia (54,55). Nel caso in cui il paziente presenti un variabile grado di eccedenza ponderale la riduzione del peso corporeo appare mandatoria per i suoi ben documentati effetti benefici sia sulla pressione arteriosa che sui livelli circolanti di acido urico (35). Le diete completamente apuriniche sono poco palatabili e, conseguentemente, non molto gradite da parte dei pazienti anche in ragione dell'efficacia piuttosto modesta nel ridurre l'uricemia a meno che i pazienti non seguano una alimentazione particolarmente iperuricemizzante, ad esempio per un eccesso di cibi carnei o di fruttosio.

La terapia ipouricemizzante trova una specifica indicazione in presenza di depositi di urato, condizione invero ben più frequente di quanto si possa immaginare in quanto l'attacco artritico acuto che caratterizza la gotta rappresenta solo la punta dell'iceberg della malattia da deposito di urato. Una quota non trascurabile di pazienti iperuricemici presentano depositi subclinici di urato monosodico che nel tempo determinano un variabile grado di danno a livello articolare, pur senza raggiungere l'estrinsecazione clinica tipica dell'attacco gottoso acuto (37,38,56). Questi depositi articolari di urato monosodico si riducono fino a scomparire in corso di terapia ipouricemizzante (57). L'assenza di aspetti clinici di artrite acuta non esclude certamente la presenza di un danno articolare sottostante, evidenza che suggerisce l'opportunità di una rivisitazione del concetto di "iperuricemia asintomatica". Peraltro, lo stato infiammatorio cronico associato a questi depositi subclinici può favorire lo sviluppo e la progressione del danno vascolare aterosclerotico (58). A ciò si aggiunga che non di rado l'artrite gottosa, sia pur sintomatica, decorre misconosciuta perché confusa con una condizione di osteoartrite in ragione di un decorso spesso paucisintomatico, soprattutto negli anziani, e con un interessamento poliarticolare al posto del classico attacco di "podagra" a carico della prima articolazione metatarso-falangea.

Il corretto inquadramento del paziente iperteso iperuricemi-

co è, quindi, di notevole rilevanza pratica in quanto la presenza di depositi tissutali di urato monosodico rappresenta una chiara indicazione alla terapia ipouricemizzante il cui obiettivo deve essere il raggiungimento del target minimo di 6 mg/dL che deve poi essere mantenuto nel tempo per evitare che si formino nuovi depositi di urato e favorire la dissoluzione dei depositi già presenti (16,35). La presenza di tali depositi va sospettata in tutti i pazienti con iperuricemia sostenuta, soprattutto se di lunga durata, in quanto il raggiungimento della soglia di saturazione dell'acido – 6,8 mg/dL a 37° e a temperatura e pH fisiologici – comporta la frequente precipitazione di cristalli di urato monosodico (59).

Sicurezza e maneggevolezza della terapia ipouricemizzante

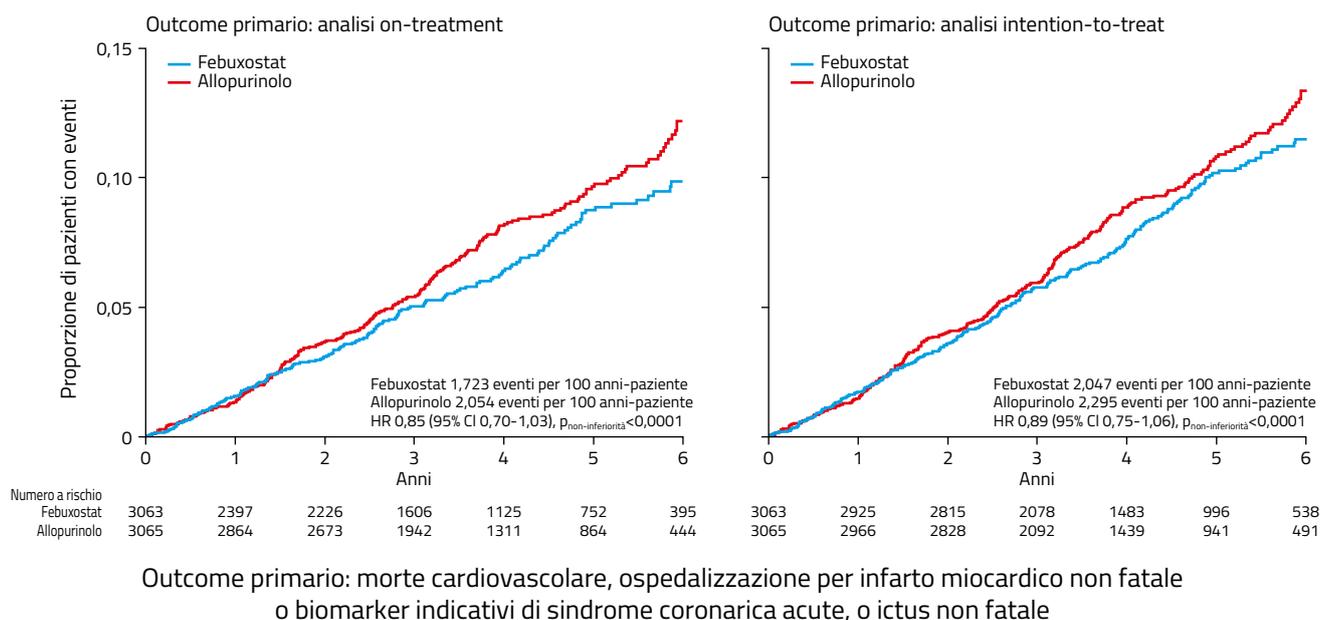
La terapia ipouricemizzante di riferimento nei pazienti con malattia da depositi di urato è rappresentata dagli inibitori della xantina-ossidasi, allopurinolo e febuxostat (35). Allopurinolo chimicamente è un analogo purinico, originariamente sintetizzato nell'ambito di un programma di sviluppo di farmaci antibatterici e chemioterapici (60). Questo farmaco è un inibitore relativamente debole della xantina ossidasi che a basse dosi agisce come substrato per questo enzima ("inibitore suicida") mentre ad alte dosi si comporta come un inibitore non competitivo (61,62). Allopurinolo viene metabolizzato ad ossipurinolo, metabolita attivo che viene eliminato dal rene. A differenza di allopurinolo e del suo metabolita attivo ossipurinolo, febuxostat non è un composto purino-simile ma è un derivato dell'acido tiazolidin-carbossilico che ha la peculiare capacità di inibire selettivamente sia la forma ridotta che la forma ossidata della xantina ossidasi (63-65) con una potenza da 10 a 30 volte superiore rispetto a quella di allopurinolo (66). Febuxostat presenta una doppia via di eliminazione, epatica e renale, ragione per cui non ne è richiesto alcun aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale di grado I-III (67), condizione non infrequente nei pazienti iperuricemici e/o gottosi (49). Queste caratteristiche di febuxostat ne rendono particolarmente vantaggioso l'uso nei pazienti che non raggiungono il target terapeutico in corso di trattamento con allopurinolo o che non tollerano questo farmaco, invero non scevro di effetti indesiderati. La sicurezza cardiovascolare di questi 2 inibitori della xantina ossidasi è stata oggetto di un confronto diretto nel *Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial* (FAST), recentemente pubblicato (68). Lo studio era stato specificatamente richiesto dalla *European Union Risk Management Plan* per verificare la sicurezza cardiovascolare di febuxostat rispetto al trattamento standard con allopurinolo. Lo studio, prospettico, randomizzato, in aperto con valutazione in cieco degli endpoint, ha confrontato febuxostat (80-120 mg/die) e allo-

purinolo con disegno di non-inferiorità, ha arruolato 6.128 pazienti con gotta (85,3% di sesso maschile) ed almeno un fattore di rischio cardiovascolare aggiuntivo, precedentemente trattati con allopurinolo. I pazienti sono stati seguiti nel corso di un tempo mediano di 1.467 giorni (range interquartile 1.029-2.052 giorni) con un periodo mediano di follow-up in trattamento di 1.324 giorni (range interquartile 870-1.919 giorni, 3,63 anni). Febuxostat è risultato non inferiore ad allopurinolo per l'endpoint primario (un composto di ospedalizzazione per infarto miocardico non fatale o riscontro di un aumento dei biomarker sindrome coronarica acuta, ictus non fatale o morte cardiovascolare) nell'analisi on-treatment (hazard ratio aggiustato pari a 0,85, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,70 e 1,03, limite di non inferiorità pari a 1,3), risultato confermato nell'analisi intention-to-treat (Figura 5) (68). La non inferiorità di febuxostat è risultata evidente anche per vari outcome secondari compresa la morte per cause cardiovascolari (hazard ratio aggiustato pari a 0,91, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,66 e 1,27) e per tutte le cause (hazard ratio aggiustato pari a 0,75, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,59 e 0,95). L'elemento di maggiore solidità dello studio FAST è rappresentato dalla qualità del follow-up (68). Soltanto il 5,5% dei pazienti nel gruppo allopurinolo ed il 6,2% dei pazienti nel gruppo febuxostat sono stati persi

nel corso del follow-up. La percentuale di discontinuazione del trattamento è risultata pari a 16,5% nel braccio allopurinolo e 32,4% nel gruppo febuxostat.

I risultati dello studio FAST, decisamente robusti, forniscono una possibile chiave interpretativa dei risultati di un precedente studio di confronto tra allopurinolo e febuxostat in tema di sicurezza cardiovascolare, lo studio *Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Patients with Gout and Cardiovascular Morbidities (CARES)*, che aveva evidenziato una frequenza di eventi cardiovascolari simile nei due bracci di trattamento, ma con un rischio di mortalità cardiovascolare e totale risultato, nell'analisi intention-to-treat, marginalmente più elevato nei pazienti trattati con febuxostat rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con allopurinolo (69). Nell'interpretazione di questi risultati va sottolineato come lo studio CARES, con disegno di non inferiorità, non prevedesse un braccio placebo. Conseguentemente, la succitata differente frequenza di mortalità nei 2 bracci di trattamento poteva esprimere, al massimo, una minore efficacia protettiva di febuxostat nei confronti di allopurinolo (69). Invero, lo studio CARES presenta molte limitazioni che ne minano non poco la solidità dei risultati. La cosa che più immediatamente balza agli occhi è la prematura discontinuazione del trattamento, soprattutto entro i primi 24 mesi dalla randomizzazione, da parte della larga maggioranza dei

Incidenza cumulativa dell'outcome primario nei pazienti trattati con allopurinolo o febuxostat: studio FAST



Modificata da ref. (68)

FIGURA 5

pazienti (55,9% per allopurinolo e 57,3 per febuxostat). Questo aspetto assume particolare significato in relazione alla constatazione che la quota maggiore dell'eccesso di mortalità osservato nei pazienti trattati con febuxostat è stata registrata dopo la discontinuazione dei trattamenti mentre nella fase antecedente il picco della discontinuazione medesima (2 anni) il trend della mortalità è stato esattamente l'opposto, con un possibile vantaggio di febuxostat (69). È evidente che una analisi intention-to-treat, certamente vantaggiosa nel replicare un contesto di mondo reale, perde molta della sua validità intrinseca in presenza di un tasso di discontinuazione così elevato e soprattutto per una valutazione della sicurezza, in cui l'analisi "on-treatment" è assai probabilmente da preferire. Peraltro, i pazienti arruolati nello studio CARES, in ragione del loro elevato profilo di rischio cardiovascolare, erano trattati con farmaci ipolipemizzanti, antiaggreganti, ipoglicemizzanti ed antipertensivi, che in varia misura potrebbero avere modificato da un lato il profilo di rischio dei pazienti e dall'altro i livelli di uricemia (69). Nello studio, tuttavia, non viene fatta menzione del profilo lipidico dei pazienti o dei concomitanti trattamenti assunti dai pazienti.

Le conclusioni dello studio CARES differiscono sostanzialmente da quelle dello studio FAST per ciò che riguarda gli outcome secondari, nonostante le dimensioni simili dei due studi. Lo studio CARES, infatti, aveva evidenziato nei pazienti trattati con febuxostat un eccesso di mortalità cardiovascolare (hazard ratio pari a 1,34, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,03 e 1,73) e per tutte le cause (hazard ratio pari a 1,22, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 1,01 e 1,47) durante un periodo di osservazione esteso a 30 giorni dopo la fine del periodo di trattamento. Questo eccesso di eventi non è stato osservato nello studio FAST, anche in una analisi di sensibilità estesa a 90 giorni dopo il termine di trattamento. L'osservazione estesa oltre la fine del trattamento farmacologico nello studio FAST, inoltre, ha consentito di intercettare i decessi di quei pazienti che avevano interrotto il trattamento dopo un evento cardiovascolare e che erano deceduti successivamente. Il numero di pazienti nei quali si sono verificati gli eventi fatali non è ben chiaro nello studio CARES perché il 45,0% dei partecipanti avevano interrotto il follow-up. Tuttavia, l'eccesso di mortalità non è più risultato significativo quando sono stati contati dai database pubblici i decessi inizialmente non aggiudicati. Comunque, è bene sottolineare come sia lo studio CARES che lo studio FAST abbiano entrambi mostrato la non inferiorità di febuxostat vs allopurinolo per l'outcome primario. Risulta pertinente sottolineare come i pazienti arruolati negli studi CARES e FAST presentassero alcune differenze non trascurabili. I pazienti arruolati nello

I risultati dello studio FAST appaiono robusti e rassicuranti in merito alla sicurezza cardiovascolare di febuxostat nella larga maggioranza dei pazienti affetti da malattia da depositi di urato. Inoltre, una meta-analisi di 25 studi non ha mostrato differenze tra febuxostat ed allopurinolo in termini di occorrenza di eventi cardiovascolari (70).

studio CARES, infatti, avevano una gotta più severa di quelli arruolati nello studio FAST con il 72% dei pazienti arruolati nel CARES che non avevano mai ricevuto un trattamento ipouricemizzante. Ma, soprattutto, i pazienti arruolati nel CARES avevano tutti una storia di malattia cardiovascolare mentre nel FAST poco più di un terzo dei pazienti riferiva storia di eventi cardiovascolari pregressi (2.046 su 6.128, 33,4%). In questo sottogruppo di pazienti arruolati nello studio FAST non è stato osservato, tuttavia, un eccesso di mortalità anche se il numero di pazienti potrebbe essere stato insufficiente a definire con certezza il potenziale rischio legato all'uso di febuxostat in pazienti con patologia cardiovascolare severa. Lo studio CARES ha incluso anche una quota di pazienti con scompenso cardiaco (il 20% dei partecipanti) mentre nello studio FAST sono stati esclusi i pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, di cui è ben noto l'alto rischio di morte. Le dosi giornaliere di febuxostat utilizzate nello studio FAST (80 mg/die o 120 mg/die) sono risultate più alte rispetto a quelle usate nel CARES (40 mg/die o 80 mg/die) ed il range di dosi di allopurinolo è risultato più ampio nel FAST (100-900 mg/die) rispetto al CARES (200-600 mg/die).

I risultati dello studio FAST appaiono robusti e rassicuranti in merito alla sicurezza cardiovascolare di febuxostat nella larga maggioranza dei pazienti affetti da malattia da depositi di urato. Invero, i risultati dello studio CARES sembrano rappresentare una sorta di voce fuori dal coro. Una meta-analisi di 25 studi non ha mostrato, infatti, differenze tra febuxostat ed allopurinolo in termini di occorrenza di eventi cardiovascolari (rischio relativo pari a 1,69 con un intervallo di confidenza al 95 compreso tra 0,54 e 5,34, $p = 0,37$) (70).

Conclusioni

La particolare attenzione rivolta dalle linee guida 2023 della *European Society of Hypertension* esprime il crescente interesse che la letteratura sta rivolgendo da alcuni anni a questa parte all'acido urico come determinante di una quota non trascurabile di rischio cardiovascolare. Questa "relazione pericolosa" tra acido urico e malattie cardiovascolari sembra cominciare a delinearci già per valori di uricemia al di sotto della soglia di 6 mg/dL che le raccomandazioni inter-

nazionali suggeriscono come target terapeutico per i pazienti con iperuricemia cronica con depositi di urato. Inoltre, esiste la possibilità che ciò che si vede, i livelli di acido urico, siano solo la parte emersa di un più ampio meccanismo di danno vascolare che potrebbe risiedere nella produzione esagerata o nella mancata clearance di alcuni prodotti intermedi della sintesi dello stesso con attività pro-ossidante la cui capacità di nuocere sarebbe proporzionale allo stato ossidativo di base del soggetto o alla efficienza del sistema anti-ossidante. È possibile, quindi, che analoghi livelli di acido urico circolante possano svolgere una diversa azione nociva in ragione della labilità del substrato vascolare nei confronti degli stessi o del meccanismo biochimico che ha contribuito a generarli. Invero, le evidenze attualmente disponibili suggeriscono la possibilità che dietro gli stessi livelli di acido urico si debbano immaginare fenotipi diversi, identificabili in base a meccanismi fisiopatologici prevalenti, individualmente coinvolti nella relazione tra metabolismo dell'acido urico e malattia cardiovascolare. In particolare, per prima cosa dovremmo

considerare l'infiammazione sistemica correlata ai depositi di urato monosodico, sia subclinici che clinicamente manifesti. Questo percorso fisiopatologico è probabilmente responsabile di quota rilevante del carico di malattie cardiovascolari legate al metabolismo dell'acido urico. Una quota ancor più rilevante del rischio cardiovascolare legato all'acido urico è probabilmente da ascrivere al livello di attività della xantina ossidasi, enzima chiave del metabolismo dell'acido urico e target ideale di una ipotetica strategia di prevenzione cardiovascolare nei pazienti iperuricemici. I diversi fenotipi fisiopatologici potrebbero essere parzialmente embricati ma con un impatto diverso in vari sottogruppi di pazienti. Ovviamente, questa fenotipizzazione è meno rilevante nei pazienti con depositi di urato monosodico, sia subclinici che clinicamente manifesti, per i quali comunque esiste una chiara indicazione alla terapia con inibitori della xantina ossidasi, farmaci che, vale la pena ribadirlo, attualmente restano indicati per il trattamento dell'iperuricemia cronica con deposito di urato.

Bibliografia

- Desideri G, Borghi C. Xanthine oxidase inhibition and cardiovascular protection: Don't shoot in the dark. *Eur J Intern Med.* 2023 Jul;113:10-12.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, Muiesan ML, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Algharably EAE, Azizi M, Benetos A, Borghi C, Hitij JB, Cifkova R, Coca A, Cornelissen V, Cruickshank JK, Cunha PG, Danser AHJ, Pinho RM, Delles C, Dominiczak AF, Dorobantu M, Doumas M, Fernández-Alfonso MS, Halimi JM, Járαι Z, Jelaković B, Jordan J, Kuznetsova T, Laurent S, Lovic D, Lurbe E, Mahfoud F, Manolis A, Miglinas M, Narkiewicz K, Niiranen T, Palatini P, Parati G, Pathak A, Persu A, Polonia J, Redon J, Sarafidis P, Schmieder R, Spronck B, Stabouli S, Stergiou G, Taddei S, Thomopoulos C, Tomaszewski M, Van de Borne P, Wanner C, Weber T, Williams B, Zhang ZY, Kjeldsen SE. 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018 Oct;36(10):1953-2041.
- Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, Ramirez A, Schlaich M, Stergiou GS, Tomaszewski M, Wainford RD, Williams B, Schutte AE. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020 Jun;75(6):1334-1357.
- Yang YL, Xiang ZJ, Yang JH, Wang WJ, Xu ZC, Xiang RL. Association of β -blocker use with survival and pulmonary function in patients with chronic obstructive pulmonary and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J.* 2020 Dec 7;41(46):4415-4422.
- Hansildaar R, Vedder D, Baniaamam M, Tausche AK, Gerritsen M, Nurmohamed MT. Cardiovascular risk in inflammatory arthritis: rheumatoid arthritis and gout. *Lancet Rheumatol.* 2021 Jan;3(1):e58-e70.
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007 Feb;49(2):298-303.
- Bombelli M, Ronchi I, Volpe M, Facchetti R, Carugo S, Dell'oro R, Cuspidi C, Grassi G, Mancia G. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.* 2014 Jun;32(6):1237-44.
- Cicero AF, Salvi P, D'Addato S, Rosticci M, Borghi C; Brisighella Heart Study group. Association between serum uric acid, hypertension, vascular stiffness and subclinical atherosclerosis: data from the Brisighella Heart Study. *J Hypertens.* 2014 Jan;32(1):57-64.

10. Borghi C, Agnoletti D, Cicero AFG, Lurbe E, Virdis A. Uric Acid and Hypertension: a Review of Evidence and Future Perspectives for the Management of Cardiovascular Risk. *Hypertension*. 2022 Sep;79(9):1927-1936.
11. Bhole V, Krishnan E. Gout and the heart. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):125-43.
12. Ndrepepa G. Uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2018 Sep;484:150-163.
13. Agarwal V, Hans N, Messerli FH. Effect of allopurinol on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2013 Jun;15(6):435-42.
14. Chen JH, Lan JL, Cheng CF, Liang WM, Lin HY, Tsay GJ, Yeh WT, Pan WH. Effect of Urate-lowering Therapy on the Risk of Cardiovascular Disease and All-cause Mortality in Patients with Gout: A Case-matched Cohort Study. *J Rheumatol*. 2015 Sep;42(9):1694-701.
15. Gill D, Cameron AC, Burgess S, Li X, Doherty DJ, Karhunen V, Abdul-Rahim AH, Taylor-Rowan M, Zuber V, Tsao PS, Klarin D; VA Million Veteran Program; Evangelou E, Elliott P, Damrauer SM, Quinn TJ, Dehghan A, Theodoratou E, Dawson J, Tzoulaki I. Urate, Blood Pressure, and Cardiovascular Disease: Evidence From Mendelian Randomization and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Hypertension*. 2021 Feb;77(2):383-392.
16. Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, Boumpas DT, Brodin N, Bruce IN, González-Gay MÁ, Jacobsen S, Kerekes G, Marchiori F, Mukhtyar C, Ramos-Casals M, Sattar N, Schreiber K, Sciascia S, Svenungsson E, Szekanecz Z, Tausche AK, Tyndall A, van Halm V, Voskuyl A, Macfarlane GJ, Ward MM, Nurmohamed MT, Tektonidou MG. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun;81(6):768-779.
17. Cebollada J, Buisan C. Therapeutic role of colchicine in reducing cardiovascular risk associated with inflammation. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2022 Oct;69(8):551-553.
18. Burnier M. Gout and hyperuricaemia: modifiable cardiovascular risk factors? *Front Cardiovasc Med*. 2023 May 25;10:1190069.
19. Mackenzie IS, Hawkey CJ, Ford I, Greenlaw N, Pigazzani F, Rogers A, Struthers AD, Begg AG, Wei L, Avery AJ, Taggar JS, Walker A, Duce SL, Barr RJ, Dumbleton JS, Rooke ED, Townend JN, Ritchie LD, MacDonald TM; ALL-HEART Study Group. Allopurinol versus usual care in UK patients with ischaemic heart disease (ALL-HEART): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet*. 2022 Oct 8;400(10359):1195-1205.
20. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1200-1210.
21. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, Redon J, Stack AG, Tsioufis KP. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020 Oct;80:1-11.
22. Choi HK, Soriano LC, Zhang Y, Rodríguez LA. Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension: population based case-control study. *BMJ*. 2012 Jan 12;344:d8190.
23. Moriwaki, Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. *J. Bioequivalence Bioavailab*. 2014,6, 010-017.
24. Taneja AK, Gaze D, Coats AJ, Dumitrascu D, Spinarova L, Collinson P, Roughton M, Flather MD; SENIORS Investigators. Effects of nebivolol on biomarkers in elderly patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2014 Aug 1;175(2):253-60.
25. Høiegggen A, Alderman MH, Kjeldsen SE, Julius S, Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Chen C, Dahlöf B; LIFE Study Group. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int*. 2004 Mar;65(3):1041-9.
26. GBD 2019 Risk Factors Collaborators. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1223-1249.
27. Borghi C, et al. Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future-CRISTAL. *Sinergie Edizioni Scientifiche*. 2012.
28. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet* 1879; I:398-404.
29. Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, Borghi C, Piani F, Cara-Fuentes G, Bjornstad P, Lanasa MA, Johnson RJ. Uric Acid and Hypertension: An Update With Recommendations. *Am J Hypertens*. 2020 Jul 18;33(7):583-594.
30. Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, Hunt B, Palmer RN, Whelton A, et al. Effect of Febuxostat on Ambulatory Blood Pressure in Subjects With Hyperuricemia and Hypertension: A Phase 2 Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Heart Assoc*. 2017 Nov 4;6(11).
31. Clarson LE, Chandratne P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen CD. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Mar;22(3):335-43.
32. Klauser AS, Halpern EJ, Strobl S, Gruber J, Feuchtner G, Bellmann-Weiler R, Weiss G, Stofferin H, Jaschke W. Dual-Energy Computed Tomography Detection of Cardiovascular Monosodium Urate Deposits in Patients With Gout. *JAMA Cardiol*. 2019 Oct 1;4(10):1019-1028.
33. Diaz-Torne C, Ortiz MA, Garcia-Guillen A, Jeria-Navarro S, Sainz L, Fernandez-Sanchez S, Corominas H, Vidal S. The inflammatory role of silent urate crystal deposition in intercritical gout. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 Nov 3;60(11):5463-5472.
34. Wang L, Zhang X, Shen J, Wei Y, Zhao T, Xiao N, Lv X, Qin D, Xu Y, Zhou Y, Xie J, Li Z, Xie Z. Models of gouty nephropathy: exploring disease mechanisms and identifying potential therapeutic targets. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Feb 29;11:1305431.
35. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, Coyfish M, Guillo S, Jansen TL, Janssens H, Lioté F, Mallen C, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pimentao J, Punzi L, Pywell T, So A, Tausche AK, Uhlig T, Zavada J, Zhang W, Tubach F, Bardin T. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for

- the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):29-42.
36. Johnson RJ, Choi HK, Yeo AE, Lipsky PE. Pegloticase Treatment Significantly Decreases Blood Pressure in Patients With Chronic Gout. *Hypertension.* 2019 Jul;74(1):95-101.
 37. Shao Q, Wang J. The Role of Ultrasound Semi-Quantitative Scoring in the Diagnosis and Assessment of Gout and Hyperuricemia. *J Ultrasound Med.* 2024 Feb;43(2):281-291.
 38. Dalbeth N, House ME, Aati O, Tan P, Franklin C, Horne A, Gamble GD, Stamp LK, Doyle AJ, McQueen FM. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann Rheum Dis.* 2015 May;74(5):908-11.
 39. Viridis A, Masi S, Casiglia E, Tikhonoff V, Cicero AFG, Ungar A, Rivasi G, Salvetti M, Barbagallo CM, Bombelli M, Dell'Oro R, Bruno B, Lippa L, D'Elia L, Verdecchia P, Mallamaci F, Cirillo M, Rattazzi M, Cirillo P, Gesualdo L, Mazza A, Giannattasio C, Maloberti A, Volpe M, Tocci G, Georgiopoulos G, Iaccarino G, Nazzaro P, Parati G, Palatini P, Galletti F, Ferri C, Desideri G, Viazzi F, Pontremoli R, Muiesan ML, Grassi G, Borghi C; from the Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension. Identification of the Uric Acid Thresholds Predicting an Increased Total and Cardiovascular Mortality Over 20 Years. *Hypertension.* 2020 Feb;75(2):302-308.
 40. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, Chonchol MB, Feldman D, Lanasp MA, Merriman TR, Moe OW, Mount DB, Sanchez Lozada LG, Stahl E, Weiner DE, Chertow GM. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2018 Jun;71(6):851-865.
 41. Borghi C, Desideri G. Urate-Lowering Drugs and Prevention of Cardiovascular Disease: The Emerging Role of Xanthine Oxidase Inhibition. *Hypertension.* 2016 Mar;67(3):496-8.
 42. Scheepers LE, Wei FF, Stolarz-Skrzypek K, Malyutina S, Tikhonoff V, Thijs L, Salvi E, Barlassina C, Filipovský J, Casiglia E, Nikitin Y, Kawecka-Jaszcz K, Manunta P, Cusi D, Boonen A, Staessen JA, Arts IC. Xanthine oxidase gene variants and their association with blood pressure and incident hypertension: a population study. *J Hypertens.* 2016 Nov;34(11):2147-54.
 43. Miah R, Fariha KA, Sony SA, Ahmed S, Hasan M, Mou AD, Barman Z, Hasan A, Mohanto NC, Ali N. Association of serum xanthine oxidase levels with hypertension: a study on Bangladeshi adults. *Sci Rep.* 2022 Dec 16;12(1):21727.
 44. Polito L, Bortolotti M, Battelli MG, Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase: A leading actor in cardiovascular disease drama. *Redox Biol.* 2021 Nov 24;48:102195.
 45. Casiglia E, Tikhonoff V, Viridis A, Masi S, Barbagallo CM, Bombelli M, Bruno B, Cicero AFG, Cirillo M, Cirillo P, Desideri G, D'Elia L, Ferri C, Galletti F, Gesualdo L, Giannattasio C, Iaccarino G, Lippa L, Mallamaci F, Maloberti A, Mazza A, Muiesan ML, Nazzaro P, Palatini P, Parati G, Pontremoli R, Quarti-Treviso F, Rattazzi M, Rivasi G, Salvetti M, Tocci G, Ungar A, Verdecchia P, Viazzi F, Volpe M, Grassi G, Borghi C; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: The URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study. *J Hypertens.* 2020 Mar;38(3):412-419.
 46. Otaki Y, Watanabe T, Kinoshita D, Yokoyama M, Takahashi T, Toshima T, Sugai T, Murase T, Nakamura T, Nishiyama S, Takahashi H, Arimoto T, Shishido T, Miyamoto T, Kubota I. Association of plasma xanthine oxidoreductase activity with severity and clinical outcome in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2017 Feb 1;228:151-157.
 47. Bredemeier M, Lopes LM, Eisenreich MA, Hickmann S, Bongiorno GK, d'Avila R, Morsch ALB, da Silva Stein F, Campos GGD. Xanthine oxidase inhibitors for prevention of cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord.* 2018 Feb 7;18(1):24.
 48. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, Deswal A, Haddad H, Butler J, Tang WH, Dunlap ME, LeWinter MM, Mann DL, Felker GM, O'Connor CM, Goldsmith SR, Ofili EO, Saltzberg MT, Margulies KB, Cappola TP, Konstam MA, Semigran MJ, McNulty SE, Lee KL, Shah MR, Hernandez AF; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation.* 2015 May 19;131(20):1763-71.
 49. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, Mussap M, Testa A, Pontremoli R, Punzi L, Borghi C. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(9):1295-306.
 50. Bardin T. Hyperuricemia starts at 360 micromoles (6 mg/dL). *Joint Bone Spine.* 2015 May;82(3):141-3.
 51. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008 Oct 23;359(17):1811-21.
 52. Viazzi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care.* 2011 Jan;34(1):126-8.
 53. Sui X, Church TS, Meriwether RA, Lobelo F, Blair SN. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism.* 2008 Jun;57(6):845-52.
 54. Diallo A, Diallo MF, Carlos-Bolumbu M, Galtier F. Uric acid-lowering effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for preventing cardiovascular events and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2024 Feb 5.
 55. Selvaraj S, Claggett BL, Pfeffer MA, Desai AS, Mc Causland FR, McGrath MM, Anand IS, van Veldhuisen DJ, Kober L, Janssens S, Cleland JGF, Pieske B, Rouleau JL, Zile MR, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Solomon SD. Serum uric acid, influence of sacubitril-valsartan, and cardiovascular outcomes in heart failure with preserved ejection fraction: PARAGON-HF. *Eur J Heart Fail.* 2020 Nov;22(11):2093-2101.
 56. Keen HI, Davis WA, Latkovic E, Drinkwater JJ, Nossent J, Davis TME. Ultrasonographic assessment of joint pathology in type 2 diabetes and hyperuricemia: The Fremantle Diabetes Study Phase II. *J Diabetes Complications.* 2018 Apr;32(4):400-405.
 57. Ottaviani S, Bardin T, Richette P. Usefulness of ultrasonography for gout. *Joint Bone Spine.* 2012 Oct;79(5):441-5.
 58. Andrés M, Quintanilla MA, Sivera F, Sánchez-Payá J, Pascual E, Vela P, Ruiz-Nodar JM. Silent Monosodium Urate Crystal Deposits Are Associated With Severe Coronary Calcification in Asymptomatic Hyperuricemia: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol.* 2016 Jun;68(6):1531-9.

59. Chhana A, Lee G, Dalbeth N. Factors influencing the crystallization of monosodium urate: a systematic literature review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2015 Oct 14;16:296.
60. Elion GB, Callahan SW, Nathan HC, Bieber S, Rundles RW, Hitchings GH. Potentiation by inhibition of drug degradation: 6-substituted purines and xanthine oxidase. *Biochemical Pharmacology.* 1963;12, 85-93.
61. Pacher P, Nivorozhkin A, Szabó C. Therapeutic effects of xanthine oxidase inhibitors: renaissance half a century after the discovery of allopurinol. *Pharmacol Rev.* 2006 Mar;58(1):87-114.
62. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, Zhao L, Kasahara Y, Kondo S, Becker MA. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci.* 2005 Mar 4;76(16):1835-47.
63. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nat Rev Rheumatol.* 2010 Jan;6(1):30-8.
64. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005 Dec 8;353(23):2450-61.
65. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008 Nov 15;59(11):1540-8.
66. Horiuchi H, Ota M, Kobayashi M, Kaneko H, Kasahara Y, Nishimura S, Kondo S, Komoriya K. A comparative study on the hypouricemic activity and potency in renal xanthine calculus formation of two xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase inhibitors: TEI-6720 and allopurinol in rats. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol.* 1999;104(3):307-19.
67. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L, Wu JT, Joseph-Ridge N, Mulford DJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther.* 2005 Jan-Feb;12(1):22-34.
68. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, Hallas J, Hawkey CJ, Webster J, Ralston SH, Walters M, Robertson M, De Caterina R, Findlay E, Perez-Ruiz F, McMurray JJV, MacDonald TM; FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2020 Nov 28;396(10264):1745-1757.
69. White WB, Saag KG, Becker MA, Borer JS, Gorelick PB, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Gunawardhana L; CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med.* 2018 Mar 29;378(13):1200-1210.
70. Zhang T, Pope JE. Cardiovascular effects of urate-lowering therapies in patients with chronic gout: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2017 Jul 1;56(7):1144-1153.

In prevenzione cardiovascolare la polipillola semplifica i regimi terapeutici, consentendo migliore aderenza e una riduzione dei costi

Giuseppe Marazzi
MD PhD IRCCS San Raffaele – Roma

Un importante ostacolo nella gestione efficace delle malattie croniche, tra cui l'ipercolesterolemia, è rappresentato dalla complessità dei regimi terapeutici¹. Spesso i trattamenti prescritti prevedono, infatti, l'utilizzo di numerosi farmaci e di frequenti somministrazioni giornaliere con un conseguente impatto negativo della politerapia sull'aderenza¹. Attraverso l'analisi di dati epidemiologici, principali fattori di rischio cardiovascolare e strategie terapeutiche adottate, si esplora come l'approccio basato sulla combinazione farmacologica possa semplificare gli schemi terapeutici, migliorando gli esiti clinici dei pazienti e riducendo notevolmente i costi sanitari.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e morbilità a livello globale e mietono circa 18 milioni di vittime ogni anno (32,1% dei decessi) nel mondo (Figura 1) (2). Più di quattro decessi per malattie cardiovascolari su cinque sono dovuti a infarto del miocardio e ad ictus cerebrali e un terzo di questi si verifica prematuramente in persone di età inferiore a 70 anni (2).

Tuttavia, si stima che fino al 90% delle malattie cardiovascolari possa essere prevenibile identificando per tempo le cause.

I più importanti fattori di rischio cardiovascolari sono l'ipercolesterolemia, il diabete e l'ipertensione arteriosa. A questi si associano fattori di rischio comportamentali come il tabagismo, una dieta non sana e la sedentarietà. È stato ampiamente dimostrato che l'identificazione dei fattori di rischio e una adeguata correzione degli stessi porta ad una significativa riduzione degli eventi cardio-cerebro-vascolari e ad una riduzione della mortalità. A tutto questo va sicuramente aggiunta una correzione dello stile di vita con una riduzione dei cibi ricchi di grassi saturi nella dieta, con un adeguato consumo di frutta e verdura, e una regolare attività fisica quotidiana.

Altro dato epidemiologico ampiamente documentato e da tenere sempre presente è che il trattamento dell'ipercolesterolemia viene iniziato quasi sempre troppo tardi: iniziare il trattamento, ad esempio, all'età di 30 anni anziché a 60 anni potrebbe benissimo prevenire non solo il 30% degli eventi, come negli studi quinquennali sulle statine, ma forse fino al 60% (3).

Le lesioni dell'aterosclerosi iniziano nell'infanzia.

Sono state trovate strie lipidiche nelle arterie coronarie in un significativo numero di soggetti con un'età media di 22 anni (4). Strie lipidiche nelle arterie coronarie sono state riscontrate nel 37% dei donatori di organi sani di età compresa tra 20 e 29 anni (5). Queste lesioni sono, ovviamente, clinicamente benigne, ma "la stria lipidica è il padre della placca", come dimostrato nel *Pathological Determinants of Atherosclerosis in the Young Study* (6).

Da questi presupposti è evidente come il mancato controllo dei fattori di rischio per la ritardata identificazione/correzione o per l'insuccesso terapeutico porta all'evento cardiovascolare evitabile. L'acquisizione di consapevolezza in merito alla possibilità di riduzione del rischio cardiovasco-

La prevalenza delle malattie cardiovascolari nel mondo nel 2022

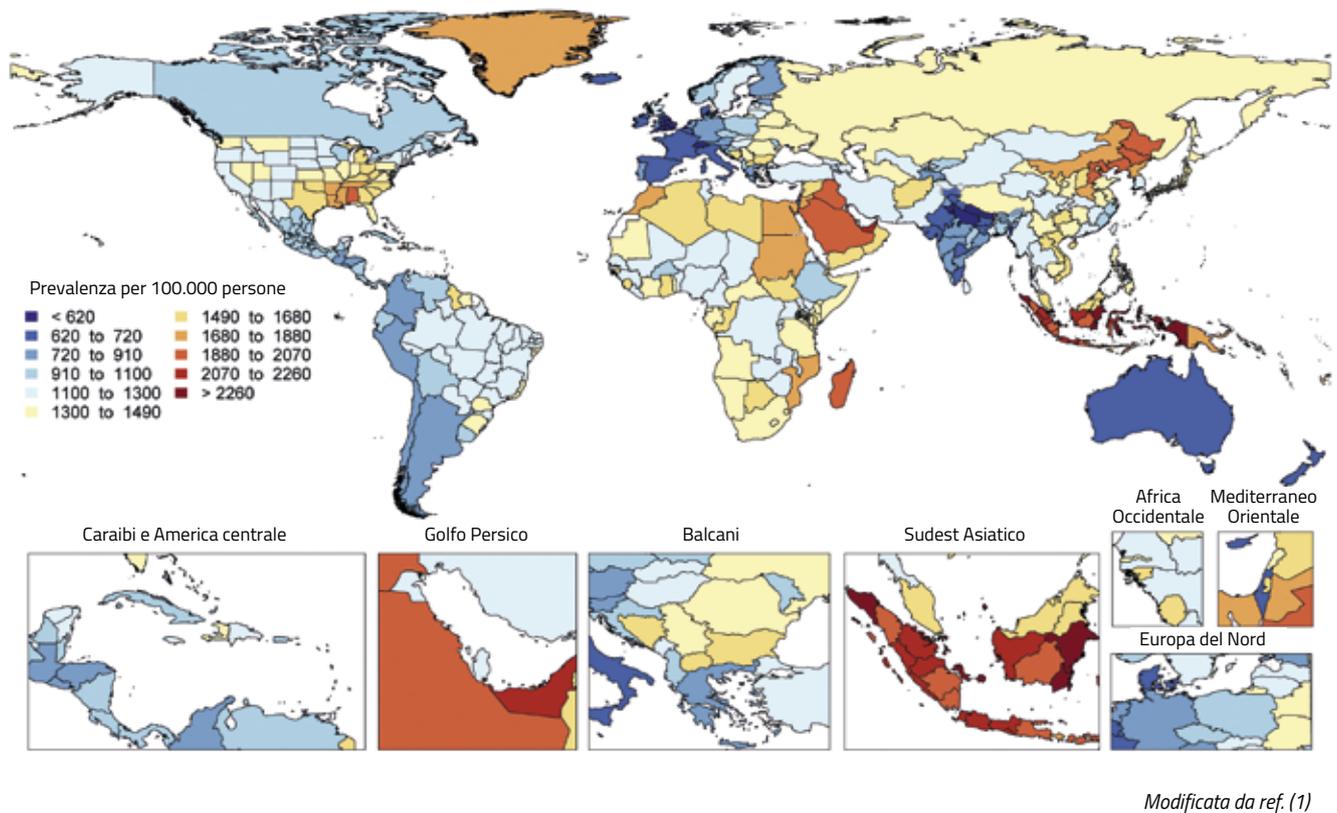


FIGURA 1

lare mediante la semplificazione dello schema terapeutico, attraverso l'utilizzo di terapie appropriate, ha condotto ad individuare un fattore di rischio occulto nella scarsa aderenza terapeutica (7). In base a questa considerazione, l'OMS, più di 20 anni fa, ha iniziato un progetto volto alla semplificazione del regime terapeutico con lo scopo di migliorare l'aderenza terapeutica, identificando nelle terapie di associazione uno dei fondamentali strumenti mirati a migliorare gli outcomes clinici (7).

A supporto di ciò, nel luglio 2023, la polipillola in ambito cardiovascolare è entrata a far parte della lista dei medicinali essenziali (8). Sono infatti numerosi i vantaggi legati all'impiego delle associazioni fisse. Queste ultime rappresentano, infatti, un approccio terapeutico che viene ad essere preferito da parte del paziente, grazie alla semplicità di assunzione delle cure, con conseguenti maggiori aderenza e probabilità di raggiungimento degli obiettivi terapeutici (target raccomandati di C-LDL) (7). Altro vantaggio derivante dall'approccio terapeutico basato sull'uso di associazioni fisse si riferisce al contenimento dei costi in termini di assistenza sanitaria sia per quanto riguarda il Sistema

Sanitario nella sua complessità che il singolo paziente (7). La disponibilità di associazioni fisse, contenenti al loro interno molecole efficaci e ben tollerate, documentate da evidenze scientifiche e rappresentative delle classi farmacologiche utilizzate, si configura oggi una soluzione semplice e praticabile nell'ottica del raggiungimento di una semplificazione terapeutica, che determina un incremento dell'aderenza alla terapia in prevenzione sia primaria che secondaria (9,10).

È ormai noto come una scarsa aderenza correli con insuccessi terapeutici, cambi di terapie e aumento del rischio di ospedalizzazione, tutti elementi che si configurano come le maggiori criticità delle terapie in ambito ipolipemizzante (11,12).

Per tutte queste ragioni negli ultimi anni sta sempre più facendo strada un trattamento farmacologico di combinazione. I risultati ottenuti nella pratica clinica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa hanno evidenziato come il raggiungimento dei target pressori si è osservato solo in un numero limitato di pazienti. Pertanto, per consentire il raggiungimento del controllo della pressione arteriosa, anziché

esporre il paziente a dosi massimali di un singolo farmaco, a prezzo di significativi effetti collaterali e conseguente rischio di scarsa aderenza alla terapia, già dalle linee guida europee del 2018 si suggerisce di ricorrere a terapie di combinazione di farmaci di diversa classe farmacologica (13). L'utilizzo di una terapia di combinazione permette di raggiungere più facilmente il target terapeutico sia per un effetto legato alla sinergia delle molecole sia per una migliore aderenza dovuta alla riduzione del numero di compresse.

Grazie alla strada aperta dal trattamento dell'ipertensione arteriosa la strategia è stata esportata anche in altri contesti, primo tra tutti l'ipercolesterolemia. In particolare, in questo ambito patologico la terapia di combinazione in una singola compressa favorisce il raggiungimento del target sia in pazienti a basso/moderato rischio sia, incrementando il dosaggio alla massima dose tollerata, nei pazienti ad alto/molto alto rischio a lungo termine. La singola compressa rende più "facile" il trattamento migliorando l'aderenza allo stesso.

La difficoltà nell'aderenza al trattamento è evidente in prevenzione primaria e, soprattutto, in modo più rilevante

Una singola compressa a base di ASA 100 mg e rosuvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg) risulta essere uno strumento fondamentale per ottenere un incremento dell'aderenza rispetto ad una terapia con più compresse tanto da generare sensibili miglioramenti negli outcomes clinici dei pazienti oltre che risparmi significativi in termini di costo delle terapie (15).

in prevenzione secondaria: circa il 50% dei pazienti non rispetta adeguatamente il trattamento tanto da aumentare il rischio di eventi cardiovascolari del 27% (Figura 2) (14). Da queste considerazioni viene spontaneo dedurre che per migliorare l'aderenza e gli esiti clinici nella prevenzione secondaria, per esempio nel post sindrome coronarica acuta, la pillola di combinazione dovrebbe essere considerata un'opzione di prima scelta. Inoltre, in questo contesto è molto interessante il lavoro pubblicato sul Giornale Italiano di Cardiologia da Sergio Di Matteo, Sabrin Moumene, Giorgio Lorenzo Colombo e Leonardo De Luca in cui è stato analizzato l'impatto farmaco-economico, in termini di

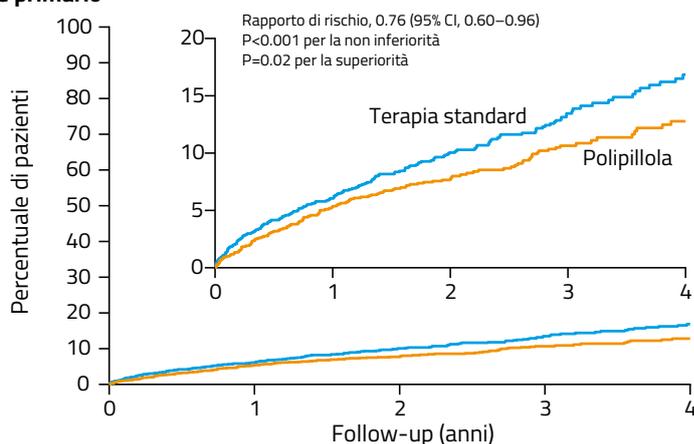
controllo della spesa sanitaria, dell'adozione di pattern prescrittivi basati sulle singola compressa (single pill) a confronto con una terapia divisa in più compresse (multi pill) ed il miglioramento osservato degli outcomes clinici dei pazienti (15).

Al fine di osservare il potenziale impatto economico del trattamento con singola compressa rispetto alla terapia divisa in più compresse gli autori hanno sviluppato un *budget impact model* (BIM), in cui si confrontano l'associazione di acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg e rosuvastatina 5 mg, 10 mg o 20 mg. La popolazione target considerata è stata di 120.599 pazienti, corrispondente alla quota dei cittadini italiani in trattamento con rosuvastatina e ASA. Sulla base dei dati Istat sulla popolazione residente in Italia nel 2022, il BIM ha permesso di eseguire simulazioni anche su base regionale e basandosi sui dati Osmed del 2021 sulla percentuale di popolazione in trattamento, il modello ha reso possibile ricavare il target finale in trattamento con rosuvastatina + ASA.

Il costo della singola compressa e della terapia divisa in più compresse è stato ricavato dal software "Tunnel" di Farmadati, aggiornato a luglio 2023. Il BIM ha permesso di elaborare scenari con terapia in più compresse

Incidenza cumulativa degli eventi dell'outcome primario nel gruppo polipillola (singola compressa) rispetto alla terapia standard

Outcome primario



N. a rischio

Terapia standard	1229	1075	852	518	196
Polipillola	1237	1064	848	511	192

Eventi di outcome primario: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione urgente.

Modificata da ref. (10)

FIGURA 2

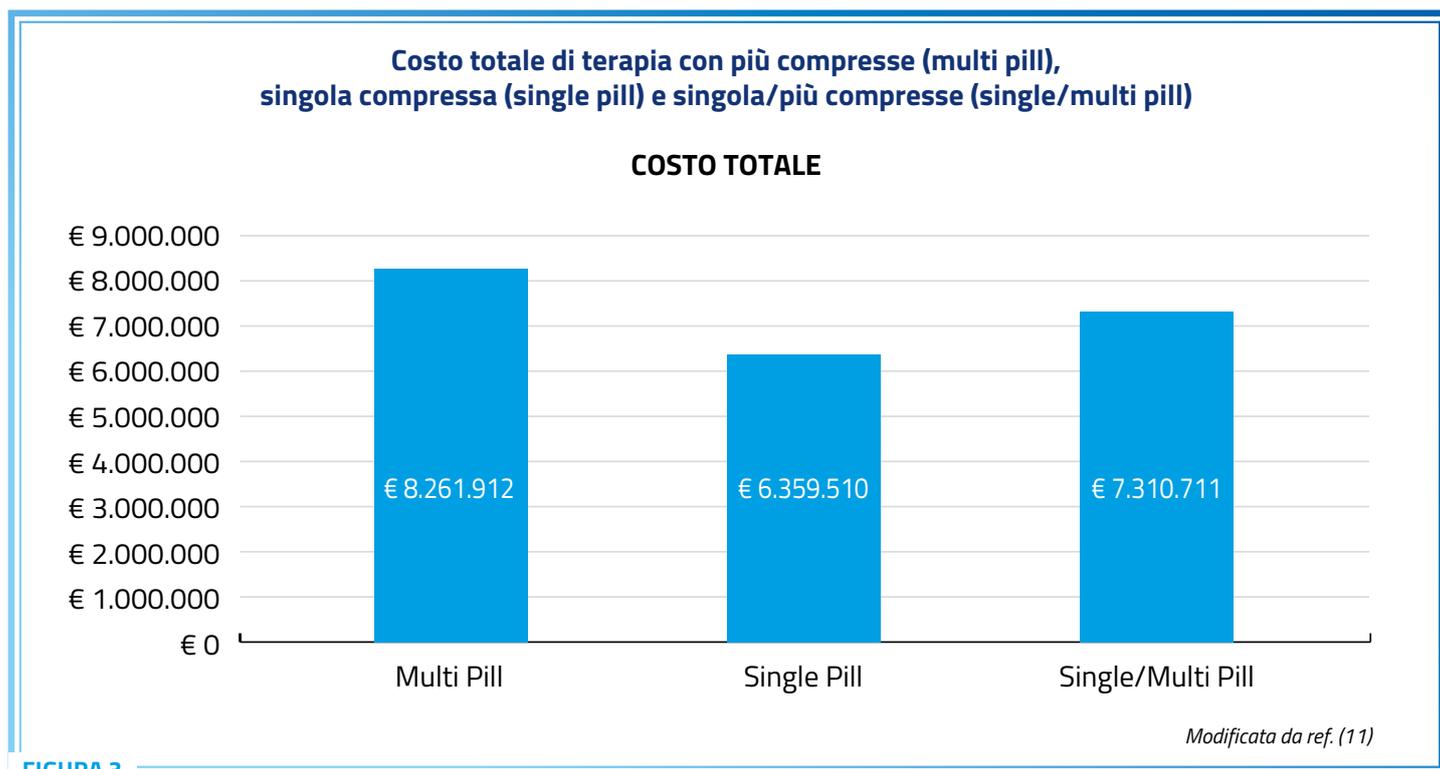


FIGURA 3

al 100% verso quelli con singola compressa al 100%, oltre che consentire un ulteriore confronto con la simulazione di scenari per i quali le percentuali di utilizzo delle confezioni di singola pillola rispetto a quelle di terapia in più compresse sono personalizzabili permettendo in pratica di confrontare l'impatto economico degli scenari terapia divisa in più compresse al 100%, della singola pillola al 100% e infine lo scenario terapia in più compresse multi e singola compressa insieme con differenti percentuali di impiego.

I risultati del BIM sono stati particolarmente interessanti. Considerando una situazione in cui il dosaggio di rosuvastatina era equamente distribuito (33,3% per 5 mg, 33,3% per 10 mg e 33,3% per 20 mg) negli scenari terapia divisa in più compresse al 100% e compressa singola al 100% il costo annuo della terapia per l'intera popolazione italiana a base di rosuvastatina e ASA, il costo totale nello scenario associato a multi pill al 100% è di € 8.261.912 mentre quello associato a single pill al 100% è di € 6.359.510, evidenziando un risparmio finale di € 1.902.402 a favore della single pill; nello scenario simulato, ipotizzando di dividere in maniera equa le quote di multi pill e single pill si ha un costo finale di € 7.310.711 che, rispetto al multi pill al 100%, comporta un risparmio di € 951.201 nella realtà italiana (Figura 3) (15). È stata inoltre fatta variare la percentuale di pazienti trattati con terapia in più compresse vs singola compressa da un minimo del 10% ad un massimo del 90%, dimostrando che vi è sempre una riduzione dei costi.

Questo lavoro permette agli autori di affermare che una singola compressa a base di ASA 100 mg e rosuvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg) risulta essere uno strumento fondamentale per ottenere un incremento dell'aderenza rispetto ad una terapia con più compresse tanto da generare sensibili miglioramenti negli outcome clinici dei pazienti oltre che risparmi significativi in termini di costo delle terapie farmacologiche e di consumo di altre risorse sanitarie e non.

Nel *real world* italiano, secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), solo il 41,9% dei pazienti italiani trattati con farmaci ipolipemizzanti presenta un elevato grado di aderenza: nel Nord Italia il 44,8%, al Centro il 42,0% e al Sud il 39,0%. I disturbi dell'apparato cardiocircolatorio rappresentano la principale causa di ricovero in Italia, dove nel 2020 si sono osservate 863.505 dimissioni registrate per le malattie cardiovascolari per complessive 6.222.673 giornate di degenza.

Una significativa causa di tutto questo è da ricondurre a una mancata aderenza terapeutica. La prescrizione di una singola compressa contenente più principi attivi rappresenta, quindi, una delle possibili strategie da implementare per semplificare gli schemi terapeutici e incrementare l'aderenza ai trattamenti, favorendo il raggiungimento dei target terapeutici, migliorando l'outcome (16) e favorendo un risparmio di risorse sanitarie. L'utilizzo di una terapia di combinazione andrebbe pertanto incoraggiato nella nostra pratica clinica quotidiana.

Bibliografia

1. Arca M. L'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*. 2014; 2: 34-41.
2. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec 20;80(25):2361-2371.
3. Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 17;56(8):627-9.
4. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953 Jul 18;152(12):1090-3.
5. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
6. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):727-35.
7. De Luca L, Di Fusco SA, Iannopollo G, Mistrulli R, Rizzello V, Aimò A, Navazio A, Bilato C, Corda M, Di Marco M, Geraci G, Iacovoni A, Milli M, Pascale V, Riccio C, Scicchitano P, Tizzani E, Gabrielli D, Grimaldi M, Colivicchi F, Oliva F. Scientific statement ANMCO sulla semplificazione del regime terapeutico farmacologico in prevenzione secondaria. *G Ital Cardiol* 2024;25.
8. Web Annex A. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 23rd List, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, Nichol MB, Tang SS, Solomon H, et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):673-681.
10. Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:29.
11. Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, Trimarco B, Bovenzi FM, Mastromarino V, Battistoni A. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 Oct;15(10 Suppl 1):35-105.
12. Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 May;23(3):200-215.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
14. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, Sanchez PL, Marin Ortuño F, Vazquez Rodriguez JM, Domingo-Fernández A, Lozano I, Roncaglioni MC, Baviera M, Foresta A, Ojeda-Fernandez L, Colivicchi F, Di Fusco SA, Doehner W, Meyer A, Schiele F, Ecarnot F, Linhart A, Lubanda JC, Barczi G, Merkely B, Ponikowski P, Kasprzak M, Fernandez Alvira JM, Andres V, Bueno H, Collier T, Van de Werf F, Perel P, Rodriguez-Manero M, Alonso Garcia A, Proietti M, Schoos MM, Simon T, Fernandez Ferro J, Lopez N, Beghi E, Bejot Y, Vivas D, Cordero A, Ibañez B, Fuster V; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):967-977.
15. Di Matteo S, Moumene S, Lorenzo Colombo G, De Luca L. Valutazione farmacoeconomica di una combinazione a dose fissa (acido acetilsalicilico e rosuvastatina) in ambito cardiovascolare. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2024 Jan;25(1 Suppl 2):e4-e8.
16. Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, Alonzo A, Matteucci A, Castello L, Imperoli G, Colivicchi F. The polypill strategy in cardiovascular disease prevention: It's time for its implementation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Jul-Aug;79:37-40.

Approccio integrato nella gestione del rischio cardiovascolare: effetto combinato di uno stile di vita salutare e di nutraceutici a base di barbabietola sui valori pressori in pazienti con pressione arteriosa normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare

Commento a: Landolfo M, Spannella F, Polisenò C, Massacesi A, Giulietti F, Festa R, Cavazzin E, Sasso G, Mazza A, Sarzani R. The Effects of ESC/ESH-Based Written Generic Lifestyle Advice and a Nutraceutical on 24-Hour Blood Pressure in Patients with High-Normal Office Blood Pressure and Low-Moderate Cardiovascular Risk. *Nutrients*. 2023 Dec 13;15(24):5099. doi: 10.3390/nu15245099. PMID: 38140359.

Federica Fogacci

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna, Italia

Lo studio di Landolfo e colleghi ha valutato l'efficacia di un approccio non farmacologico basato sui consigli di stile di vita raccomandati dalle Linee Guida ESC/ESH 2018 e l'integrazione con barbabietola rossa sulla pressione arteriosa (PA) in soggetti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare.

I risultati preliminari indicano una riduzione della PA. L'approccio combinato di stile di vita e nutraceutici potrebbe offrire una strategia sostenibile per ridurre la PA e il rischio cardiovascolare. Ulteriori ricerche sono necessarie per confermare la sicurezza a lungo termine e l'efficacia dei nutraceutici, in particolare del succo di barbabietola rossa, nella gestione della PA.

Commento critico

Lo studio pubblicato su *Nutrients* nel 2023 da Landolfo e colleghi si poneva l'obiettivo di valutare l'efficacia di un approccio non farmacologico basato su consigli di stile di vita salutari raccomandati dalle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) / Società Europea di Ipertensione (ESH) del 2018 combinato con un integratore nutraceutico, il cui componente principale è la barbabietola rossa, sulla pressione arteriosa (PA) in soggetti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare. Contrariamente agli interventi non farmacologici basati su programmi personalizzati da dietisti/trainer caratterizzati da costi elevati e scarsa adesione alle misure prescritte in quanto ostacolati da esigenze di vita quotidiana e/o lavorativa, questo approccio semplice e a basso costo sembrerebbe portare ad una riduzione della PA nella popolazione di pazienti considerata. Punto di forza di questo studio è la me-

todologia con cui è stato disegnato: si tratta di uno studio longitudinale esplorativo che prevedeva un monitoraggio ambulatoriale della PA per 24 ore (ABPM) a livello basale e al *follow-up* dopo tre mesi. Il metodo di monitoraggio ABPM fornisce infatti una panoramica più completa e accurata dei livelli pressori nel corso della giornata rispetto alla misurazione singola, consentendo di identificare eventuali variazioni nella PA non altrimenti evidenziabili da singole misurazioni standard. Inoltre, l'adozione di linee guida consolidate, come le Linee Guida ESC/ESH del 2018, conferisce attendibilità alle raccomandazioni fornite nel contesto dello studio. Tuttavia, alcune limitazioni potrebbero condizionare l'interpretazione dei risultati. Data la ridotta numerosità del campione (43 pazienti), i risultati devono essere considerati preliminari e richiedono ulteriori conferme. Inoltre, la popolazione di studio circoscritta a soggetti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare po-

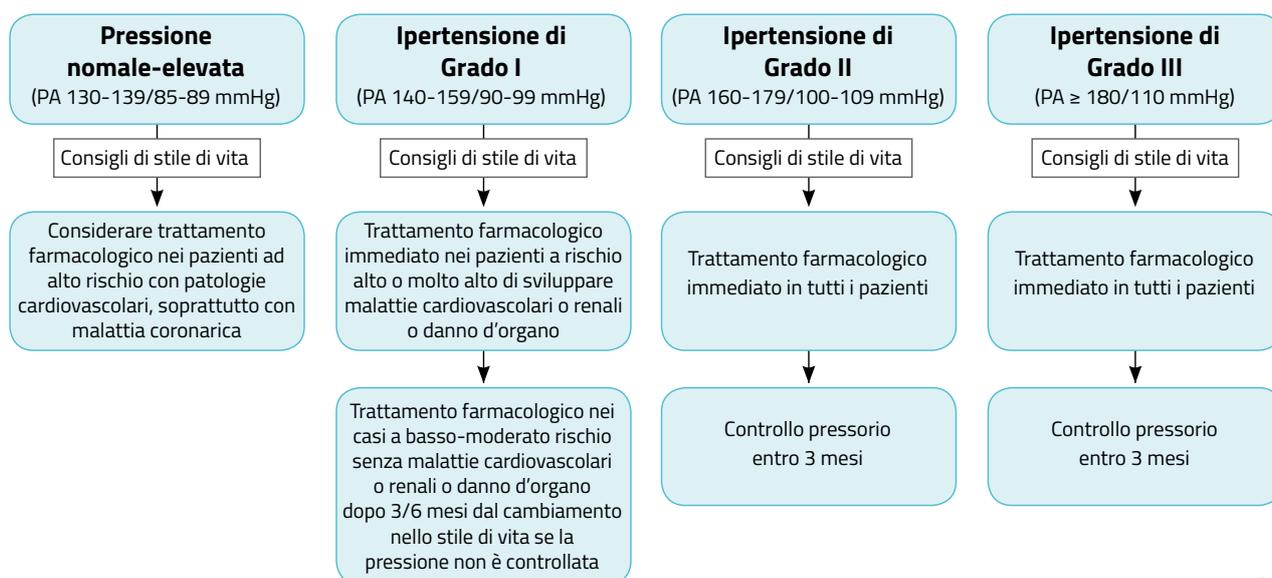
trebbe limitare l'estensione dei risultati ad altre categorie di pazienti con profili di rischio diversi. Un altro aspetto critico da considerare è la durata relativamente breve dello studio, che potrebbe non consentire una valutazione completa degli effetti a lungo termine della combinazione di consigli di stile di vita salutari con un integratore nutraceutico a base di barbabietola rossa sulla PA e sul rischio cardiovascolare. In aggiunta, a causa dell'assenza di un gruppo di controllo non è stato possibile discernere il contributo dato alla riduzione della PA dai consigli sullo stile di vita da quello del nutraceutico stesso, la cui efficacia tuttavia non era l'obiettivo dello studio in oggetto. Tuttavia, l'aderenza al nutraceutico a base di barbabietola rossa è stata elevata, poiché tutti i pazienti hanno dichiarato di averlo assunto e l'85% dei pazienti ha riferito una piena aderenza nell'intero periodo di studio. Il manoscritto fornisce importanti informazioni sull'efficacia degli interventi non farmacologici sulla PA in una specifica popolazione di pazienti. Infatti, globalmente i dati ottenuti in questo studio confermano e rinforzano le evidenze già raccolte in un precedente studio clinico controllato condotto sulla stessa formulazione nutraceutica e pubblicato dall'*equipe* del Prof. Claudio Borghi (1). Tuttavia, ulteriori approfondimenti sono necessari per comprendere interamente l'impatto a lungo termine di tali interventi e per valutare la loro efficacia in contesti clinici più ampi e diversificati.

Ruolo di uno stile di vita sano, della dieta e dei nutraceutici

nella prevenzione del rischio cardiovascolare

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, l'ipertensione è un fattore di rischio altamente prevalente per lo sviluppo di malattie cardiovascolari. Le Linee Guida ESC/ESH del 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa supportano i cambiamenti dello stile di vita come primo approccio terapeutico per individui con PA normale-elevata e ipertensione di Grado 1 con basso rischio cardiovascolare (Figura 1) (2). I cambiamenti principali dello stile di vita che abbassano i valori pressori includono: la riduzione delle calorie e dell'assunzione di sodio e alcol, l'integrazione adeguata di potassio, l'attività fisica e l'astensione dal fumo. Infatti, in merito ai miglioramenti dello stile di vita, lo studio di Landolfo e colleghi prevedeva un *follow-up* a tre mesi, in cui è stato chiesto ai pazienti un feedback sui suggerimenti proposti. L'analisi delle risposte ricevute ha rivelato che il 72% dei pazienti ha aderito ad almeno una delle raccomandazioni sullo stile di vita fornite nel periodo di *follow-up*, ad esempio aumentando l'attività fisica e attenendosi ad una dieta equilibrata (60,5%) oppure riducendo il consumo di alcol (58%). Tra i 14 fumatori coinvolti nello studio, solamente 4 hanno riferito di aver cessato/ridotto il consumo di tabacco. La maggior parte dei pazienti ha confermato la propria volontà a aderire ai semplici consigli scritti sullo stile di vita anche dopo il periodo di osservazione. Risultati affini sono stati ottenuti da Bhagavathula e colleghi, il cui studio si proponeva di valutare le variazioni di PA nei primi sei mesi dall'inizio del trattamento in una coorte di pazienti ipertesi di nuova diagnosi e di identificare i fattori associati al

Trattamenti per abbassare la PA a seconda dei valori pressori di partenza con integrazione di interventi sullo stile di vita ed eventuale terapia farmacologica nei casi più severi, in accordo con le Linee Guida ESC/ESH del 2018



Modificata da ref. (2)

FIGURA 1

raggiungimento della pressione target raccomandata da diverse linee guida, tra cui anche le ESC/ESH del 2018, evidenziando un tasso di successo del 43% (3). Inoltre, dallo studio di Landolfo e colleghi, non è emersa una diminuzione significativa del peso corporeo al *follow-up*, indice del fatto che l'abbassamento della PA potrebbe essere ascrivibile al consiglio di seguire una dieta equilibrata e praticare attività fisica. Infatti, il suggerimento di limitare l'assunzione di sale e di svolgere attività fisica potrebbe spiegare l'abbassamento della PA, come riportato anche da Hansen e Gupta e rispettivi colleghi (4,5). Questi dati sono coerenti con quelli evidenziati da Bhagavathula e colleghi, i cui pazienti con BMI normale hanno mostrato maggiore propensione a raggiungere gli obiettivi pressori raccomandati dalle Linee Guida (3). Tra i regimi alimentari maggiormente studiati per la

prevenzione cardiovascolare rientrano la dieta DASH (in inglese "*Dietary Approach to Stop Hypertension*") e la dieta mediterranea, che prevedono un'assunzione maggiore di frutta, verdura, cereali integrali, noci e legumi, latticini a basso contenuto di grassi e una minore quantità di carni lavorate e bevande zuccherate, con effetti benefici sia sui lipidi ematici che sulla pressione. Inoltre, alcuni componenti dietetici, sia "alimenti funzionali" naturali che prodotti in formulazioni nutraceutiche, possono avere proprietà terapeutiche potenziali nella prevenzione o nel trattamento delle malattie e vengono spesso somministrati in modo complementare. È stato infatti dimostrato che alcuni nutraceutici coadiuvano a ridurre i valori pressori sia in soggetti normotesi che in soggetti con PA normale-elevata. In Tabella 1 sono riportati gli integratori alimentari e i nutraceutici con un effetto

Elenco di integratori alimentari e nutraceutici con un dimostrato effetto clinicamente rilevante sull'abbassamento della pressione arteriosa nell'uomo

Nutraceutico	Livello di evidenza	Verosimile meccanismo d'azione
Succo di barbabietola	Meta-analisi di RCT	↑ disponibilità di NO (i nitrati di cui è ricco il succo, ad opera di batteri della lingua si trasformano in nitriti, che nello stomaco danno vita all'NO)
Acidi grassi polisaturi (alti dosaggi)	Meta-analisi di RCT	↓ TXA2 e infiammazione, ↑ PG vasodilatatrici, ↑ NO sintasi, ↓ resistenza all'insulina, ↓ RAAS
Isoflavoni	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore; Effetti endoteliali diretti
Lactotripeptidi (Isoleucina o Valina - Prolina-Prolina)	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore
Peptidi del pesce	Piccoli RCT	ACE inibitore
L-Arginina (alti dosaggi)	Meta-analisi di RCT	↑ disponibilità di NO
Potassio	Vari RCT	↑ natriuresi, ↑ modulazione sensitiva baroflessa, ↑ Na-K ATPasi, ↑ sensibilità all'insulina, ↓ Ang II, ↓ sensibilità alle catecolamine, ↓ ADMA, ↓ stress ossidativo e TGF-β
Magnesio chelato	Meta-analisi di RCT	Bloccanti canali del calcio, ↑ PGE, ↑ NO sintasi
Tè nero / Tè verde / Karkadè	Meta-analisi di RCT	↑ Disponibilità di NO, ↑ Insulino-sensibilità, ↓ Proteina C reattiva
Succo di melograno	Meta-analisi di RCT	↓ Attività ACE, ↓ NFκ-B
Semi di sesamo	Meta-analisi di RCT	↓ Stress ossidativo
Calcio	Meta-analisi di RCT	Non chiaro
Vitamina C	Meta-analisi di RCT	↓ steroidi surrenalici ed aldeidi sieriche, ↓ affinità di legame del recettore AT1 per l'Ang II, ↓ Na-K ATPasi, ↑ natriuresi, ↑ SOD, ↑ cGMP, ↑ NO e PGI2
Coenzima Q10 (alte dosi in pazienti ipertesi)	Meta-analisi di RCT	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi, ↑ rigenerazione di vitamine e antiossidanti, co-fattore e co-enzima della fosforilazione ossidativa mitocondriale
Licopene	Meta-analisi di RCT	Antiossidante, scavenger dei radicali liberi
Melatonina	Meta-analisi di RCT	↑ produzione di NO, protezione dei vasi sanguigni dell'ossidazione, regolazione del ritmo circadiano
Estratto di aglio invecchiato	Meta-analisi di RCT	ACE inibitore, bloccante i canali del calcio, ↑ produzione di NO, ↑ H ₂ S, ↓ bradichinina, ↓ sensibilità alle catecolamine
Resveratrolo	Meta-analisi di RCT	↑ produzione di NO, protezione dei vasi dall'ossidazione, ↓ infiammazione vascolare ed aggregazione piastrinica
Probiotici	Meta-analisi di RCT	ACE-inibitore? Non chiaro

RCT: studi clinici controllati randomizzati; NO: ossido nitrico; TXA2: trombassano A2; PG: prostaglandine; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone; ACE: enzima di conversione dell'angiotensina; Ang-II: angiotensina II; ADMA: Dimetil-L-Arginina Asimmetrica; TGF-β: fattore di crescita trasformante beta; PGE: prostaglandina E; NF-κB: fattore nucleare kappa B; AT1: recettore AT1 per l'angiotensina II; SOD: superossido dismutasi; cGMP: guanosina monofosfato ciclico; PGI2: prostaciclina; H2S: acido solfidrico.

Modificata da ref. (6)

TABELLA 1

cl clinicamente rilevante di abbassamento della pressione (6). In particolare, tra gli alimenti funzionali e i nutraceutici come fonti di nitrati, il succo di barbabietola rossa e i suoi sottoprodotti hanno ricevuto notevole attenzione. La barbabietola rossa, infatti, è probabilmente la verdura che accumula più nitrati. Uno studio condotto su volontari sani ha dimostrato una riduzione della pressione diastolica dopo l'assunzione di nitrato di sodio (0,1 mmol/kg/peso corporeo al giorno) indicando il succo di barbabietola rossa come possibile fonte (7,8). Le betalaine presenti nella barbabietola rossa combattono efficacemente lo stress ossidativo, riducono il colesterolo LDL, prevengono danni al DNA, inibiscono la proliferazione cellulare e l'angiogenesi e inducono l'apoptosi (7,9,10) (Figura 2). Di particolare interesse sono alcuni studi osservazionali che hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dei nutraceutici il cui componente principale era la barbabietola rossa nel ridurre la PA in pazienti a basso rischio cardiovascolare, dimostrando che diverse dosi di succo di barbabietola rossa riducono sia la pressione sistolica di 4 mmHg in media (11-13) che la pressione diastolica, evento probabilmente dovuto all'aumento delle concentrazioni plasmatiche di nitrati e nitriti (14,15). In particolare, Kapil e colleghi hanno riscontrato una riduzione di PA significativa nei pazienti con ipertensione sottoposti a trattamento farmacologico dopo un'integrazione di quattro settimane con succo di barbabietola rossa: l'entità della riduzione della PA era equivalente a quella che si sarebbe ottenuta dopo il trattamento con un farmaco antipertensivo (13). Secondo gli autori, partendo da una PA

basale elevata, l'integrazione con il nutraceutico potrebbe avere maggiori effetti positivi sulla stabilizzazione dei valori pressori. Anche Bahadoran e colleghi hanno confermato che i pazienti con valori elevati di pressione sistolica riportano una diminuzione più significativa della stessa dopo l'integrazione con il nutraceutico a base di barbabietola rossa (16).

Conclusioni

L'impiego di nutraceutici con azione antipertensiva può essere considerato, unitamente ad una dieta equilibrata ed all'adozione di uno stile di vita salutare, parte integrante di una strategia di prevenzione degli eventi cardiovascolari in soggetti con valori pressori nel range normale-elevato, allo scopo di prevenire il danno d'organo, che potrebbe contribuire ad aumentare il rischio cardiovascolare e a rendere più problematico il controllo pressorio nel corso del tempo. Il loro utilizzo può essere suggerito anche come valido adiuvante al trattamento farmacologico nei pazienti ipertesi, specie in presenza di effetti collaterali non tollerati nei confronti delle varie classi di farmaci antipertensivi. Tra i vari nutraceutici, il succo di barbabietola rossa sembra essere uno dei candidati con maggiore provata efficacia. L'uso dei nutraceutici è da considerarsi complementare ai cambiamenti dello stile di vita che si sono dimostrati in grado di ridurre i valori pressori e la cui importanza è stata ribadita dalle Linee Guida ESC/ESH del 2018. In particolare, lo studio di Landolfo e colleghi ha importanti implicazioni nella gestione delle condizioni di rischio cardiovascolare, poiché si concentra su un gruppo di pazienti che, pur non essendo tradizionalmente considerati a rischio elevato per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, potrebbero comunque trarre beneficio dall'adozione di uno stile di vita salutare. L'approccio combinato di consigli sullo stile di vita e dell'uso di un integratore alimentare nutraceutico a base di barbabietola rossa come componente principale offre una prospettiva completa sull'ottimizzazione della salute cardiovascolare. Inoltre, l'uso di un nutraceutico a base di barbabietola rossa aggiunge un'interessante dimensione al trattamento. Complessivamente, questo studio clinico fornisce un contributo significativo alla comprensione di strategie per gestire la PA e ridurre il rischio cardiovascolare, specialmente nei pazienti con PA normale-elevata e basso-moderato rischio cardiovascolare. I dati ottenuti da questo lavoro, sebbene clinicamente non trascurabili, sono preliminari e richiedono ulteriori conferme e approfondimenti. In generale, sono necessari ulteriori studi finalizzati a stabilire la sicurezza a lungo termine dei nutraceutici descritti ed a valutare quali tra questi presentino il più favorevole rapporto costo-efficacia, in modo tale da consentirne un potenziale uso ad ampio spettro nella popolazione.

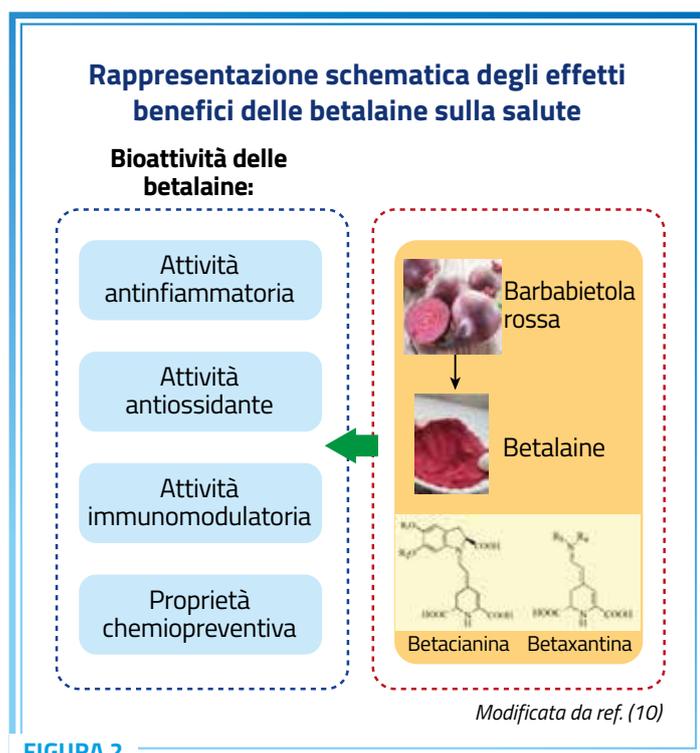


FIGURA 2

Bibliografia

1. Cicero AFG, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Is it Possible to Significantly Modify Blood Pressure with a Combined Nutraceutical on Top of a Healthy Diet? The Results of a Pilot Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:401–5.
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. *J Hypertens* 2018;36:1953–2041.
3. Bhagavathula AS, Shah SM, Suliman A, Oulhaj A, Aburawi EH. Hypertension Control and Guideline-Recommended Target Blood Pressure Goal Achievement at an Early Stage of Hypertension in the UAE. *J Clin Med* 2021;11.
4. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230–45.
5. Gupta DK, Lewis CE, Varady KA, Su YR, Madhur MS, Lackland DT, et al. Effect of Dietary Sodium on Blood Pressure: A Crossover Trial. *JAMA* 2023;330:2258–66.
6. Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, Burnier M, Cicero AFG, Clement D, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens* 2020;May;38(5):799–812.
7. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AFG. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med* 2015;47:447–56.
8. Larsen FJ, Ekblom B, Sahlin K, Lundberg JO, Weitzberg E. Effects of dietary nitrate on blood pressure in healthy volunteers. *N Engl J Med* 2006;355:2792–3.
9. Punia Bangar S, Sharma N, Sanwal N, Lorenzo JM, Sahu JK. Bioactive potential of beetroot (*Beta vulgaris*). *Food Res Int* 2022;158:111556.
10. Fu Y, Shi J, Xie S-Y, Zhang T-Y, Soladoye OP, Aluko RE. Red Beetroot Betalains: Perspectives on Extraction, Processing, and Potential Health Benefits. *J Agric Food Chem* 2020;68:11595–611.
11. Webb AJ, Patel N, Loukogeorgakis S, Okorie M, Aboud Z, Misra S, et al. Acute blood pressure lowering, vasoprotective, and antiplatelet properties of dietary nitrate via bioconversion to nitrite. *Hypertension* 2008;51:784–90.
12. Coles LT, Clifton PM. Effect of beetroot juice on lowering blood pressure in free-living, disease-free adults: a randomized, placebo-controlled trial. *Nutr J* 2012;11:106.
13. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, Caulfield MJ, Ahluwalia A. Dietary nitrate provides sustained blood pressure lowering in hypertensive patients: a randomized, phase 2, double-blind, placebo-controlled study. *Hypertension* 2015;65:320–7.
14. Hobbs DA, Goulding MG, Nguyen A, Malaver T, Walker CF, George TW, et al. Acute ingestion of beetroot bread increases endothelium-independent vasodilation and lowers diastolic blood pressure in healthy men: a randomized controlled trial. *J Nutr* 2013;143:1399–405.
15. Hobbs DA, Kaffa N, George TW, Methven L, Lovegrove JA. Blood pressure-lowering effects of beetroot juice and novel beetroot-enriched bread products in normotensive male subjects. *Br J Nutr* 2012;108:2066–74.
16. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kabir A, Azizi F, Ghasemi A. The Nitrate-Independent Blood Pressure-Lowering Effect of Beetroot Juice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr* 2017;8:830–8.

Metodi di misurazione della pressione arteriosa: focus sugli approcci *out-of-office*

Fabio Lucio Albini

Responsabile scientifico della "Accademia di alta formazione clinica per medici del territorio"
Specialista in Cardiologia e Medicina interna

L'ipertensione arteriosa può causare gravi danni agli organi-bersaglio e aumenta il rischio di eventi cardiovascolari. L'Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio è impegnata a fornire ai giovani Medici di Medicina Generale competenze avanzate nella gestione dell'ipertensione. La personalizzazione dei trattamenti farmacologici è fondamentale e il monitoraggio regolare della pressione arteriosa, sia in ambiente clinico che a domicilio, è essenziale per garantire un controllo pressorio adeguato e ridurre il rischio degli outcomes cardiovascolari. Gli automisuratori elettronici di nuova generazione sono strumenti indispensabili che consentono una misurazione precisa della pressione e il rilevamento di alcune aritmie cardiache, migliorando così la gestione clinica del paziente e la prevenzione delle complicanze legate all'ipertensione.

Introduzione

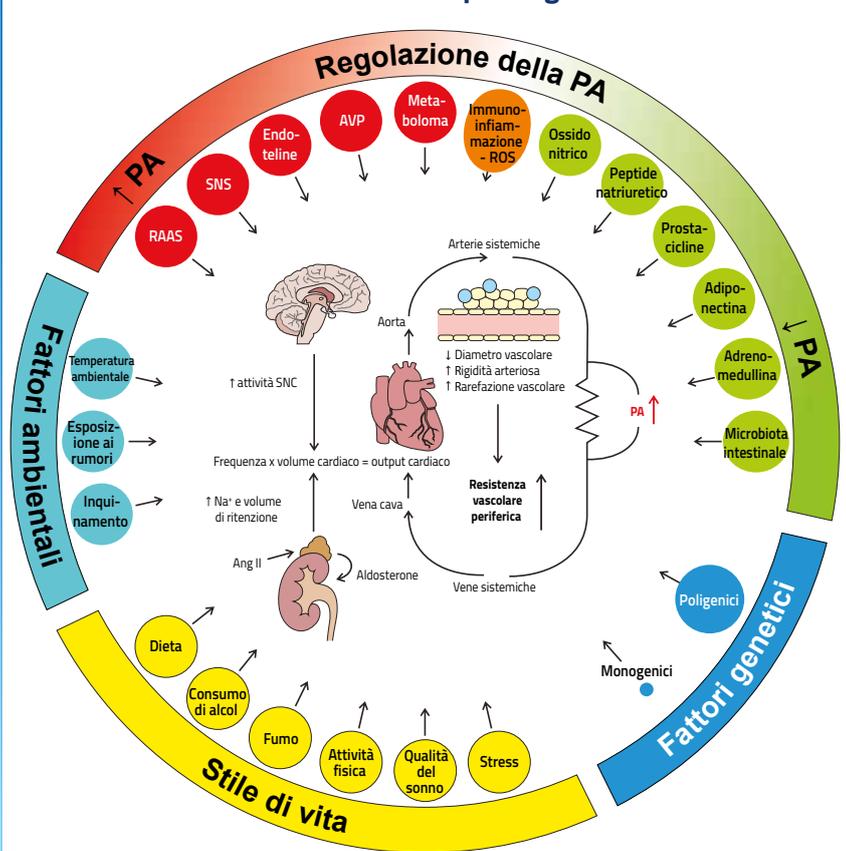
Nell'ambito dell'esperienza formativa denominata "Accademia di Alta Formazione Clinica per Medici del Territorio", avviata in Lombardia ad inizio 2021 con l'obiettivo di favorire l'acquisizione di competenze cliniche di alto livello per i giovani Medici di Medicina Generale (MMG), è stata tenuta la prima lezione del 2024 focalizzata sul tema "Ipertensione Arteriosa: le novità delle Linee Guida ESH 2023". L'approccio dell'Accademia alla gestione dell'ipertensione sul territorio si snoda dalla identificazione precoce dei pazienti ipertesi, alla valutazione del loro corretto rischio cardiovascolare, all'adozione di buoni stili di vita, fino alla implementazione di un trattamento farmacologico personalizzato, che consideri anche il controllo delle condizioni cardio-nefro-metaboliche associate; per estendersi infine a un indispensabile *follow-up* a lungo termine, con periodiche determinazioni dei target metabolici raggiunti (LDL e Hb-Glicata) e dei target pressori sia ambulatoriali (Pressione Office-OBP) che domiciliari (Pressione Home-HBPM). Questi ultimi in particolare, permessi dall'utilizzo di moderni ed accurati automisuratori elettronici, sono molto preziosi per le verifiche del buon controllo pressorio e per le eventuali calibrazioni terapeutiche necessarie per esempio

nei cambiamenti stagionali o nei soggiorni montani. Il progresso tecnologico ha reso oggi disponibili anche dispositivi automatici che consentono, in aggiunta alla misurazione della pressione arteriosa (PA), la determinazione della eventuale presenza di fibrillazione atriale (FA), una pericolosa aritmia spesso associata all'ipertensione, particolarmente negli anziani: questo grazie alla presenza nello stesso device pressorio di due piccoli elettrodi metallici per la registrazione di un elettrocardiogramma (ECG) a singola derivazione, e di un algoritmo che individua la presenza di FA.

Fisiopatologia dell'ipertensione

L'ipertensione, presente in circa 1/3 degli adulti tra i 30 e i 79 anni, ha una prevalenza leggermente maggiore nei maschi. Si divide principalmente in due categorie: la forma primaria, precedentemente nota come "essenziale", e le forme secondarie, causate da specifiche patologie e riguardanti solo una minore quota di pazienti ipertesi. La fisiopatologia dell'ipertensione spesso coinvolge un disequilibrio tra diversi meccanismi fisiologici, che può risultare in un aumento persistente della PA, con conseguente rischio di danni agli organi bersaglio (HMOD) come il cuore, i reni,

Meccanismi coinvolti nella regolazione della PA e nella sua fisiopatologia



RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterone; SNS, sistema nervoso simpatico; AVP, arginina-vasopressina; ROS, specie reattive dell'ossigeno; Ang II, Angiotensina II.

Modificata da ref. (1)

FIGURA 1

il cervello e i vasi sanguigni (Figura 1) (1). In particolare, l'ipertensione primaria è il risultato di una complessa interazione tra diversi elementi, tra cui *background* genetico, fattori ambientali e invecchiamento, come sostenuto dalla "teoria del mosaico" (1). Proprio per questo farmaci antipertensivi con differenti meccanismi d'azione possono ridurre più efficacemente la PA e le terapie di associazione emergono come un approccio importante nella gestione dell'ipertensione: massimizzare l'efficacia del trattamento, riducendo sia gli effetti collaterali, che danni d'organo ed outcome.

Le forme di ipertensione secondaria, invece, si sospettano in caso di assenza di familiarità, evoluzione rapida dei sintomi e dei danni d'organo (HMOD) (1).

L'ipertensione viene classificata in base ai valori pressori, come riportato in Tabella 1. In aggiunta ai gradi di ipertensione basati sulla PA, è raccomandato distinguere gli stadi 1, 2 e 3:

- **Stadio 1:** ipertensione non complicata, in assenza di HMOD, diabete, patologie cardiovascolari e con GFR > 60 ml/min (cioè MRC < III stadio);
 - **Stadio 2:** presenza di danno d'organo, diabete o GFR fra 30 e 60 ml/min (MRC III stadio);
 - **Stadio 3:** presenza di patologia cardiovascolare o GFR < 30 ml/min (MRC IV-V stadio).
- Mentre la PA sistolica aumenta con l'età, la diastolica può diminuire leggermente dopo i

Classificazione della PA "Office" (misurata in studio) e definizione dei gradi di ipertensione

Categoria	Sistolica (mmHg)	Diastolica (mmHg)
Ottimale	< 120	< 80
Normale	120-129	80-84
Normale-alta	130-139	85-89
Iipertensione Grado 1	140-159	90-99
Iipertensione Grado 2	160-179	100-109
Iipertensione Grado 3	≥ 180	≥ 110
Iipertensione sistolica isolata	≥ 140	< 90
Iipertensione diastolica isolata	< 140	≥ 90

Modificata da ref. (1)

TABELLA 1

60 anni, causando un aumento della pressione differenziale. La PA sistolica diventa un predittore sicuramente più efficace di eventi cardiovascolari dopo tale età, mentre, nei giovani adulti, un aumento di entrambe le componenti pressorie comporta incremento del rischio cardiovascolare. Nell'età anziana, invece, un'elevata pressione differenziale indica una maggiore rigidità arteriosa e incremento degli outcomes CV.

Misurazione della PA e approccio *out-of-office*

La misurazione della PA nei soggetti con più di 40 anni dovrebbe avvenire principalmente nell'ambulatorio (PA Office) del MMG durante le visite mediche occasionali e in quelle periodiche programmate, almeno annualmente.

Per individui più a rischio (e.g. pazienti sovrappeso/obesi, in peri-menopausa, con storia di ipertensione gestazionale e familiarità diretta per ipertensione) sono importanti misurazioni Office anche più frequenti. Per misurare con precisione la PA è preferibile l'uso di accurati dispositivi automatici oscillometrici con taglie del bracciale di dimensioni adeguate, adatti sia per l'ambiente medico che domestico. In seconda scelta, ma ad uso soltanto medico, può essere utilizzato il metodo auscultatorio (fonendoscopio), mediante l'uso di

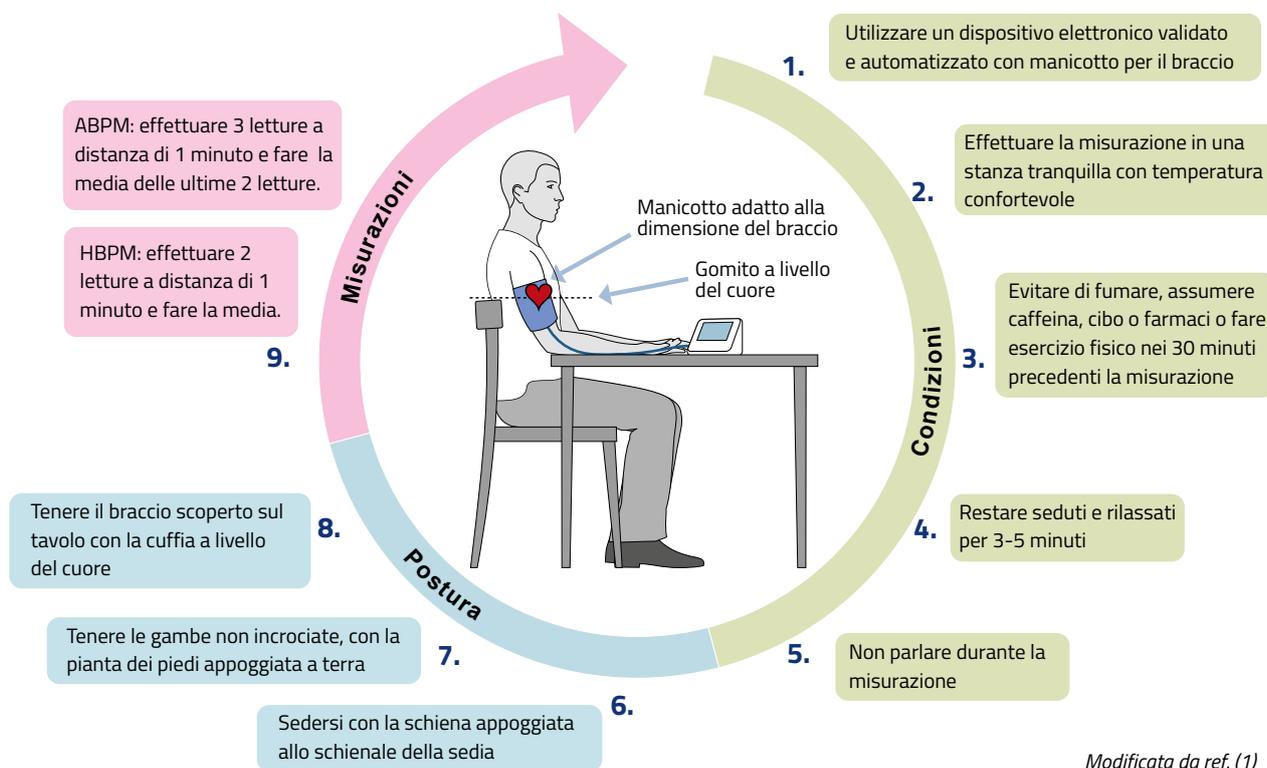
Il dispositivo Omron BP785N™ (Omron Electronics S.p.A., Milano, Italia) ha dimostrato un'accuratezza diagnostica molto elevata in uno studio condotto su una coorte di pazienti anziani sottoposti simultaneamente a registrazione ECG e a misurazione della PA, con rilevamento di una possibile FA (4).

uno sfigmomanometro a colonna digitale. Tuttavia, questo metodo richiede una formazione adeguata dell'operatore per ridurre al minimo gli errori.

A causa della variabilità continua della PA, è di grande aiuto anche un monitoraggio *out-of-office*, soprattutto mediante l'automisurazione della PA in ambiente domiciliare (*Home Blood Pressure Monitoring*, HBPM) o in casi selezionati della pressione deambulatoria nelle 24h (*Ambulatory Blood Pressure Monitoring*, ABPM), che fornisce una panoramica più completa del profilo pressorio diurno e notturno del paziente (Figura 2) (1,2). Le linee guida ESH del 2023 forniscono indicazioni dettagliate sull'uso clinico dell'HBPM e dell'ABPM (1,3).

Esistono diversi dispositivi utili per misurare la PA, di di-

Raccomandazioni per le misurazioni della PA in studio e a casa



Modificata da ref. (1)

FIGURA 2

mensioni contenute, che, interfacciandosi con una app dedicata, sono programmati per effettuare tre misurazioni pressorie in sequenza per poi fornire un valore pressorio medio delle ultime due. La ripetizione delle tre misurazioni permette di avere una valutazione maggiormente affidabile nel paziente iperteso, consentendo anche una migliore stima della PA nei pazienti con battito cardiaco irregolare. Ad esempio, il dispositivo Omron BP785N™ (Omron Electronics S.p.A., Milano, Italia) ha dimostrato un'accuratezza diagnostica molto elevata in uno studio condotto su una coorte di pazienti anziani sottoposti simultaneamente a registrazione ECG e a misurazione della PA con il dispositivo automatico provvisto di un algoritmo per la rilevazione di una possibile fibrillazione atriale (4). Inoltre, uno studio di confronto condotto su pazienti ipertesi sottoposti a misurazione della PA con due diversi dispositivi automatici ha dimostrato che l'Omron M6™ (Omron Electronics S.p.A.) è maggiormente sensibile nell'identificare la fibrillazione atriale (5). Un altro strumento semiautomatico utile è il NightView™ (Omron Electronics S.p.A.), molto adatto per la misurazione della PA sia diurna che soprattutto notturna (6). Durante le ore notturne, è comune osservare una diminuzione della PA rispetto alle ore diurne. Tuttavia, se tale diminuzione non si verifica o addirittura si verifica un aumento della PA, questo potrebbe essere indicativo di ipertensione notturna, condizione frequentemente associata a maggior sviluppo di outcomes CV (i.e. in gravidanza o in nefropatie). In fine, l'Omron Complete™ (Omron Electronics S.p.A.) consente la misurazione sia della PA che la registrazione di un tracciato ECG della durata di 30 secondi, coniugando le esigenze di una misurazione pressoria accurata con l'opportunità di uno screening sicuro per identificare le fibrillazioni atriali.

Criticità nella gestione del paziente iperteso

Le criticità nell'ambito della gestione dell'ipertensione, sia dal punto di vista del MMG che da quello del paziente, sono diverse. Per quanto riguarda il medico territoriale, uno degli aspetti critici principali è rappresentato dall'inerzia terapeutica, ovvero la tendenza a non modificare la terapia quando risulta inefficace nel controllare la PA del paziente. Questo può derivare dalla mancata misurazione della PA in studio o dalla propensione a basare la terapia solo su valori sporadici ottenuti in ambulatorio, trascurando la rilevanza dei valori ottenuti al di fuori dell'ambiente clinico. Inoltre, spesso il medico non sollecita sufficientemente il paziente affinché torni a controllare la propria PA dopo aver riscontrato valori elevati. Dall'altro lato, nel paziente iperteso si riscontrano diversi punti critici, tra cui la mancanza di partecipazione alle visite periodiche di controllo, la scarsa regolarità nelle

misurazioni domiciliari della PA, l'utilizzo di dispositivi domestici non calibrati e la propensione a interpretare autonomamente i risultati o a variare la terapia senza consultare il medico. Tuttavia, è possibile superare queste criticità attraverso un'adeguata educazione e il coinvolgimento attivo del paziente nella gestione della sua PA. La HBPM condivisa tra paziente e medico può svolgere un ruolo fondamentale in questo processo, permettendo al medico di intervenire in modo tempestivo, riducendo l'inerzia terapeutica e consentendo periodiche titolazioni dei farmaci per migliorare il controllo della PA. Questo favorisce inoltre la responsabilizzazione del paziente, aumentando la sua aderenza alle terapie e il suo coinvolgimento attivo nel processo di cura. In quest'ottica, HBPM e ABPM sono strumenti utili per controllare la PA in maniera ottimale, ma è necessario che sia il medico a dettare quali utilizzare e quando farlo. È stato riscontrato infatti che la titolazione sistematica dei farmaci, l'educazione o la consulenza sullo stile di vita consentono una riduzione clinicamente significativa della PA che perdura per almeno 12 mesi (7). I valori delle misurazioni possono essere registrati su piattaforme online specifiche (come il sito www.misuriamo.it, progettato dal Dott. Albini e dal Prof. Parati sotto l'egida della Società Italiana per l'Iper-tensione Arteriosa, SIIA), attraverso smartphone con app dedicate (come quella ideata da Omron Electronics S.p.A. e associata ai dispositivi di misurazione della PA), oppure utilizzando moduli cartacei forniti ai pazienti, come quelli elaborati dalla SIIA. Negli ABPM 24h bisogna, infine, assicurarsi che il paziente tenga traccia delle sue attività, degli eventi stressanti e dei periodi di sonno (8).

Conclusioni

Affrontare le criticità legate alla gestione dell'ipertensione richiede un impegno sia da parte del medico che del paziente. Attraverso interventi educativi mirati, una migliore comunicazione tra medico e paziente e una maggiore consapevolezza da parte del paziente, è possibile migliorare il controllo dell'ipertensione e ridurre il rischio di sviluppare HMOD ed outcomes cardiovascolari. Sfide come la mancanza di partecipazione alle visite di controllo e la scarsa regolarità nelle misurazioni domiciliari richiedono un approccio integrato che utilizzi intelligentemente strumenti adibiti alla HBPM e ABPM per ottimizzare la gestione dell'ipertensione. Le misurazioni della PA *out-of-office*, mediante questi metodi, sono di grande aiuto in quest'ottica poiché forniscono una visione più completa del profilo pressorio del paziente. Tutto ciò, insieme alla indispensabile educazione del paziente può contribuire significativamente al controllo della PA nei pazienti ipertesi ed alla loro protezione cardiovascolare nel tempo.

Bibliografia

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
2. Lombardi C, Pengo MF, Parati G. Systemic hypertension in obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2018 Dec;10(Suppl 34):S4231–43.
3. Albin F., Parati G. 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). In 2016. p. 517–20.
4. Balanis T, Sanner B. Detection of Atrial Fibrillation Using a Home Blood Pressure Monitor. *Vasc Health Risk Manag*. 2021;17:407–14.
5. Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M, Lombardo M, Pelliccia F, Righi D, et al. Comparison of Microlife BP A200 Plus and Omron M6 Blood Pressure Monitors to Detect Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Adv Ther*. 2012 Jan 21;29(1):64–70.
6. Cappuccio FP. The Role of Nocturnal Blood Pressure and Sleep Quality in Hypertension Management. *Eur Cardiol*. 2020 Feb;15:e60.
7. Tucker KL, Sheppard JP, Stevens R, Bosworth HB, Bove A, Bray EP, et al. Self-monitoring of blood pressure in hypertension: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2017 Sep;14(9):e1002389.
8. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens*. 2021 Jul 1;39(7):1293–302.

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

Momenti di intervento e corretta gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare: l'importanza dell'associazione statina ad alta intensità ed ezetimibe come prima linea di trattamento

Beatrice Dal Pino, Francesco Sbrana

*Unità di Lipoferesi, Centro per la Diagnosi e il Trattamento di Dislipidemie Ereditarie,
Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa*

Nonostante la diminuzione dell'incidenza delle coronaropatie, le malattie cardiovascolari (CV) restano la principale causa di mortalità. Le linee guida raccomandano obiettivi terapeutici ambiziosi per ridurre il rischio CV, ma l'aderenza del paziente alla terapia rappresenta una sfida.

L'uso di combinazioni fisse di farmaci ipolipemizzanti emerge come una strategia promettente per semplificare la terapia, migliorare l'aderenza e massimizzare l'efficacia preventiva.

Introduzione

Malgrado la riduzione dell'incidenza e prevalenza delle coronaropatie negli ultimi 30 anni in tutti i paesi industrializzati dell'occidente, la patologia cardiovascolare rimane la causa principale di mortalità e di invalidità. Il progressivo invecchiamento della popolazione, il costante aumento del diabete e di alcuni fattori di rischio quali l'obesità e l'ipertensione arteriosa, aumenteranno ulteriormente l'incidenza, la prevalenza e il carico assistenziale ed economico legato alla patologia cardiovascolare, non solo nei paesi industrializzati ma anche nei paesi in via di sviluppo.

In Italia le malattie dell'apparato cardiovascolare sono la prima causa di morte nel complesso della popolazione e tra gli anziani, e la seconda tra gli adulti, subito dopo i tumori (1). L'importanza della prevenzione cardiovascolare (CV) rimane indiscussa e deve essere promossa a diversi livelli,

sia nella popolazione generale, attraverso la promozione di comportamenti e stili di vita sani sia a livello individuale soprattutto nei soggetti a medio ed alto rischio agendo sui fattori di rischio cardiovascolare, tra i quali i livelli lipidici, la pressione arteriosa e il diabete. Le nuove linee guida confermano che l'approccio al paziente parte dalla stratificazione in classi di rischio, a ciascuna delle quali viene assegnato un obiettivo terapeutico in termini di livelli di colesterolo LDL (C-LDL) secondo cui più basso è il livello di C-LDL, migliore è la prevenzione CV. In linea generale, i soggetti ad alto rischio dovrebbero essere identificati e gestiti prontamente. Le raccomandazioni indicano, per i pazienti a rischio molto alto (sia in prevenzione primaria che in quella secondaria), l'obiettivo di C-LDL <55 mg/dL (<1,4 mmol/L) e almeno il 50% di riduzione dei livelli basali. Nei pazienti ad alto rischio, l'obiettivo di C-LDL è <70 mg/dL (o <1,8 mmol/L) e al-

meno il 50% di riduzione dai livelli basali (Figura 1) (2, 3). La correlazione tra i livelli del colesterolo plasmatico e il rischio cardiovascolare è definita da una serie ormai ricca di studi osservazionali prospettici, condotti in varie aree del mondo; il nesso causale (e non semplicemente di associazione) tra questi due parametri è confermato dai risultati dei numerosi studi di intervento, randomizzati e controllati, che hanno documentato come la riduzione della colesterolemia stessa, ottenuta mediante interventi di varia natura (soprattutto di natura farmacologica), induca una proporzionale riduzione del rischio cardiovascolare e soprattutto coronarico. Questo complesso di evidenze, che si è andato accumulando nella letteratura scientifica, è stato integrato da una crescente attenzione alla caratterizzazione del paziente candidato all'intervento ipocolesterolemizzante, essenzialmente basata sulla stima del suo rischio cardiovascolare globale, e dalla definizione dell'ampiezza del calo dell'LDL o del valore obiettivo (target) da perseguire, mediante l'intervento terapeutico (3).

Un'efficace terapia farmacologica ipolipemizzante, quando

L'avvento delle statine ha rivoluzionato la terapia farmacologica delle dislipidemie: numerosi trial clinici in prevenzione primaria e secondaria, nel soggetto ad alto rischio, hanno documentato efficacia e sicurezza di questa classe di farmaci (4-6).

la correzione degli stili di vita non risulti sufficiente, può prevenire lo sviluppo di coronaropatia e ridurre significativamente l'incidenza di eventi coronarici e cerebrovascolari. L'avvento delle statine ha rivoluzionato la terapia farmacologica delle dislipidemie: numerosi trial clinici in prevenzione primaria e secondaria, nel soggetto ad alto rischio, nel paziente anziano, nel diabetico, nell'iperteso e nelle sindromi coronariche acute hanno documentato efficacia e sicurezza di questa classe farmacologica (4-6).

Ad oggi è possibile eseguire una gestione personalizzata del rischio cardiovascolare con idonei calcolatori. Ad esempio, il sito U-Prevent rappresenta un supporto alle decisioni cliniche certificato, attraverso l'inserimento dei dati clinici del

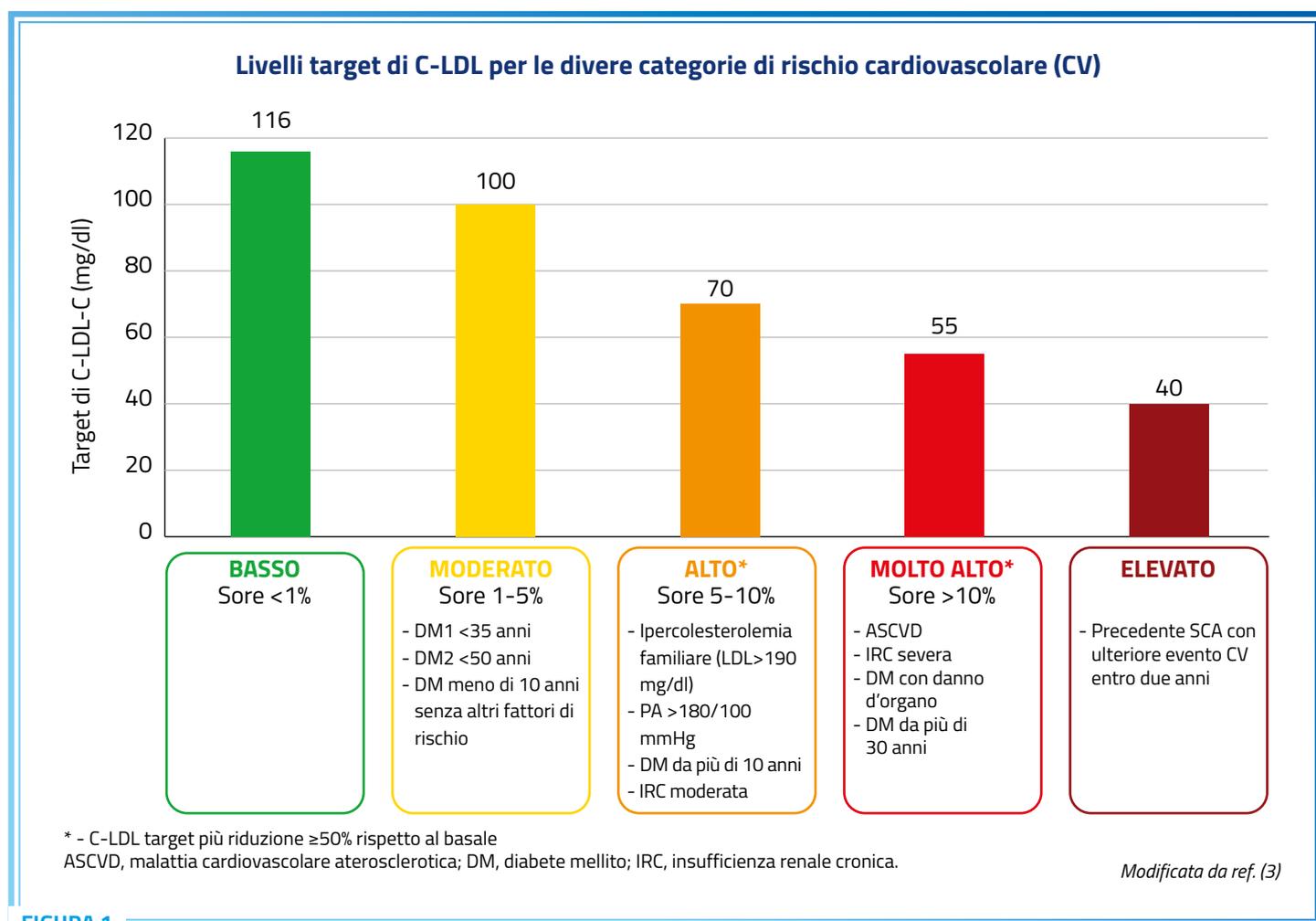


FIGURA 1

paziente e dell'area geografia, per determinare un profilo di rischio individuale di sviluppare la malattia cardiovascolare e valutare le modifiche del rischio cardiovascolare ottenute con l'intervento terapeutico (7) (Figura 2).

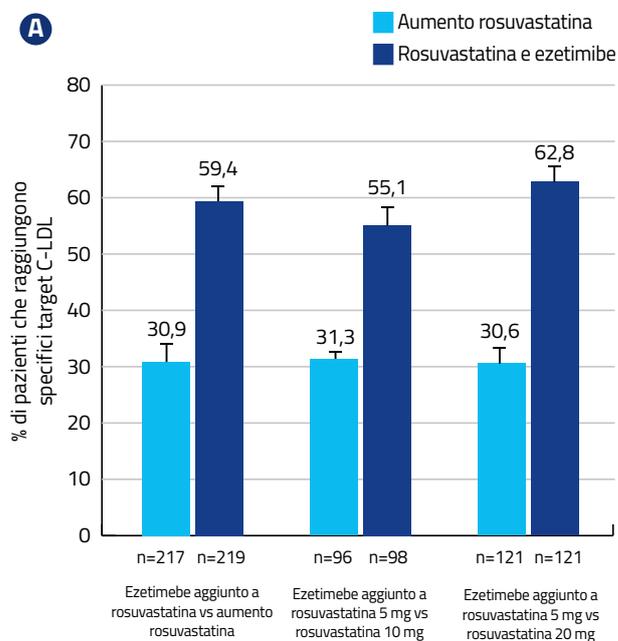
Le Linee Guida

Le linee guida per la gestione della colesterolemia che si sono succedute negli ultimi vent'anni, hanno sottolineato come l'elemento che più si è modificato è l'obiettivo terapeutico degli interventi di controllo della colesterolemia. A partire dall'ormai storico documento denominato ATP-III, che nel 2001 suggeriva di portare la colesterolemia LDL dei soggetti in prevenzione secondaria, o portatori di "equivalenti coronarici" (arteriopatia obliterante degli arti inferiori, aneurisma dell'aorta addominale, malattia carotidea sintomatica), a un valore inferiore a 100 mg/dl, i documenti successivi, sia negli Stati Uniti sia in Europa, hanno indicato valori target progressivamente decrescenti. Nei soggetti con eventi recidivanti nonostante l'istituzione di un'efficace terapia ipocolesterolemizzante, l'obiettivo terapeutico per la colesterolemia LDL è ulteriormente ridotto a 40 mg/dl, quindi risulta ampliato il numero dei pazienti candidati a interventi più aggressivi su questo parametro, e la necessità di utilizzare più ampiamente farmaci a elevata efficacia (3).

Ruolo fondamentale è giocato anche dalla tempestività dell'inizio del trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che l'adozione di una terapia ipolipemizzante intensiva entro 10 giorni da un episodio di SCA riduca il rischio in misura maggiore rispetto a regimi non intensivi. È raccomandabile iniziare sin dalla dimissione un trattamento con statina ad elevata intensità ed ezetimibe, in associazioni precostituite (8). La terapia ipolipemizzante deve continuare indefinitamente dopo la dimissione, avendo cura di verificare il raggiungimento e il mantenimento del target lipidico raccomandato nel tempo (C-LDL ridotto del 50% e <55mg/dl). Un primo controllo del C-LDL potrà essere effettuato dopo 4 settimane dalla dimissione, oppure secondo quanto previsto nei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali vigenti presso la singola struttura. Successivi controlli dovranno essere definiti in rapporto alle esigenze cliniche. In occasione di ogni controllo dovrà essere verificata l'aderenza del paziente alle prescrizioni e l'eventuale comparsa di effetti collaterali o reazioni avverse correlabili alla terapia ipolipemizzante.

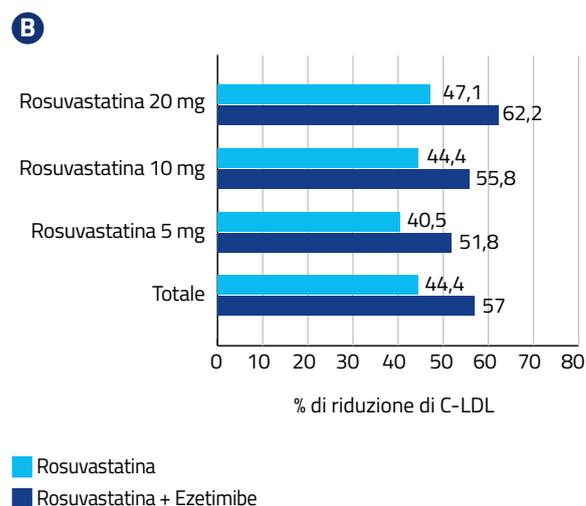
A tal proposito, risulta importante non soltanto raggiungere i target terapeutici definiti a seconda dei profili di rischio e del grado di prevenzione, ma attuare un regime terapeutico il più intensivo possibile in modo tempestivo. Malgrado ciò numerosi pazienti in trattamento con questi farmaci non raggiungono di fatto il target terapeutico individuato dalle varie linee guida.

Percentuale di pazienti che raggiungono il target di C-LDL e percentuale di riduzione del C-LDL con la terapia di combinazione rosuvastatina ed ezetimibe



Efficacia (numero dei pazienti che raggiungono il target) con l'aggiunta di ezetimibe in pazienti in trattamento con rosuvastatina confrontata con l'aumento della dose di rosuvastatina in pazienti con ipercolesterolemia (dati dall'ACTE Study).

Modificata da ref. (23)



Riduzione del C-LDL con l'aggiunta di ezetimibe alla terapia con rosuvastatina rispetto a rosuvastatina in monoterapia in pazienti con ipercolesterolemia (dati dall'I-ROSETTE Trial).

Modificata da ref. (24)

FIGURA 2

Tuttavia, nonostante le raccomandazioni delle linee guida, i dati di "real world" continuano a porre in evidenza le difficoltà a raggiungere i target indicati (9). A tal proposito, lo studio SANTORINI è uno studio multinazionale, prospettico, osservazionale, che fino ad oggi ha arruolato più di 9.500 pazienti da più di 800 centri in 14 Paesi in tutta Europa. I primi risultati mostrano che, al basale, il 18,6% dei pazienti a rischio cardiovascolare alto e molto alto non riceveva alcuna terapia ipolipemizzante (LLT). La maggior parte dei pazienti (54,1%) ha ricevuto LLT in monoterapia, e le terapie di associazione sono state utilizzate solo nel 27,3% dei pazienti. Esso dimostra e conferma la necessità di rivalutare e ripensare gli approcci per gestire i livelli di colesterolo nei pazienti ad alto e altissimo rischio di malattie cardiovascolari, assicurando in particolare che questi pazienti ricevano le terapie ipolipemizzanti più appropriate per tipo e dosaggio (10).

L'analisi dei dati dello studio START (in inglese *Stable Coronary Artery Diseases Registry*) mostra un raggiungimento subottimale dei valori target di C-LDL nei pazienti a rischio cardiovascolare molto alto: valori di C-LDL <70 mg/dl sono ottenuti solo nel 58,1% dei pazienti, mentre solo il 3,2% raggiunge concentrazioni sieriche <55 mg/dl (11). Questo risultato sembra essere correlato anche ai potenziali eventi avversi legati alle statine (mialgie, dolori articolari, astenia, ecc.) che possono manifestarsi in 50-100 casi ogni 10.000 pazienti trattati per 5 anni. Ne consegue un sottoutilizzo dei farmaci ipolipemizzanti in pazienti ad alto rischio, con gravi ripercussioni sulla sopravvivenza e la qualità di vita degli stessi (12).

Le cause di questo gap tra target previsto dalle linee guida e target concretamente raggiunto nel "mondo reale" derivano probabilmente da numerosi fattori, quali ad esempio una terapia incongrua per dosaggio e continuità di somministrazione, una spesso ingiustificata paura di effetti collaterali, una inadeguata compliance da parte dei pazienti, ma anche dall'obiettiva difficoltà nel riuscire ad abbassare il colesterolo totale e LDL ai livelli consigliati dalle linee guida.

La terapia farmacologica delle dislipidemie

Le statine esercitano il loro effetto principale con la riduzione dei livelli di colesterolo LDL, inibendo competitivamente la HMG-CoA riduttasi e, di conseguenza, la sintesi endogena di colesterolo a livello epatico. La ridotta disponibilità di colesterolo cellulare determina un aumento dell'espressione sulla superficie degli epatociti del gene del recettore per le LDL che porta ad una aumentata rimozione delle LDL circolanti, riducendo così i livelli plasmatici del C-LDL.

La monoterapia con le statine è in genere ben tollerata, anche se con una frequenza non trascurabile si assiste alla comparsa di eventi avversi, i più importanti dei quali sono

L'aggiunta di ezetimibe a una statina induce un calo aggiuntivo della colesterolemia dell'ordine del 18-20%, con un effetto complessivo sulla colesterolemia LDL pari a quello ottenibile se il dosaggio della statina venisse aumentato di otto volte (15).

la miopatia e un aumento asintomatico delle transaminasi epatiche, nonché possibili interazioni con altri farmaci.

La rosuvastatina sembrerebbe rispondere positivamente alla maggior parte di questi requisiti, per la sua efficacia nel correggere simultaneamente le diverse alterazioni del profilo lipidico, per la sua efficacia di riduzione del C-LDL anche alle dosi più basse e quindi senza necessità di ulteriori adeguamenti, per i minimi rischi di interferenza con altri farmaci abitualmente utilizzati in associazione alle statine. Si tratta, in effetti, della molecola più efficace nel ridurre la colesterolemia tra le statine attualmente disponibili in Europa (13).

La dose giornaliera varia da 5 a 40 mg. Dopo somministrazione per via orale la rosuvastatina viene ben assorbita dal tratto gastroenterico e la concentrazione plasmatica di picco viene raggiunta entro circa 5 ore dalla assunzione. La molecola è idrosolubile e presenta una biodisponibilità assoluta pari a circa il 20%. L'eliminazione avviene in forma immodificata nelle feci (90% circa), mentre la parte rimanente viene escreta nelle urine. L'emivita del farmaco è di circa 19 ore (14) consentendo l'eventuale assunzione ad inizio giornata.

Tuttavia, recenti evidenze, al fine di migliorare l'aderenza terapeutica grazie ad una riduzione degli effetti indesiderati secondari all'utilizzo di statina ad alta intensità, propongono di associare ad una statina ad intensità moderata l'ezetimibe. L'ezetimibe riduce significativamente la colesterolemia LDL anche in pazienti già in terapia con statina, essa porta ad un ulteriore e significativo beneficio clinico; inoltre, presenta altre azioni "antiaterosclerotiche" modulando il contenuto degli steroli vegetali e correggendo la disfunzione endoteliale.

Il diverso meccanismo d'azione di statine ed ezetimibe rende questi approcci terapeutici complementari nel ridurre i livelli di C-LDL e rappresenta il razionale per un loro impiego in associazione. Studi osservazionali hanno riportato che con l'uso delle statine in combinazione con ezetimibe i target terapeutici si ottengono con maggiore probabilità (rispettivamente il 21% e 58% dei pazienti raggiunge i valori raccomandati dalle ultime linee guida). Diverse evidenze hanno mostrato come, sia in termini di raggiungimento dei livelli target di C-LDL che di miglioramento di tutti i parametri lipidici considerati, sia più vantaggioso l'impiego della terapia di combinazione statina-ezetimibe, piuttosto

che raddoppiare la dose iniziale di statina. Sulla base delle evidenze accumulate, le linee guida indicano la terapia di associazione come strategia terapeutica appropriata nei pazienti a rischio alto e molto alto che non raggiungono i target con la monoterapia. **La combinazione della statina alla massima dose tollerata con l'ezetimibe viene indicata come prima opzione terapeutica, in particolare, nei pazienti a rischio molto elevato, così come quelli a rischio estremamente elevato (1 o più eventi entro 2 anni), potrebbe essere vantaggioso iniziare la terapia ipolipemizzante direttamente con la combinazione statine ed ezetimibe.** Va anche rilevato che i meccanismi d'azione complementari di rosuvastatina e di ezetimibe, attivi, la prima sulla sintesi epatica del colesterolo e il secondo sul suo assorbimento intestinale, consentono di ottenere una risposta terapeutica, nei singoli individui, molto omogenea. L'aggiunta di ezetimibe, al dosaggio standard di 10 mg/die, a una statina induce un calo aggiuntivo della colesterolemia dell'ordine del 18-20%, con un effetto complessivo sulla colesterolemia LDL pari a quello ottenibile se il dosaggio della statina venisse aumentato di otto volte, secondo la ben nota "regola del 6%", senza indurre l'aumento del rischio di effetti collaterali (15) (Figura 3). **Studi che hanno esaminato l'efficacia di rosuvastatina versus atorvastatina hanno evi-**

denziato come la rosuvastatina sia più efficace nella rapida stabilizzazione della placca e di una maggiore regressione del suo volume (16) a fronte anche di un miglior rapporto apoB/ApoA1 lipoproteina (17).

La terapia di combinazione

Le osservazioni del mondo reale, tuttavia, attestano l'ampio divario circa l'effettivo conseguimento dei target raccomandati dalle linee guida. **Nello studio osservazionale europeo DA VINCI solo il 18% dei 2.888 pazienti in prevenzione secondaria presentava un valore di C-LDL <55 mg/dl, di questi solo il 9% era in trattamento con statina a moderata/alta intensità + ezetimibe e il 45,8% era in trattamento con una statina a bassa o media intensità (18).**

Questo potrebbe essere spiegato in parte dallo scarso impiego di terapie di combinazione, in parte dalla bassa aderenza al trattamento, ascrivibile, tra i diversi fattori, alla terapia poli-farmacologica stessa che impone al paziente con multiple comorbidità l'assunzione di diversi farmaci. **La polipillola, contenente diversi agenti farmacologici mirati al controllo di uno o più fattori di rischio o di malattia, rappresenta una strategia di semplificazione della terapia che consente di favorire l'aderenza e migliorare gli outcomes clinici cardiovascolari (19).**

Una revisione sistematica della letteratura, che ha incluso nove studi clinici randomizzati, ha evidenziato che una polipillola contenente almeno un agente antipertensivo e uno ipocolesterolemizzante è associata ad un'aderenza terapeutica del 33% superiore rispetto alla terapia standard (20). Ad oggi, le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione delle dislipidemie raccomandano l'impiego di farmaci che contengono più agenti terapeutici in un'unica compressa. Il peso della polifarmacologia sull'aderenza terapeutica è confermato anche dalla dimostrazione che i pazienti in terapia ipolipemizzante che ricevono l'associazione statina + ezetimibe in un'unica pillola presentano una probabilità dell'87% più elevata di essere altamente aderenti al trattamento rispetto a quelli che assumono i due farmaci separatamente, indipendentemente da età, genere o profilo clinico, e con una riduzione degli outcomes cardiovascolari del 55% rispetto ai pazienti con bassa aderenza (21). Aggiungere ezetimibe ad una statina a dose fissa in una singola pillola aumenta l'aderenza terapeutica. La vera o presunta intolleranza

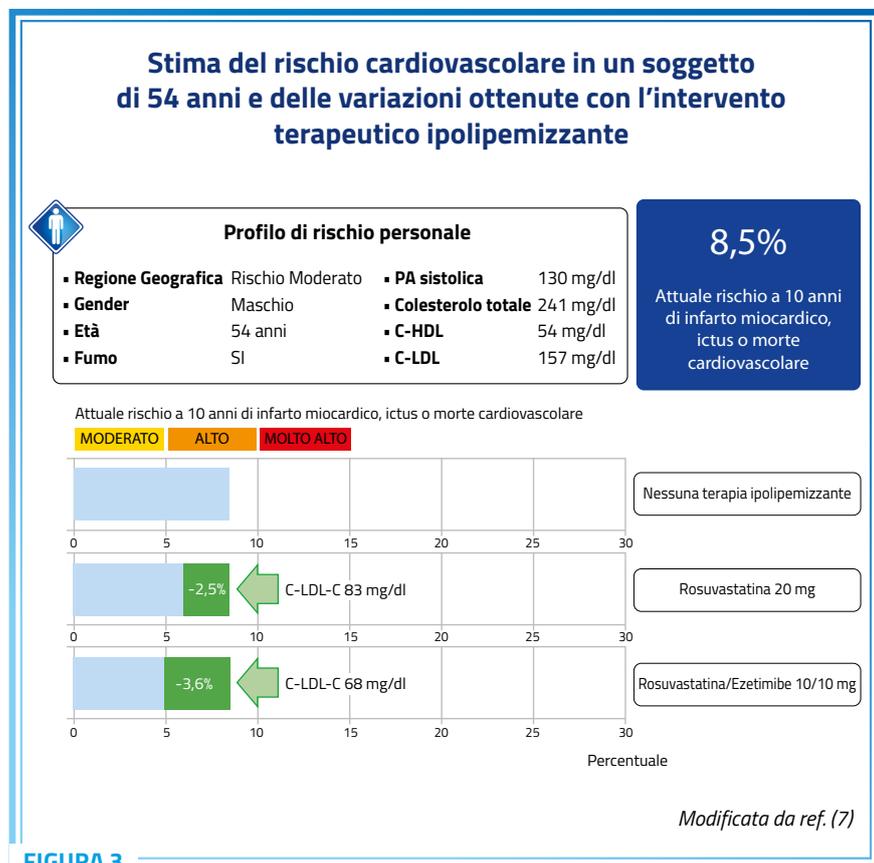


FIGURA 3

za e le non infrequenti riferite mialgie nei pazienti in terapia con statine, specialmente se lipofile e ad alte dosi, influenza grandemente l'aderenza terapeutica con conseguenze anche gravi sulla prognosi. **L'adesione terapeutica risulta essere, probabilmente, la sfida più moderna e difficile per il medico e un primo passo concreto potrebbe essere quello di "semplificare" il più possibile la prescrizione terapeutica, utilizzando le combinazioni farmacologiche.**

In conclusione, tali osservazioni suggeriscono che la terapia di associazione a dosi fisse e in una singola pillola determini non solo un più efficiente controllo dei livelli di C-LDL ed un possibile miglioramento degli outcomes con una significativa riduzione degli effetti collaterali, ma soprattutto un rilevante aumento dell'aderenza terapeutica, rinforzando sempre più in maniera convincente il potenziale ruolo della terapia di combinazione anche nella fase immediatamente post-acuta della sindrome coronarica acuta (SCA).

Terapie ipolipemizzanti e aderenza

Tra le diverse azioni implementate per migliorare l'aderenza, quelle che si sono rivelate maggiormente costo-efficaci e dunque in grado di incidere in maniera significativa sulla riduzione dei costi sanitari, sono rappresentate dagli interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario, l'utilizzo di farmaci in associazione fissa o di polipillole che consentono di semplificare la terapia, il coinvolgimento delle farmacie e del personale sanitario, la riduzione della spesa *out-of-pocket* e il monitoraggio dell'aderenza tramite interventi *ad hoc*.

Indiscutibilmente la semplificazione degli schemi terapeutici rappresenta uno degli interventi più efficaci per migliorare l'aderenza terapeutica. Il frazionamento delle dosi di farmaco e la complessità dello schema terapeutico, infatti, impattano negativamente sull'aderenza (22).

Non sorprende, quindi, l'interesse che la letteratura scientifica ha rivolto nel corso degli anni all'uso in prevenzione cardiovascolare di combinazioni precostituite di farmaci, della stessa classe o di classi diverse, che consentissero da un lato

di semplificare gli schemi terapeutici attraverso la riduzione del numero di compresse e dall'altro di massimizzare la resa preventiva sfruttando le sinergie farmacologiche. Le sinergie terapeutiche rappresentano senza dubbio uno strumento prezioso per il clinico in quanto consentono di raggiungere target terapeutici ambiziosi utilizzando combinazioni razionali di farmaci.

Conclusioni

Quando è presente ipercolesterolemia, dobbiamo porci alcune domande: chi è il paziente? Qual è il suo rischio cardiovascolare globale? Qual è il suo target di C-LDL? Quale terapia farmacologica? Alla luce di questi quesiti, occorre conoscere prima di tutto la storia clinica personale e familiare del paziente, i suoi dati ematochimici e il suo profilo lipidico.

Le più recenti linee guida internazionali, sulla base dei risultati degli studi di osservazione e di intervento disponibili in letteratura, propongono obiettivi terapeutici molto ambiziosi, in linea con la filosofia *"the lower, the better"*. Ne discende l'esigenza di ridurre spesso in maniera molto marcata la colesterolemia LDL, soprattutto nei pazienti ad alto o altissimo rischio. La disponibilità di una combinazione a dosaggio fisso tra rosuvastatina ed ezetimibe consente di affrontare e risolvere, in un numero significativo di pazienti, il problema della riduzione della colesterolemia LDL. Sono soprattutto importanti, al proposito, l'ampio effetto sulla colesterolemia LDL, l'elevata tollerabilità (soprattutto in termini di basso rischio di interazioni farmacologiche), l'elevata prevedibilità della risposta terapeutica a questa combinazione, dovuta alla contemporanea presenza di molecole con effetti sulla sintesi ma anche sull'assorbimento del colesterolo, e – non ultimo – il costo contenuto.

Le più recenti evidenze scientifiche enfatizzano l'efficacia della polipillola nella prevenzione cardiovascolare, integrando con successo il concetto di semplificazione terapeutica con una sinergia di efficacia protettiva. Questo approccio moderno rappresenta un tassello imprescindibile per la gestione ottimale del paziente cardiovascolare.

Bibliografia

1. Clinical trials with rosuvastatin: efficacy and safety of its use Schweiger C. *Ital Heart J.* 2003 Dec;4 Suppl 7:335-46S.
2. Cholesterol Treatment Trialists' – CTT – Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385:1397-405.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglul, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart

- Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
 6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001 Apr 4;285(13):1711-8.
 7. U-Prevent site powered by ORTEC. Version: 293. <https://u-prevent.com/>
 8. De Luca L, Di Fusco SA, Iannopolo G, Mistrulli R, Rizzello V, Aimò A, Navazio A, Bilato C, Corda M, Di Marco M, Geraci G, Iacovoni A, Milli M, Pascale V, Riccio C, Scicchitano P, Tizzani E, Gabrielli D, Grimaldi M, Colivicchi F, Oliva F. Scientific statement ANMCO sulla semplificazione del regime terapeutico farmacologico in prevenzione secondaria. *G Ital Cardiol* 2024; 25.
 9. Kristensen MS, Green A, Nybo M, Hede SM, Mikkelsen KH, Gislason G, Larsen ML, Ersbøll AK. Lipid-lowering therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment after acute coronary syndrome: a Danish population-based cohort study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2020 Jul 13;20(1):336.
 10. Ray KK, Haq I, Bilitou A, Manu MC, Burden A, Aguiar C, Arca M, Connolly DL, Eriksson M, Ferrières J, Laufs U, Mostaza JM, Nanchen D, Rietzschel E, Strandberg T, Toplak H, Visseren FLJ, Catapano AL; SANTORINI Study Investigators. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 29: 100624.
 11. De Luca L, Arca M, Temporelli PL, Meessen J, Riccio C, Bonomo P, Colavita AR, Gabrielli D, Gulizia MM, Colivicchi F; START Investigators. Current lipid lowering treatment and attainment of LDL targets recommended by ESC/EAS guidelines in very high-risk patients with established atherosclerotic cardiovascular disease: Insights from the START registry. *Int J Cardiol*. 2020 Oct 1;316:229-235.
 12. Colivicchi F. L'evoluzione del trattamento dell'ipercolesterolemia. *G Ital Cardiol* 2021; 22(4 Suppl.1):45.
 13. Adams SP, Sekhon SS, Wright JM. Lipidlowering efficacy of rosuvastatin. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 11: CD010254.
 14. Toth PP, Dayspring TD. Drug safety evaluation of rosuvastatin. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10: 969-86.
 15. Morrone D, Weintraub WS, Toth PP, Hanson ME, Lowe RS, Lin J, Shah AK, Tershakovec AM. Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*. 2012 Aug;223(2):251-61.
 16. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Park SW, Park SJ. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial). *Am J Cardiol*. 2012 Jun 15;109: 1700.
 17. Lablanche JM, Leone A, Merkely B, Morais J, Alonso J, Santini M, Eha J, Demil N, Licour M, Tardif JC; CENTAURUS investigators. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in reducing apolipoprotein B/apolipoprotein A-1 ratio in patients with acute coronary syndrome: results of the CENTAURUS study. *Arch Cardiovasc Dis*. 2010; 103: 160-9.
 18. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovas P, Bray S, Kiru G, Murphy J, Banach M, De Servi S, Gaita D, Gouni-Berthold I, Hovingh GK, Jozwiak JJ, Jukema JW, Kiss RG, Kownator S, Iversen HK, Maher V, Masana L, Parkhomenko A, Peeters A, Clifford P, Raslova K, Siostrzonek P, Romeo S, Tousoulis D, Vlachopoulos C, Vrablik M, Catapano AL, Poulter NR; DA VINCI study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Sep 20;28(11):1279-1289.
 19. Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, Alonzo A, Matteucci A, Castello L, Imperoli G, Colivicchi F. The polypill strategy in cardiovascular disease prevention: It's time for its implementation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Jul-Aug;79:37-40.
 20. De Cates AN, Farr MR, Wright N, et al. Fixed-Dose Combination Therapy for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD009868.
 21. Rea F, Savare L, Corrao G, Mancina G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther* 2021; 38: 5270-85.
 22. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 431-7.
 23. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, Jones-Burton C. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011 Aug 15;108(4):523-30.
 24. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, Cho SK, Kim SY, Yoo BS, Sung KC, Rha SW, Shin JH, Han KR, Chung WS, Hyon MS, Lee HC, Bae JH, Rhee MY, Kwan J, Jeon DW, Yoo KD, Kim HS. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther*. 2018 Feb;40(2):226-241.e4.

ROSUMIBE

ROSUVASTATINA / EZETIMIBE

Un **effetto aggiuntivo e sinergico** nella riduzione del colesterolo LDL e del colesterolo totale¹

1

EFFICACIA DELLA TERAPIA IPOCOLESTEROLEMIZZANTE²

2

SEMPLIFICAZIONE DEL REGIME TERAPEUTICO²

3

TOLLERABILITÀ³



1. Ian H.-C. et al. (2010), Combination therapy of Statin and Ezetimibe for the Treatment of familiar Hypercholesterolemia; Vascular Health and Risk Management; 6: 1023-1037. | **2.** Poli et al. (2023); LDL-cholesterol control in the primary prevention of cardiovascular diseases: An expert opinion for clinicians and health professionals. | **3.** Chilbert et al (2022); Combination Therapy of Ezetimibe and Rosuvastatin for Dyslipidemia: Current Insights; Drug Design, Development and Therapy:16 2177-2186.

ROSUMIBE: Regime di dispensazione: RR; classe A; Nota 13. Prezzo al Pubblico: **5/10** € 9,48; **10/10** € 11,37; **20/10** € 11,37.

Materiale riservato alla classe medica. Vietata la divulgazione, anche parziale al pubblico. Il materiale verrà consegnato unitamente a RCP.
Depositato in AIFA in data 25/03/2024. Codice AIFA 6100001535.



RCP Rosumibe

 **PIAM**

La terapia ipocolesterolemizzante fondata sulla combinazione fissa statina ad intensità elevata+ezetimibe

Claudio Ferri¹, Livia Ferri²

¹ Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA

² Servizio Pre.Sal – ASL RM4 – Roma

Il controllo del rischio cardiovascolare è di primaria importanza nei pazienti ipercolesterolemici. L'efficacia della terapia farmacologica, sia in prevenzione primaria che secondaria, è però influenzata da fattori quali l'aderenza e la persistenza in trattamento. L'approccio terapeutico che include l'uso combinato di statine ad elevata intensità ed ezetimibe rappresenta un'opzione efficace e sicura per raggiungere il target di riduzione della LDL colesterolemia. In particolar modo, la combinazione fissa di queste due terapie migliora l'aderenza e la persistenza dei pazienti in trattamento.

Controllare efficacemente il rischio cardiovascolare nel paziente ipercolesterolemico significa intervenire con decisione su dieta ed attività fisica, ma soprattutto ricorrere senza indugio – se necessario – alla terapia farmacologica. L'armamentario terapeutico contro l'ipercolesterolemia è ormai costituito da una lunga serie di presidi, anche biologici, ma ruota sempre e comunque intorno al cardine costituito da: 1) inibitori della idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasi, più semplicemente noti come statine; 2) inibitore della proteina di Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1), ezetimibe. Quest'ultima, come ben noto, è una valida alternativa alle statine in casi di vera intolleranza alle stesse, ma soprattutto è la naturale compagna per le statine, nei confronti delle quali manifesta un chiaro effetto sinergico. Pertanto, solo laddove la combinazione fissa tra statina ad elevata intensità+ezetimibe non riesca a garantire il risultato prefissato, il clinico accorto ricorrerà alle altre valide risorse terapeutiche: inibitori della proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) (1), small interfering RNA (siRNA), e/o acido bempedoico (2).

Le statine, come è noto, riducono la sintesi epatica del colesterolo inibendo in modo competitivo l'HMG-CoA reductasi, enzima limitante la biosintesi del colesterolo. Ottenere una inibizione superiore al 50-70%, tuttavia, è solo teoricamen-

te possibile (3-8). In considerazione di ciò, tranne casi particolari – in cui la riduzione della LDL colesterolemia auspicata è modesta – le Linee Guida raccomandano sempre l'uso di una statina ad elevata intensità (3). Infatti, la riduzione del colesterolo intracellulare promuove una maggiore espressione del recettore per LDL sulla superficie degli epatociti, determinando un aumento della captazione del colesterolo LDL circolante. Ciò si traduce in una diminuzione della concentrazione plasmatica di LDL. L'entità della riduzione del colesterolo LDL dipende però dalla tipologia di statina ben più che dal relativo dosaggio (3-8), mentre gli eventi avversi dipendono ben più dal dosaggio che dal tipo di statina (3-8). Un regime ad alta intensità, in questo ambito, è definito come la dose di statina che, in media, riduce il colesterolo LDL circolante di almeno il 50%; un regime ad intensità moderata è in grado di ridurlo del 30-50%, mentre uno a bassa intensità determina una riduzione al massimo pari al 30% (3,4). Sono considerate statine ad alta intensità, pertanto, solo rosuvastatina ed atorvastatina.

Le statine riducono significativamente il rischio di eventi fatali e non fatali in prevenzione cardiovascolare sia primaria che secondaria in un'ampissima serie di scenari clinici (-22% e -10% in 5 anni, rispettivamente, per ogni riduzione di 1 mmol/L di colesterolo LDL), con effetto evidente già

In termini di efficacia, vi è una considerevole variazione interindividuale nella riduzione del colesterolo LDL circolante con la stessa dose della medesima statina, correlabile al retroterra genetico e/o all'aderenza del paziente (8,9).

nel primo anno di trattamento (5). Anche individui a basso rischio cardiovascolare trattati in prevenzione primaria (6), nonché individui anziani di età superiore ai 75 anni (7) traggono beneficio dall'assunzione di statine, sia in termini di eventi fatali e non fatali che di mortalità globale.

In termini di efficacia, vi è una considerevole variazione interindividuale nella riduzione del colesterolo LDL circolante con la stessa dose della medesima statina, correlabile al retroterra genetico e/o all'aderenza del paziente (8,9). Queste caratteristiche, con particolare riferimento alla scarsa aderenza e/o persistenza in terapia, rappresentano le cause principali della insufficiente risposta al trattamento con statine (10).

La ragione principale per l'interruzione della terapia con statine è l'intolleranza alle stesse, che coincide più che largamente con la riferita comparsa di sintomi muscolari (in

inglese *statin-associated muscle symptoms*, più noti con la sigla SAMS). Tale tossicità muscolare sarebbe legata all'inibizione dell'HMG-CoA reductasi a livello del miocita, risultando il muscolo scheletrico 40 volte più sensibile rispetto agli epatociti ed ai miocardiociti (11-13). Secondo diversi studi clinici, l'intolleranza alle statine riguarderebbe una percentuale variabile dal 10% al 30% dei pazienti (14). Tuttavia, diverse evidenze condotte in doppio cieco sembrano – a nostro avviso molto più che “*sembrano*” – supportare fortemente l'ipotesi di un chiaro effetto nocebo, con eccesso di eventi avversi muscolari solo quando il paziente è consapevole dell'assunzione della statina e non quando il tipo di compressa assunta è ignoto (14,15). Malgrado tale ipotesi sembri corrispondere più che largamente al vero, aderenza e persistenza in terapia con statine sono drammaticamente basse. In Italia, le statine appartengono alle categorie terapeutiche con percentuali più alte (41,6%) di ridotta aderenza (copertura terapeutica <40%), soprattutto tra individui di età compresa tra i 65 e gli 84 anni (42,3%) (16,17). Analogamente, i dati sulla persistenza al trattamento indicano al 50% la probabilità di interrompere il trattamento medesimo già entro i 150 giorni dal suo inizio (130 per le donne, 180 per gli uomini), con picco massimo nella fascia di età compresa tra i 55 e i 64 anni. Circa un quinto degli utilizzatori interrompe la terapia dopo un mese dall'inizio e solo un terzo dei nuovi utilizzatori risulta essere ancora in trattamento ad un anno dall'inizio della terapia (uomini: 38%; donne: 29%) (16).

Per questi motivi, certamente il clinico accorto dovrà spingere sul tasto della terapia non farmacologica e sulla prescrizione delle molecole – quali l'acido bempedoico e/o l'ezetimibe – che già prima citavamo (1,2). Ben prima del ricorso ad altre molecole, tuttavia, il buon senso clinico suggerisce a priori:

1. di usare quasi esclusivamente una delle due statine ad elevata intensità;
2. di non credere pedissequamente alla riferita mialgia, ma di testare l'effettiva esistenza della stessa attraverso un colloquio aperto con il paziente e la verifica oggettiva dei sintomi, anche successivamente ad un periodo – breve – di sospensione della terapia statinica;
3. di usare quasi sistematicamente la combinazione fissa statina ad elevata intensità+ezetimibe.

In questo ambito, secondo le Linee Guida di pertinenza lipidologica (Figura 1) (3,18), la combinazione fissa tra statina ad intensità

Effetti attesi dei diversi ipocolesterolemizzanti

Trattamento	Riduzione attesa della LDL colesterolemia (%)
Statina ad intensità moderata	~ 30
Statina ad intensità elevata	~ 50
Statina ad intensità elevata + ezetimibe	~ 65
Inibitore di PCSK9*	~ 60
Inibitore di PCSK9 + statina ad intensità elevata	~ 75
Inibitore di PCSK9 + statina ad intensità elevata + ezetimibe	~ 85
Acido bempedoico	~ 30
Acido bempedoico + statina	~ 15
Acido bempedoico + ezetimibe	~ 45
Acido bempedoico + statina ad elevata intensità + ezetimibe	~ 60

* Per inclisiran la riduzione attesa può essere calcolata come analoga oppure lievemente inferiore (-3-5%) rispetto ai PCSK9 inibitori

L'uso oculato degli ipocolesterolemizzanti consente il raggiungimento dell'obiettivo prefissato nella quasi totalità dei pazienti ipercolesterolemici. In particolare, la combinazione fissa tra statina ad intensità elevata ed ezetimibe è attesa ridurre la LDL colesterolemia basale del 65%.

Modificata da ref. (3,18)

FIGURA 1

elevata ed ezetimibe è attesa ridurre la LDL colesterolemia basale del 65% circa, cioè la medesima riduzione ottenibile con alirocumab oppure evolocumab oppure inclisiran.

Tra le statine, una meta-analisi network chiaramente mostra la superiorità di rosuvastatina ed atorvastatina rispetto alle rimanenti statine, con maggiore efficacia della prima versus la seconda (Figura 2) (19).

In accordo completo con ciò, la combinazione atorvastatina+ezetimibe, in due differenti dosaggi di statina è risultata essere estremamente efficace nel ridurre ulteriormente la LDL colesterolemia in pazienti provenienti da monoterapia statinica. Tuttavia, detta combinazione – pur estremamente efficace – lo era significativamente meno rispetto alla combinazione rosuvastatina+ezetimibe (Figura 3) (20).

Pertanto, laddove si voglia non considerare quel ristretto numero di pazienti che necessita di una riduzione non consistente della LDL colesterolemia, che potranno quindi essere trattati con la sola ezetimibe oppure con una statina ad intensità moderata+ezetimibe oppure con acido bempedico, la quasi totalità dei pazienti in prevenzione secondaria e la grande maggioranza di quelli in prevenzione primaria necessiterà del trattamento – efficace e sicuro – con statina ad intensità elevata+ezetimibe, sempre in combinazione

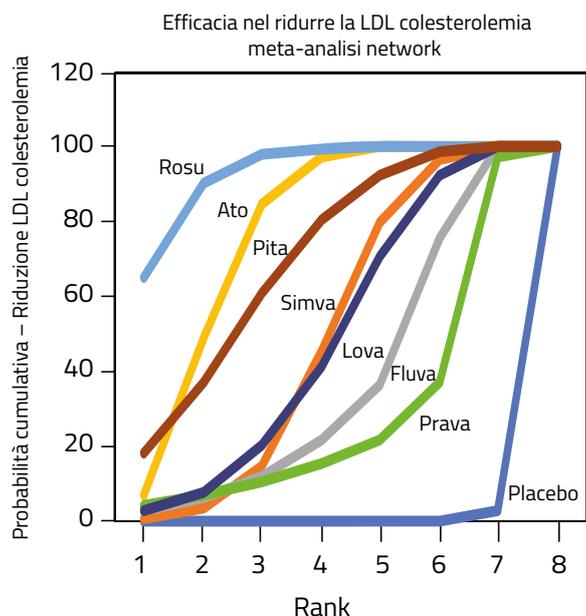
La dose minore di rosuvastatina (5mg al dì)+ezetimibe 10 mg al dì è più efficace in termini di riduzione della LDL colesterolemia della quadruplicazione della dose di rosuvastatina (fino a 20mg al dì), ma senza ezetimibe (21).

fissa al fine di migliorare aderenza e persistenza. Tra le statine ad intensità elevata, una meta-analisi network (Figura 2) e dati dalla vita reale (Figura 3) dimostrano la superiorità di rosuvastatina e di rosuvastatina+ezetimibe nei confronti, rispettivamente, di tutte le altre statine considerate come monoterapia e delle altre combinazioni tra altre statine ad intensità elevata+ezetimibe. Ad ulteriore conforto della maggiore validità ipocolesterolemizzante della combinazione fissa rosuvastatina+ezetimibe versus la monoterapia statinica, una esaustiva rassegna sistematica con meta-analisi (21) ha chiaramente dimostrato che persino la dose minima (5mg al dì) di rosuvastatina, quando in combinazione con ezetimibe 10mg al dì, è più efficace rispetto alla quadruplicazione della dose di rosuvastatina (fino a 20mg al dì) (Figura 4).

Ciò non significa che le terapie con statina ad intensità non

Rassegna sistematica e meta-analisi network e comparazione tra sette diverse statine

Surface Under the Cumulative Ranking (SUCRA)



Valore percentuale di efficacia (per LDL colesterolemia), SUCRA - meta-analisi network per singola statina o placebo

Treatment	LDL colesterolemia	
1. Rosuvastatina	93,1	Migliore ↓ Peggior
2. Atorvastatina	76,7	
3. Pitavastatina	69,5	
4. Simvastatina	48,4	
5. Pravastatina	47,6	
6. Fluvastatina	36,4	
7. Lovastatina	27,8	
8. Placebo	0,4	

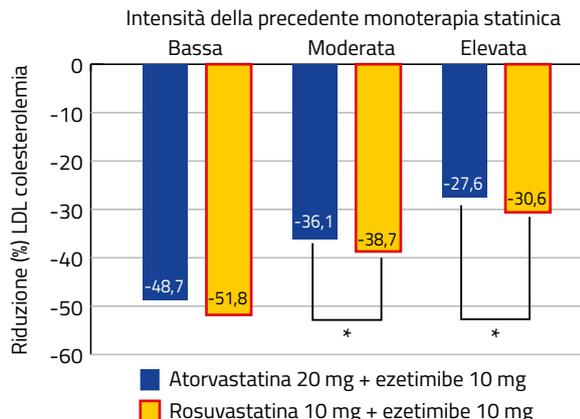
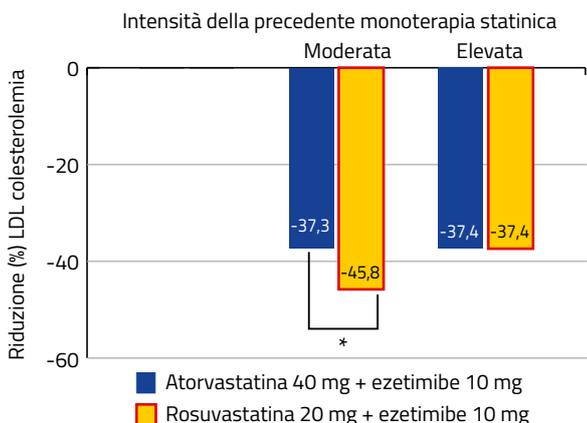
La valutazione mediante meta-analisi network dell'efficacia ipocolesterolemizzante manifestata da 7 diverse statine e placebo conferma la differenziazione netta tra le statine ad elevata intensità e le altre statine

Modificata da ref. (19)

FIGURA 2

Vita reale – efficacia di rosuvastatina+ezetimibe

4.252 pazienti che sono passati da una statina in monoterapia ad una combinazione atorvastatina+ezetimibe oppure rosuvastatina+ezetimibe, in due differenti dosaggi



*P<0.01 a favore di rosuvastatina+ezetimibe versus atorvastatina+ezetimibe

Questi dati provenienti dalla vita reale confermano nettamente la maggiore efficacia della combinazione statina+ezetimibe rispetto alla sola statina.

Modificata da ref. (20)

FIGURA 3

Meta-analisi – maggiore efficacia di una combinazione tra dose minima di rosuvastatina (5mg al dì) +ezetimibe 10 mg al dì versus rosuvastatina 20 mg al dì

Studio	Combo		Mono		DMS	DMS IC 95%	peso	
	totale	media DS	totale	media DS				
Hwang, et al.	16	57,3	14,5	20	61,2	10,0	-0,31 [-0,97; 0,35]	7,1%
Rhee, et al.	67	56,2	13,9	69	55,9	11,4	0,02 [-0,32; 0,36]	27,6%
IROSETTE	65	51,6	19,5	64	49,2	27,1	0,10 [-0,24; 0,45]	26,1%
Kim, et al.	58	51,8	15,0	59	48,0	17,8	0,23 [-0,13; 0,59]	23,6%
Yang, et al.	38	57,9	10,4	39	56,0	17,2	0,13 [-0,32; 0,58]	15,6%
Modello common effect	244		251		0,08 [-0,09; 0,26]		100,0%	

Eterogeneità: I² = 0%, T² = 0, p = 0,70

Numero di studi combinato: k = 5

Numero di osservazioni: o = 495

	DMS	IC 95%	z	valore di p
Modello common effect	0,0842	[-0,0924; 0,2607]	0,93	0,3501

Quantizzazione eterogeneità:

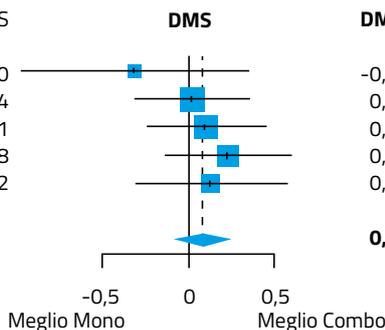
Tau² = 0 [0,0000; 0,2673]; tau = 0 [0,0000; 0,5170]

I² = 0,0% [0,0%; 79,2%]; H = 1,00 [1,00; 2,19]

Test eterogeneità:

Q d. f. Valore di p

2,19 4 0,7012



DMS = differenza media standardizzata; IC = Intervallo di confidenza

Questa rassegna sistematica seguita da meta-analisi dimostra che la dose minore di rosuvastatina (5mg al dì)+ezetimibe 10 mg al dì è più efficace in termini di riduzione della LDL colesterolemia della quadruplicazione della dose di rosuvastatina, ma senza ezetimibe.

Modificata da ref. (21)

FIGURA 4

elevata+ezetimibe oppure la monoterapia con ezetimibe vadano escluse dal nostro bagaglio terapeutico. Al contrario, entrambe le opzioni mantengono una consistente appropriatezza nel paziente che necessita solo di una modesta riduzione della LDL colesterolemia, particolarmente in prevenzione primaria e senza danno d'organo evidente e/o in caso di comprovata intolleranza alle statine (22).

Per la restante parte, ampiamente maggioritaria, della popolazione affetta da ipercolesterolemia, la scelta più appropriata per raggiungere l'obiettivo prefissato di LDL colesterolemia – come dimostrato con evidente forza da consistenti dati clinici controllati (21,22) – è però fondata sulla combinazione fissa di statina ad intensità elevata+ezetimibe.

Bibliografia

- Del Pinto R, Grassi D, Properzi G, Desideri G, Ferri C. Low Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol as a Causal Role for Atherosclerotic Disease: Potential Role of PCSK9 Inhibitors. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019;26: 199–207.
- Brandts J, Ray KK. Bempedoic acid, an inhibitor of ATP citrate lyase for the treatment of hypercholesterolemia: early indications and potential. *Expert Opin Investig Drugs.* 2020;29: 763–770.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111–188.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019 Jun 18;139(25):e1046–e1081.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010 Nov 13;376(9753):1670–81.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, Voysey M, Gray A, Collins R, Baigent C. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):581–90.
- Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019;393: 407–415.
- Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, Barratt BJ, Nyberg F, Ridker PM. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet.* 2012;5: 257–264.
- Reiner Z. Resistance and intolerance to statins. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2014;24: 1057–1066.
- Zhou Z, Curtis AJ, Breslin M, Nelson M. Letter by Zhou et al Regarding Article, "Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications." *Circulation research.* 2019. p. e120.
- Muntean DM, Thompson PD, Catapano AL, Stasiolek M, Fabis J, Muntner P, Serban MC, Banach M. Statin-associated myopathy and the quest for biomarkers: can we effectively predict statin-associated muscle symptoms? *Drug Discov Today.* 2017 Jan;22(1):85–96.
- Bouitbir J, Charles AL, Echaniz-Laguna A, Kindo M, Daussin F, Auwerx J, Piquard F, Geny B, Zoll J. Opposite effects of statins on mitochondria of cardiac and skeletal muscles: a 'mitohormesis' mechanism involving reactive oxygen species and PGC-1. *Eur Heart J.* 2012 Jun;33(11):1397–407.
- Sirvent P, Bordenave S, Vermaelen M, Roels B, Vassort G, Mercier J, Raynaud E, Lacampagne A. Simvastatin induces impairment in skeletal muscle while heart is protected. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005 Dec 23;338(3):1426–34.
- Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity. *Circ Res.* 2019;124: 328–350.
- Wood FA, Howard JP, Finegold JA, Nowbar AN, Thompson DM, Arnold AD, Rajkumar CA, Connolly S, Cegla J, Stride C, Sever P, Norton C, Thom SAM, Shun-Shin MJ, Francis DP. N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med.* 2020 Nov 26;383(22):2182–2184.
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei Farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2021. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2022. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1740782/Rapporto-OsMed-2021.pdf>
- Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2023. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>
- Biolo G, Vinci P, Mangogna A, Landolfo M, Schincariol P, Fiotti N, Mearelli F, Di Girolamo FG. Mechanism of action and therapeutic use of bempedoic acid in atherosclerosis and metabolic syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Oct 28;9:1028355.
- Zhang X, Xing L, Jia X, Pang X, Xiang Q, Zhao X, Ma L, Liu Z, Hu K,

- Wang Z, Cui Y. Comparative Lipid-Lowering/Increasing Efficacy of 7 Statins in Patients with Dyslipidemia, Cardiovascular Diseases, or Diabetes Mellitus: Systematic Review and Network Meta-Analyses of 50 Randomized Controlled Trials. *Cardiovasc Ther.* 2020 Apr 23;2020:3987065.
20. Lee J, Lee SH, Kim H, Lee SH, Cho JH, Lee H, Yim HW, Yoon KH, Kim HS, Kim JH. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and target achievement after switching from statin monotherapy to statin/ezetimibe combination therapy: Real-world evidence. *J Clin Pharm Ther.* 2021 Feb;46(1):134-142.
21. Kang Y, Park JM, Lee SH. Moderate-Intensity Rosuvastatin/Ezetimibe Combination versus Quadruple-Dose Rosuvastatin Monotherapy: A Meta-Analysis and Systemic Review. *Yonsei Med J* 2024;65(1):19-26.
22. Katzmann JL, Kieble M, Enners S, Böhm M, Mahfoud F, Laufs U, Schulz M. Trends in Ezetimibe Prescriptions as Monotherapy or Fixed-Dose Combination in Germany 2012-2021. *Front Cardiovasc Med.* 2022 13;9:912785.

Il ruolo dei beta-bloccanti nella gestione del paziente con scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata

Pier Luigi Temporelli¹, Piergiuseppe Agostoni^{2,3}, Stefano Carugo⁴, Massimo Iacoviello⁵, Marco Marini⁶, Andrea Di Lenarda⁷

¹ Divisione di Cardiologia Riabilitativa, Istituti Clinici Scientifici Maugeri, IRCCS, Gattico-Veruno, Veruno

² Centro Cardiologico Monzino, IRCCS, Dipartimento di Scienze Cliniche e Medicina di Comunità, Milano

³ Università degli Studi di Milano, Milano

⁴ Direttore UOC cardiologia, Fondazione IRCCS Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milano

⁵ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Foggia, Foggia

⁶ SOD Cardiologia-UTIC, Responsabile SOS UTIC, AOU delle Marche

⁷ SC Patologie Cardiovascolari, Dipartimento Specialistico Territoriale, Ospedale Maggiore, Trieste

Lo scompenso cardiaco è una sindrome sempre più rilevante in termini di incidenza, prevalenza, per le sue conseguenze prognostiche nonché per il suo impatto socioeconomico.

Lo scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata (HFpEF) è il fenotipo largamente prevalente, popolato da pazienti generalmente anziani, con diverse patologie associate cardiovascolari e non cardiovascolari. Un trattamento efficace di questi pazienti e di queste patologie è in grado di impattare significativamente sul numero complessivo di eventi fatali e non fatali dello scompenso cardiaco. I betabloccanti sono farmaci di prima linea nel trattamento delle patologie cardiovascolari, principalmente ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica, comorbidità frequentemente associate ai pazienti con HFpEF. Il nebivololo è un beta-bloccante dotato di rilevante β_1 selettività, della caratteristica unica di liberare nitrossido, preservando la funzione endoteliale, e un minore effetto cronotropo negativo.

L'insieme di queste caratteristiche farmacologiche fanno sì che il nebivololo possa essere considerato un beta-bloccante con caratteristiche di particolare interesse sia per la sua efficacia che per la sua tollerabilità nei pazienti con HFpEF.

1. Epidemiologia dello scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome che negli ultimi decenni ha assunto un ruolo epidemiologico sempre più rilevante in termini di incidenza, prevalenza, per le sue conseguenze prognostiche nonché per il suo impatto socioeconomico (1–4).

L'incidenza dello SC, stimata tra 1 e 20 casi per 1.000 abitanti (1), è condizionata da diversi fattori (4). L'invecchiamento della popolazione, l'aumentata prevalenza di condizioni fortemente predisponenti come diabete ed obesità, l'aumentata sopravvivenza dei pazienti coronaropatici ed

ipertesi, l'aumentata capacità diagnostica hanno determinato un aumento dell'incidenza. Al contrario, ne hanno limitato l'aumento: le migliori strategie di prevenzione delle sindromi coronariche acute, la minore severità della disfunzione ventricolare dopo un evento ischemico acuto, il migliore trattamento dell'ipertensione arteriosa e le più efficaci strategie di prevenzione nei pazienti diabetici (1–4). Come mostrato in Figura 1, oltre alle variazioni di incidenza, la prevalenza è legata alle variazioni di sopravvivenza dei pazienti già affetti da SC (4).

Nelle ultime decadi, infatti, i nuovi approcci terapeutici

hanno migliorato sensibilmente la prognosi dei pazienti, in particolare di quelli con SC a frazione di eiezione (FE) compromessa (3,5). Tale beneficio si è osservato non solo negli studi randomizzati ma anche in quelli di "mondo reale" (6). Come risultante di tutti i fattori sopraelencati, nei prossimi anni, è atteso un progressivo aumento del numero di pazienti affetti da SC (Figura 1) (2), la cui prevalenza rispetto alla popolazione generale è attualmente stimata tra 1 e 3% (1-3,7).

Nonostante tali miglioramenti, tuttavia, la prognosi dei pazienti con SC rimane severa (1-6,8). Anche quando si guarda alle curve di sopravvivenza dei pazienti trattati con le più recenti strategie farmacologiche, non si può non osservare come il rischio residuo rimanga ancora elevato. Ciò è ancor più evidente nei pazienti che si avviano verso le fasi più avanzate dello SC, quando diventano sempre più frequenti le ospedalizzazioni per riacutizzazione di scompenso (8).

Le ospedalizzazioni per SC rappresentano, pertanto, un marker prognostico rilevante che ha anche ricadute in termini di impatto socioeconomico. Si stima che le ospedalizzazioni costituiscano circa il 75% dei costi di gestione dello SC. Tali costi, nel loro complesso, assorbono circa l'1-2% del budget sanitario nazionale dei Paesi europei (9).

In Italia, in base all'analisi dei DRG dei ricoveri ordinari (10),

le riacutizzazioni dello SC rappresentano la principale causa di ospedalizzazione, seconda solo ai ricoveri per parto. Negli ultimi anni, si è osservata una lieve flessione nel numero di ricoveri e nella probabilità di nuovo ricovero a 30 giorni, mentre la mortalità a 30 giorni è rimasta sostanzialmente invariata (Figura 2) (10).

È importante sottolineare, a tal proposito, come, complessivamente, la mortalità dei pazienti con SC rimanga superiore rispetto a molte delle patologie oncologiche più temute (11). A fronte di tali evidenze epidemiologiche, tuttavia, la percezione nell'opinione pubblica delle implicazioni di una diagnosi di SC nella aspettativa di vita di un paziente è molto sottostimata così come il suo impatto socioeconomico (12).

1.1 Fenotipi e comorbidità

Lo SC include un insieme eterogeneo di pazienti. Un'eterogeneità che è innanzitutto legata alle differenti eziologie sottostanti alla insorgenza della disfunzione cardiaca responsabile della sindrome. All'eterogeneità eziologica si affianca anche quella fisiopatologica, con necessità di utilizzare criteri utili ad individuare gruppi omogenei che possono beneficiare di un approccio terapeutico comune (13). Il principale dei criteri attualmente utilizzati è quello basato sulla frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (VS) che distingue pazienti con

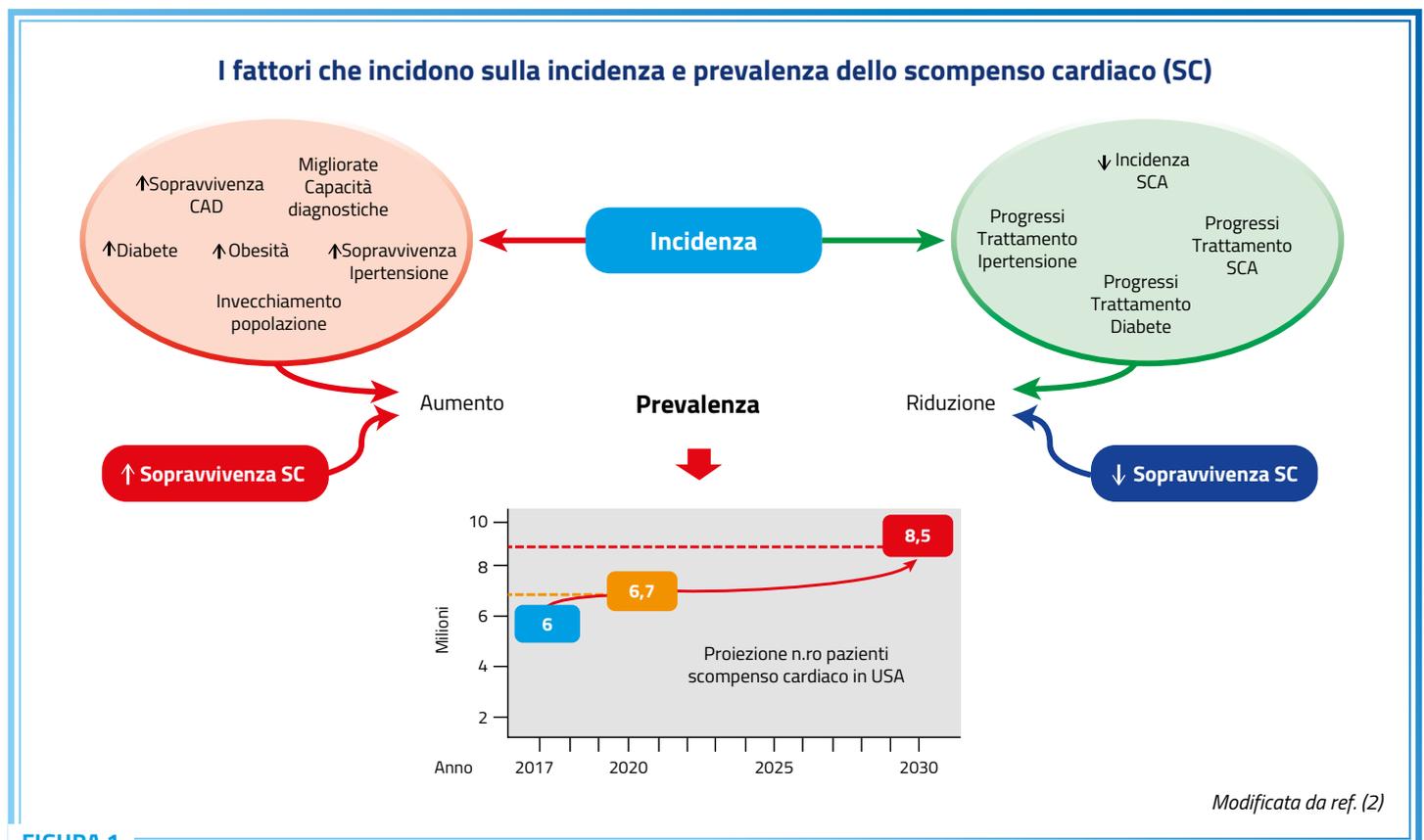
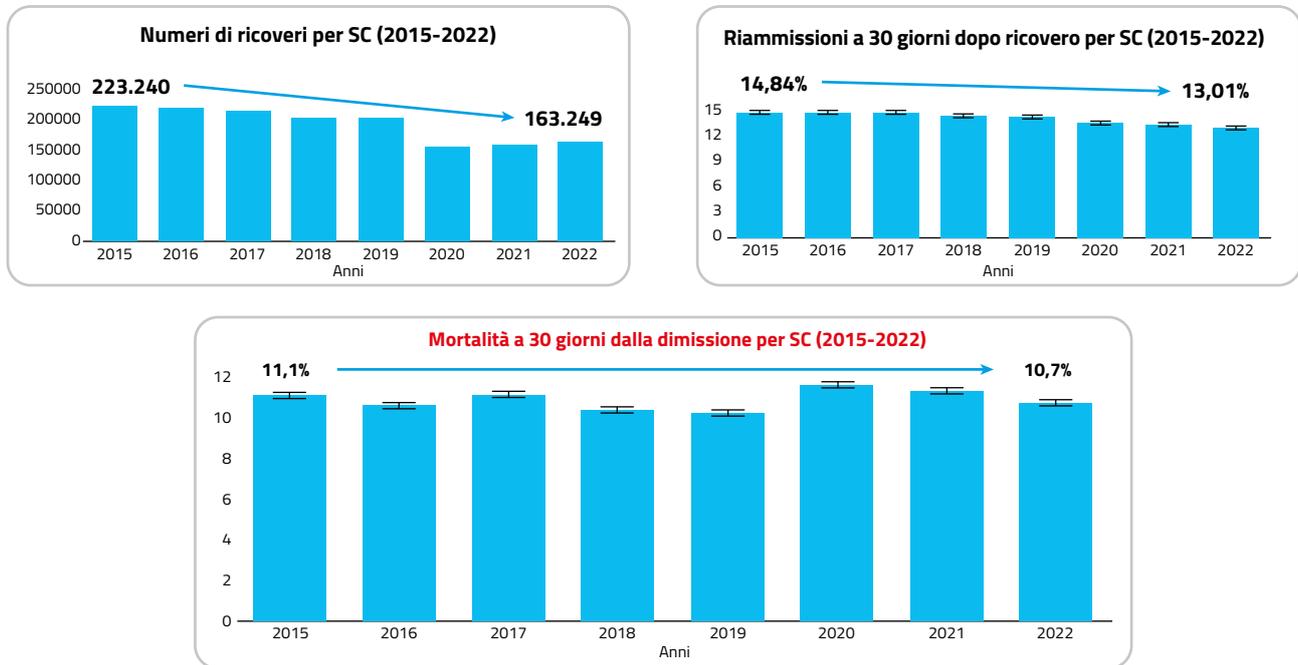


FIGURA 1

Mortalità a 30 giorni dalla dimissione per SC

Piano Nazionale Esiti



Modificata da ref. (10)

FIGURA 2

FE compromessa ($\leq 40\%$, "heart failure with reduced ejection fraction", HFrEF), con FE lievemente compromessa (tra 41 e 49%, "heart failure with mildly reduced ejection fraction", HFmrEF) e pazienti con FE preservata ($\geq 50\%$, "heart failure with preserved ejection fraction", HFpEF) (3,13). È importante sottolineare come, da un punto di vista epidemiologico, negli ultimi decenni la proporzione di pazienti con HFpEF sia aumentata e come attualmente questo gruppo rappresenti più della metà dei pazienti affetti da SC (14).

L'utilità principale di una classificazione basata sulla sola FE, che ha, come misura, molteplici limiti, è mutuata dai pazienti con HFrEF. Questi costituiscono un gruppo con un background fisiopatologico più omogeneo, in cui l'attivazione neuro-ormonale rappresenta uno dei principali meccanismi responsabili della progressione del rimodellamento ventricolare e della disfunzione sistolica del VS. In questo stesso gruppo la modulazione neuro-ormonale rappresenta anche un target terapeutico capace di migliorare la prognosi dei pazienti (3). I pazienti con HFmrEF ed ancor di più quelli con HFpEF rappresentano, invece, un gruppo di pazienti con meccanismi fisiopatologici maggiormente eterogenei, nei quali non è stata dimostrata con uguale forza delle evidenze l'efficacia di un approccio terapeutico basato sulla modulazione neuro-ormonale (3).

In tali gruppi è emersa, negli ultimi anni, la necessità di una migliore caratterizzazione basata su genere, su ipertensione e fibrillazione atriale, su aspetti metabolici come obesità e diabete nonché sulle comorbidità, di natura CV e non (15). I pazienti con HFpEF, d'altro canto, sono più anziani e presentano più frequentemente molteplici comorbidità (16). Ciò si riflette anche nelle differenze osservate nella causa di ospedalizzazione e di morte di questi pazienti, che rispetto ai pazienti con HFrEF, è proporzionalmente maggiormente legata a cause di natura non CV (17).

Le comorbidità non sono rilevanti solo per la caratterizzazione ed il trattamento dei pazienti con HFpEF. Il loro impatto sia in termini di evoluzione clinica della sindrome che in termini di approccio terapeutico è spesso indipendente dalla FE. Tra le comorbidità CV l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica e la fibrillazione atriale sono sicuramente quelle con maggiori risvolti nella gestione terapeutica dei pazienti. La presenza, infatti, di una pressione non controllata, di ischemia inducibile e/o di una fibrillazione atriale ad elevata frequenza di risposta ventricolare possono condizionare la stabilità clinica di tutti i pazienti con SC.

Oltre alle comorbidità CV, quelle non CV sono sempre più prevalenti nei pazienti con SC. Tra le più frequenti il diabete, la malattia renale cronica, la carenza marziale, l'anemia e

la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Anche tali comorbidità assumono un peso che è indipendente dalla FE. Le riacutizzazioni di SC possono, ad esempio, essere la conseguenza di una riacutizzazione di BPCO e di malattia renale cronica (18). La presenza di BPCO può condizionare l'uso della terapia betabloccante, mentre la malattia renale cronica quello degli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRAA).

In conclusione, nella gestione dello SC non è possibile prescindere da un'adeguata caratterizzazione del paziente basata sulla valutazione ed il trattamento delle comorbidità.

2. Ipertensione e scompenso cardiaco: relazioni pericolose

L'ipertensione arteriosa si associa ad un notevole grado di morbilità e mortalità. Tra le numerose patologie CV che spesso si associano all'ipertensione lo SC è sicuramente quella che determina la peggior "relazione pericolosa" (Figura 3) (19).

L'aumento della pressione arteriosa (PA) è uno dei principali fattori di rischio di aterosclerosi coronarica e la prevalenza dell'ipertensione arteriosa in questi pazienti è superiore al 60% (20). La cardiopatia ipertensiva è la risposta del miocardio al postcarico determinato dall'aumento della PA che porta all'ipertrofia ventricolare sinistra (IVsx) (21). Inoltre, la prevalenza della sclerosi della valvola aortica è maggiore nei pazienti ipertesi rispetto ai soggetti con pressione arteriosa normale, in particolare nelle persone anziane (22).

La cardiopatia ischemica, l'IVsx e la malattia della valvola aortica possono coesistere nel paziente iperteso, favorendo la comparsa di SC.

2.1 Aspetti epidemiologici e fisiopatologici

I dati epidemiologici dello studio Framingham forniscono informazioni sui fattori di rischio modificabili che favoriscono la comparsa di SC (23–25). A questo proposito, sulla base dei rischi attribuibili sulla popolazione generale, l'ipertensione ha l'impatto maggiore, contribuendo al 39% dell'incidenza di SC negli uomini e al 59% nelle donne. L'ipertensione aumenta il rischio di SC (aggiustato per età) di 2 volte negli uomini e di 3 volte nelle donne, con un impatto maggiore della pressione sistolica rispetto a quella diastolica.

L'incidenza di SC è elevata anche nei pazienti ipertesi in trattamento. Una revisione sistematica di 23 studi sull'ipertensione condotti tra il 1997 e il 2007 che includeva 193.424 pazienti, ha rivelato un'incidenza del 28,9% di nuovi casi di SC (26). Lo sviluppo di SC era più probabile negli anziani, nei pazienti di colore, nei diabetici e negli individui a rischio cardiovascolare (CV) molto alto.

L'esame delle caratteristiche dei pazienti con HFrEF e dei pazienti con HFpEF (N = 19.519) inclusi negli studi del *Digitalis Investigation Group*, negli studi CHARM (*Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) e nello studio I-PRESERVE (*Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function Trial*) mostra che l'ipertensione è il principale determinante dell'HFpEF, molto più che dell'HFrEF (27). Dal punto di vista fisiopatologico, in risposta all'aumento della PA, si sviluppa inizialmente una ipertrofia ventricolare sinistra (IVsx) concentrica, successivamente tale meccanismo compensatorio si perde ed attraverso diverse vie il quadro può evolvere verso lo SC (Figura 4) (28).

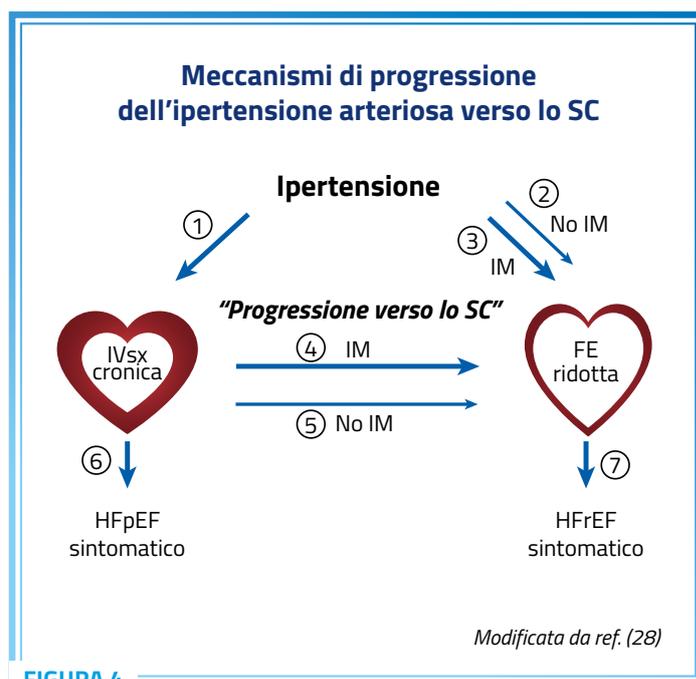
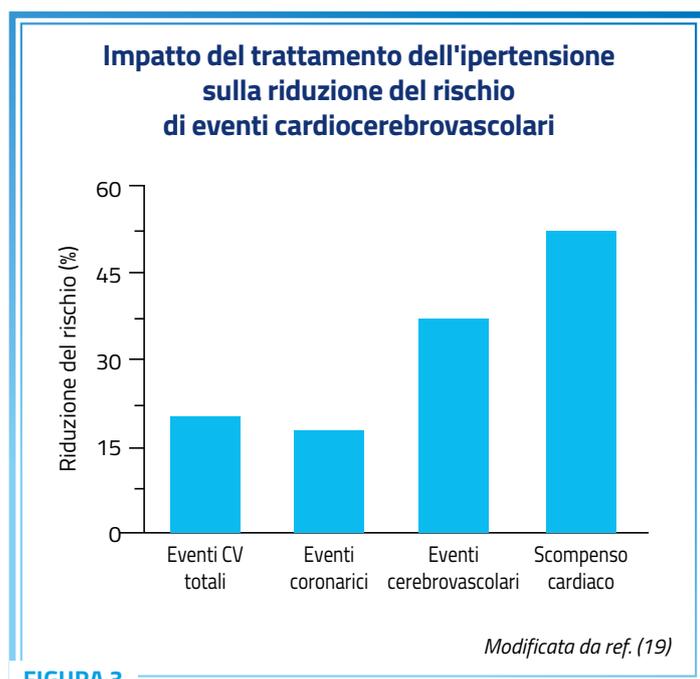


FIGURA 3

FIGURA 4

In primo luogo, è ben noto che i pazienti con IVsx concentrica possono sviluppare HFpEF e che solo successivamente, in una minoranza di casi, il quadro può progredire verso l'HFREF. In secondo luogo, alcuni pazienti ipertesi possono sviluppare un pattern geometrico di crescita del VS che è diverso dall'ipertrofia concentrica (e.g. rimodellamento concentrico o eccentrico), che può evolvere in HFpEF o in HFREF.

Queste diverse possibilità di progressione dall'ipertensione arteriosa allo SC sono il risultato dell'influenza di fattori modulatori (e.g. genetica, sesso, invecchiamento, fattori legati allo stile di vita, obesità e diabete mellito) nonché dei cambiamenti strutturali del miocardio che si verificano in risposta a meccanismi emodinamici e non emodinamici (29–33).

2.2 Aspetti diagnostici e terapeutici

L'imaging o i biomarcatori biochimici possono fornire importanti informazioni sulla patogenesi dello SC associato all'ipertensione, ma possono anche essere utili nell'identificazione e nello screening dei pazienti a rischio di sviluppare SC e nel monitoraggio della terapia.

L'imaging svolge un ruolo centrale nella diagnosi e nella guida del trattamento nei pazienti ipertesi con SC (34). L'ecocardiografia è ampiamente disponibile e clinicamente utile per la rilevazione dell'IVsx e per la valutazione della funzione diastolica e sistolica. Inoltre, diversi studi hanno dimostrato le alterazioni degli indici eco-Doppler nei pazienti con HFREF (35,36) e nei pazienti con HFpEF (37).

Sebbene l'ecocardiografia sia riconosciuta come centrale per la gestione del paziente iperteso con SC, altre metodologie di imaging possono offrire in casi selezionati alcuni vantaggi per la caratterizzazione diagnostica della cardiopatia ipertensiva nei pazienti con SC. Ad esempio, la risonanza magnetica cardiaca (RNM) ha dimostrato di essere più riproducibile dell'ecocardiografia per la stima della massa VS e la caratterizzazione tissutale del miocardio (38).

L'ipertensione arteriosa come causa di SC è quindi tra i principali problemi sanitari in ambito CV ed è pertanto necessario ottimizzare le strategie per trattarla e prevenire la sua evoluzione in SC.

Numerosi studi hanno dimostrato che tutti i principali agenti antipertensivi riducono l'incidenza di SC, confermando così che la riduzione della PA è una strategia fondamentale per prevenire lo SC nei pazienti con ipertensione arteriosa (39). Ad esempio, una metanalisi di 12 studi condotti sull'ipertensione arteriosa che includevano lo sviluppo di SC ha mostrato significativi benefici terapeutici indotti dalla terapia antipertensiva (40) con una riduzione di nuovi casi di SC del 52% rispetto al placebo.

Nei pazienti con HFREF, numerosi studi indicano che gli inibitori del SRAA ed i beta-bloccanti riducono la mortalità e i tassi di ospedalizzazione, quindi questi agenti sono la terapia di prima

Il trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa è importante nei pazienti con HFpEF. Gli inibitori del SRAA sembrano particolarmente efficaci in questi pazienti. Allo stesso modo i beta-bloccanti sono stati reintrodotti come farmaci con la più elevata classe di raccomandazione (I e livello di evidenza A) (45).

linea in questi pazienti e dovrebbero essere usati come base del trattamento antipertensivo e della disfunzione VS (41–44). Il trattamento intensivo dell'ipertensione arteriosa è altrettanto importante nei pazienti con HFpEF. Gli inibitori del SRAA sembrano particolarmente efficaci in questi pazienti. Allo stesso modo i beta-bloccanti sono stati reintrodotti come farmaci con la più elevata classe di raccomandazione (I e livello di evidenza A) (45). Le più recenti linee guida sul trattamento dell'ipertensione arteriosa definiscono quale possa essere una corretta strategia terapeutica nel trattare a target i pazienti ipertesi o ad evitare lo sviluppo di HFpEF (Figura 5) (46).

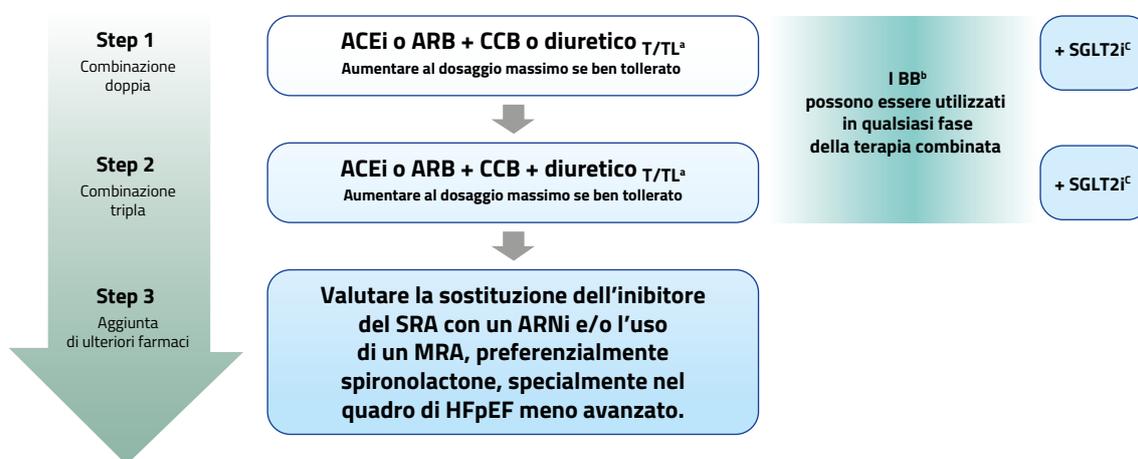
Risulta evidente come i beta-bloccanti possano essere inseriti come terapia di associazione in ogni step dell'approccio terapeutico. I beta-bloccanti sono una classe di farmaci utilizzata da più di 30 anni nella terapia antipertensiva. Esistono 3 generazioni di farmaci beta-bloccanti, col tempo introdotte nella pratica clinica. In particolare, la terza generazione di beta-bloccanti è composta da molecole sia selettive sia non selettive per β_1 che però possiedono proprietà aggiuntive (come la capacità vasodilatatoria di stimolare la produzione di NO) che devono essere prese in considerazione per ottimizzare una terapia di tipo personalizzato. Il nebivololo appartiene alla terza generazione di beta-bloccanti e, infatti, possiede non solo un'elevata selettività per β_1 , ma anche proprietà vasodilatatorie ed una lunga durata d'azione. In particolare, il nebivololo è la molecola, rispetto ai beta-bloccanti di generazioni precedenti, con più alta selettività per β_1 ; inoltre, non sembra possedere né attività simpaticomimetica intrinseca né antagonismo α -adrenergico (47). La vasodilatazione arteriosa endotelio-dipendente, che si manifesta anche a livello coronarico, deriva dalle proprietà agoniste sui recettori β_3 che determinano l'incremento di disponibilità di ossido nitrico (NO) con 2 meccanismi, la riduzione del superossido e quindi della inattivazione del NO e lo stimolo della NO sintetasi (48).

Alla luce delle sue caratteristiche il nebivololo ha indicazioni terapeutiche approvate per il trattamento della ipertensione essenziale oltre che dello SC cronico dell'anziano (≥ 70 anni) di grado lieve o moderato con diversa eziologia in aggiunta alle terapie standard.

Una metanalisi di 12 studi randomizzati su pazienti ipertesi ha dimostrato che la terapia con nebivololo 5 mg/die in monosomministrazione si associava ad una maggiore probabilità di raggiungere l'obiettivo della normalizzazione della

Trattamento dell'ipertensione nello SC con HFpEF

Raccomandazioni	CoR	LoE
Si raccomanda il trattamento dell'ipertensione con tutte le principali classi di farmaci antipertensivi (ACE-inibitori o ARB, beta bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici tiazidici/tiazidici-simili (T/TL)) nei pazienti con HFpEF	I	A
Gli inibitori di SGLT2 sono raccomandati indipendentemente dalla presenza di diabete di tipo 2	I	A
La sostituzione di un inibitore del sistema renina-angiotensina (SRA) con un ARNi (sacubitril/valsartan) può essere presa in considerazione, specialmente nel quadro di HFpEF meno avanzato	II	B
Il trattamento con un antagonista del recettore dei mineralcorticoidi (MRA), come spironolactone, può essere preso in considerazione indipendentemente dalla diagnosi di ipertensione resistente clinicamente accertata, soprattutto nel quadro di HFpEF meno avanzato	II	B



Terapia ipotensiva nell'ipertensione e nell'HFpEF. (a) Uso dei Diuretici: utilizzare un diuretico T/TL se la filtrazione glomerulare stimata (eGFR) è > 45 ml/min/1,73 m². Valutare la transizione a un diuretico dell'ansa se l'eGFR è compreso tra 30 e 45 ml/min/1,73 m². Utilizzare un diuretico dell'ansa se l'eGFR è < 30 ml/min/1,73 m² o in pazienti con ritenzione di liquidi/edema. (b) I beta-bloccanti (BB) dovrebbero essere utilizzati come terapia medica secondo le linee guida nelle rispettive indicazioni o considerati in diverse altre condizioni. (c) Utilizzare gli inibitori di SGLT2i secondo le raccomandazioni.

Modificata da ref. (46)

FIGURA 5

pressione ed a minori effetti collaterali rispetto a dosaggi terapeutici di altri farmaci antipertensivi (ACE inibitori, sartani, calcio-antagonisti) (49).

Il neivololo sembra essere un beta-bloccante particolarmente adatto ai pazienti ipertesi e diabetici. Lo studio YESTONO aveva l'obiettivo di verificare gli effetti ipotensivi e metabolici del neivololo in pazienti ipertesi con diabete di tipo 2 (con o senza altre comorbidità) (50). Ai pazienti arruolati è stato prescritto il trattamento con neivololo, in monoterapia o in aggiunta ad altri farmaci antipertensivi. Dopo tre mesi dall'introduzione in terapia del neivololo, la pressione sistolica e diastolica sono diminuite rispettivamente di 21,1 e 10,9 mmHg e il 62% dei pazienti è risultato raggiungere l'obiettivo raccomandato di pressione < 130/80 mmHg, dimostrando l'efficacia dell'effetto an-

tipertensivo della molecola. I parametri più rilevanti valutati in questo studio erano però i parametri metabolici come glicemia a digiuno, emoglobina glicata, peso, colesterolo totale e trigliceridi. A 3 mesi dall'inizio dell'assunzione di neivololo, tutti i parametri elencati sono risultati essere significativamente migliorati rispetto ai livelli registrati all'inizio dello studio, supportando l'ipotesi che il neivololo, a differenza dei beta-bloccanti della prima e seconda generazione, non ha effetti dismetabolici nel paziente iperteso.

In conclusione, esiste una relazione pericolosa tra ipertensione arteriosa e SC? Sì! È una relazione stretta, maligna ma che si può prevenire e curare. Sta a noi essere efficaci e non inerti, sviluppando un'alleanza terapeutica efficace tra medico e paziente.

3. HFpEF: diagnosi e caratteristiche dei pazienti

Lo SC con HFpEF è caratterizzato da segni e sintomi di SC con una FE VS $\geq 50\%$. Pertanto, lo SC può essere definito emodinamicamente in un paziente con FE VS preservata come una ridotta capacità del cuore di pompare sangue nell'organismo in una quantità commisurata alle esigenze dell'organismo stesso (Tabella 1) (51).

L'HFpEF è maggiormente presente nei pazienti anziani ed è associata a comorbidità come ipertensione arteriosa, insufficienza renale, diabete, obesità e sindrome metabolica (52,53). I meccanismi fisiopatologici che determinano tale

patologia non sono ancora completamente compresi, ma sono correlati a sovraccarico pressorio, infiammazione sistemica, disfunzione coronarica, ischemia tissutale, fibrosi, disfunzione metabolica e disfunzione endoteliale. Esistono una serie di patologie o disturbi CV che hanno lo stesso profilo emodinamico presente nell'HFpEF ma che non dovrebbero essere considerate un vero HFpEF. Riunire tutte queste eziologie specifiche sotto la definizione dell'HFpEF, analogamente a quanto avviene per l'HFREF, può determinare un aumento dell'eterogeneità, rischiando di privare alcuni pazienti di potenziali terapie specifiche (54,55) (Tabella 2).

Definizione dello scompenso cardiaco e criteri diagnostici

Definizione IC	Criteri	
Framingham	<p>Criteri maggiori: dispnea parossistica notturna; distensione della vena giugulare; rantoli; cardiomegalia radiografica; edema polmonare acuto; S3 galoppo; aumento della pressione venosa centrale (> 16 cm); reflusso epatogiugulare; perdita di peso $> 4,5$ kg in 5 giorni in risposta al trattamento</p> <p>Criteri minori: edema bilaterale della caviglia; tosse notturna; dispnea da sforzo ordinario; epatomegalia; versamento pleurico; diminuzione della capacità vitale di un terzo rispetto al massimo registrato; tachicardia (FC > 120 bpm)</p>	Richiede due criteri principali o due criteri minori più un criterio maggiore contemporaneamente; criteri minori sono accettabili solo se non riconducibili ad altre condizioni
Emodinamica	Incapacità del cuore di pompare il sangue in modo adeguato a soddisfare la domanda metabolica a pressioni di riempimento cardiaco normali	\uparrow Pressione di riempimento del VS a riposo o sotto sforzo; riserva di gittata cardiaca $< 80\%^*$, prevista in base alla domanda metabolica**

*Definita dalla pressione telediastolica del VS o dalla WP ≥ 15 mmHg a riposo e/o ≥ 25 mmHg durante l'esercizio. **L'aumento previsto della gittata cardiaca con l'esercizio è il prodotto di un aumento del consumo di ossigeno $\times 6$. La riserva di gittata cardiaca è definita come il quoziente tra l'esercizio misurato meno la resa a riposo e quella prevista meno la resa a riposo.

Modificata da ref. (51)

TABELLA 1

Eziologia, strumenti diagnostici e trattamenti specifici dei disturbi CV con profilo emodinamico simile all'HFpEF

Eziologia	Strumenti diagnostici	Trattamento specifico
HFpEF	Ecocardiogramma, score clinici, peptidi natriuretici, eco-stress e/o cateterismo cardiaco (casi selezionati)	SGLT2i ed altro
Amiloidosi cardiaca	Ecocardiogramma, proteine monoclonali, scintigrafia con radionuclidi, biopsia	Tafamidis o chemioterapia
Cardiomiopatia ipertrofica	Ecocardiografia, risonanza magnetica cardiaca	Beta-bloccanti, bloccanti dei canali del calcio o terapie di riduzione del setto (per la cardiomiopatia ostruttiva)
Sarcoidosi Cardiaca	MRI, FDG-PET, biopsia	Agenti immunosoppressivi
Pericardite costrittiva	Ecocardiogramma, RMN or TC, cateterismo cardiaco	Pericardiectomia
Malattie valvolari	Ecocardiogramma, cateterismo cardiaco	Interventi chirurgici e percutanei
Malattia coronarica	Coronarografia, scintigrafia miocardica, angioTC	Rivascolarizzazione, aspirina, statina
IC ad alta gittata	Valutare shunts artero-venosi e malattie epatiche	Trattamenti diretti verso la causa (e.g. trapianto epatico)
Miocardite	RMN cuore, biopsia	Agenti immunosoppressivi in casi specifici (e.g. per miocardite gigantocellulare)
Tossica	Test sanguigni specifici, biopsia	Rimozione della causa tossica (e.g. alcool, cocaina, chemioterapia)

Modificata da ref. (51)

TABELLA 2

L'HFpEF è una condizione che prevede un percorso diagnostico complesso mirato a fornire una diagnosi accurata per prescrivere farmaci adeguati e identificare cause specifiche, cercando di fenotipizzare nel modo più preciso possibile i pazienti. La diagnosi può risultare complessa, tant'è che l'HFpEF è sotto-diagnosticata. La diagnosi di HFpEF richiede una valutazione multiparametrica che include una valutazione ecocardiografica di base, un dosaggio dei livelli di biomarcatori cardiaci, l'utilizzo di scores, ed in casi selezionati l'ecocardiografia da stress e/o una valutazione invasiva. Sebbene l'*American Society of Echocardiography* e l'*European Association of Cardiovascular Imaging* abbiano proposto un approccio basato sui dati ecocardiografici, in casi selezionati sintomi e disfunzione diastolica non presenti a riposo possono emergere da sforzo, rendendo necessari test da sforzo, sia invasivi che non.

L'uso dei peptidi natriuretici è utile e necessario per la diagnosi di HFpEF. I peptidi natriuretici sono validi predittori di esiti sfavorevoli nei pazienti con SC indipendentemente dai valori della FE VS. Il BNP e l'NTproBNP si sono dimostrati, rispettivamente, più sensibile e più specifico per la diagnosi HFpEF. Le raccomandazioni dell'ESC per la diagnosi di HFpEF hanno indicato che un NT-proBNP > 220 pg/mL o BNP > 80 pg/mL sono i criteri principali per la diagnosi di HFpEF nei pazienti in ritmo sinusale, mentre un NT-proBNP > 660 pg/ml o BNP > 240 pg/ml dovrebbero essere utilizzati come *cut-off* nei pazienti con fibrillazione atriale (56-58).

È inoltre da considerare la diversa sensibilità e specificità di va-

lori intermedi di NTproBNP in rapporto all'età dei pazienti. Nei pazienti ultrasessantacinquenni (la maggioranza dei pazienti con HFpEF) i valori di NTproBNP della zona grigia variano tra 300 e 1800 pg/ml, mentre lo scompenso viene ritenuto probabile per valori >1800 pg/ml (59).

L'elettrocardiogramma (ECG) è un elemento chiave nella valutazione di pazienti con sospetto HFpEF. L'ECG può evidenziare segni di ischemia, ipertrofia ventricolare sinistra, fibrillazione atriale o altri disturbi del ritmo cardiaco che possono contribuire ai sintomi.

L'ecocardiografia è la modalità di imaging più utilizzata nella diagnosi e nel monitoraggio dell'HFpEF e comprende la misurazione della FE VS, della massa miocardica e dei volumi atriali, la valutazione delle pressioni di riempimento e la misurazione della pressione arteriosa polmonare (PAP). La misurazione della funzione di riempimento è essenziale. Inoltre, l'ecocardiografia consente la valutazione delle comorbidità e delle cause sottostanti di HFpEF.

A questo punto, l'uso di algoritmi validati è utile per confermare, escludere o suggerire la diagnosi di HFpEF. In letteratura sono stati pubblicati diversi algoritmi e *scores* che incorporano variabili indipendenti di HFpEF (e.g. H2FPEF e HFA-PEEF). Questi metodi consentono un approccio bayesiano alla diagnosi di HFpEF, in base al quale vengono diagnosticati i pazienti con una probabilità bassa o alta di malattia e ciò permette di riservare il cateterismo cardiaco ai pazienti con una probabilità pre-test di grado intermedio (Figura 6) (51,60).

Strategia diagnostica di un paziente con sospetto HFpEF

1° step:

Valutazione della probabilità pre-test: valutazione clinica più ecocardiografica

2° step:

H2FpEF score

HFA-PEEF score

Score	Variabile clinica	Caratteristiche	Punteggio	Dominio	Criteri maggiori (2 punti)	Criteri minori (1 punto)
H ₂	Sovrappeso	IMC > 30 kg/m ²	2	Funzionale	<ul style="list-style-type: none"> e' settale < 7 cm/s e' laterale < 10 cm/s E/e' medio ≥ 15 velocità di rigurgito tricuspide < 2,8 m/s (Pressione sistolica dell'arteria polmonare > 35 mmHg) 	<ul style="list-style-type: none"> E/é medio 9-14 Deformazione longitudinale globale < 16%
	Ipertensione	≥ 2 farmaci antiipertensivi	1			
F	Fibrillazione atriale	Persistente o parossistica	3	Morfologico	<ul style="list-style-type: none"> LAVi ≥ 34 mL/m² LVMi ≥ 149/122 g/m² (m/v) e spessore relativo di parete > 0,42 	<ul style="list-style-type: none"> LAVi 2-34 mL/m² LVMi ≥ 115/95 g/m² (m/v) Spessore relativo di parete > 0,42 Spessore della parete del ventricolo sinistro ≥ 12 mm
P	Ipertensione polmonare	Pressione sistolica dell'arteria polmonare > 35 mmHg (misurata con ecocardiografia Doppler)	1			
E	Età avanzata	> 60 anni	1	Biomarcatore (ritmo sinusale)	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 220 pg/ml BNP > 80 pg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 125-220 pg/ml BNP 35-80 pg/ml
F	Pressione di riempimento	Rapporto E/é > 9 (misurato con ecocardiografia Doppler)	1	Biomarcatore (fibrillazione atriale)	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP > 660 pg/ml BNP > 240 pg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> NT-proBNP 365-660 pg/ml BNP 105-240 pg/ml

- **Bassa probabilità, HFpEF improbabile (punteggio H2FPEF di 0-1, punteggio HFA-PEEF di 0-1)**

- **Alta probabilità, probabile HFpEF (punteggio H2FPEF di 6-9, punteggio HFA-PEEF di 5-6)**

- **Se probabilità intermedia (punteggio H2FPEF di 2-5, punteggio HFA-PEEF di 2-4)**

4° step: Test da emodinamico da sforzo

Modificata da ref. (51)

FIGURA 6

Un ruolo importante ha anche il test cardiopolmonare (CPET) per la possibilità di valutare una moltitudine di variabili derivate, fornendo informazioni approfondite delle cause cardiache o non cardiache della limitazione dell'esercizio. Il CPET è particolarmente utile per differenziare l'HFpEF dalla dispnea non cardiaca. La risonanza magnetica cardiaca (RMC) contribuisce a caratterizzare le alterazioni anatomiche e funzionali dei pazienti con HFpEF. La RMC fornisce informazioni sulla morfologia cardiaca, la massa del VS, la *compliance* del VS e la presenza di fibrosi miocardica. Anche la scintigrafia miocardica può essere un esame utile per escludere la cardiopatia ischemica come causa dei sintomi.

Infine, in casi selezionati per la diagnosi di HFpEF può essere utile la misurazione della PAP e la determinazione della pressione venosa polmonare (PVP) media con cateterismo cardiaco. La PVP media ed una pressione capillare polmonare (WP) ≥ 15 mmHg possono aiutare a stabilire la presenza di congestione polmonare, confermando così la diagnosi di HFpEF. Talvolta, se i valori di WP aumentano e rientrano in determinati intervalli con il sollevamento passivo delle gambe, si suggerisce di eseguire un cateterismo cardiaco da sforzo su cicloergometro che ha dimostrato un'elevata accuratezza in caso di stress-WP ≥ 25 mmHg.

4. HFpEF: trattamento attuale e nuove linee guida

Fino all'arrivo degli SGLT2i, il trattamento dell'HFpEF è stato probabilmente l'argomento di ricerca CV che ha raccolto più insuccessi scientifici, probabilmente per l'errore di fondo di volere trattare con modalità "one size fits all" una malattia estremamente eterogenea per eziologia e meccanismi fisiopatologici (61).

Solo recentemente, l'HFpEF ha trovato una prima possibilità di cura "specificata" con i 2 trial *Emperor Preserved* (Anker) e *Deliver* (Solomon), alla base della classe di raccomandazione IA per empagliflozin e dapagliflozin nell'HFmrEF e nell'HFpEF. In particolare, nei pazienti con HFmrEF o HFpEF arruolati nello studio *Deliver*, 4 su 5 partecipanti (corrispondente all'83% della popolazione di studio) sono stati trattati con un beta-bloccante. L'uso di beta-bloccanti non è stato associato a un rischio più elevato di peggioramento dello scompenso cardiaco o morte cardiovascolare. Inoltre, il farmaco dapagliflozin ha ridotto in modo consistente e sicuro gli eventi clinici, indipendentemente dall'uso di beta-bloccanti (62).

Per quanto riguarda i farmaci antagonisti/modulatori neuroormonali la classe di raccomandazione nell'HFmrEF è IIB, mentre nell'HFpEF l'indicazione di classe IA per questi farmaci rientra nel più generico ma non meno importante "trattamento eziologico e delle comorbidità CV e non CV", ed in particolare nei pazienti con ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica.

Nell'*Emperor Preserved* la prescrizione di farmaci antineuroormo-

Il nebivololo, beta-bloccante con elevata selettività β_1 e vasodilatazione mediata da un aumentato rilascio di ossido nitrico, ha dimostrato un profilo di tollerabilità più favorevole, incluso sulla sfera sessuale (65).

nali è stata la più elevata (inibitori del SRA 81%, beta-bloccanti 86%, antialdosteronici 37%) (63), pur non al livello di prescrizione dell'HFmrEF, ma superiore a quella dello studio *Deliver* (64). Nell'Osservatorio CV del Friuli-Venezia Giulia, su pazienti più anziani e multimorbidi, gli antagonisti neuroormonali sono stati prescritti nell'HFpEF in una percentuale ridotta rispetto a HFmrEF e HFpEF (inibitori del SRA 67%, beta-bloccanti 74%, antialdosteronici 31%) (7).

Una delle novità delle ultime linee guida è stata il riposizionamento dei beta-bloccanti nel trattamento di prima linea dell'ipertensione con classe di raccomandazione IA, alla pari di ACE inibitori, sartani, calcio antagonisti e diuretici tiazidici (46). Se i beta-bloccanti di prima e seconda generazione (propranololo, atenololo and metoprololo) sono in grado di ridurre il rischio di stroke, SC ed eventi CV maggiori in modo paragonabile agli altri farmaci antipertensivi (con l'eccezione di un minore effetto preventivo sull'ictus), è anche vero che dimostrano una maggiore frequenza di effetti collaterali ed una minore persistenza in trattamento. Al contrario, il nebivololo, beta-bloccante con elevata selettività β_1 e vasodilatazione mediata da un aumentato rilascio di ossido nitrico, ha dimostrato un profilo di tollerabilità più favorevole, incluso sulla sfera sessuale (65). In uno studio di popolazione, non sono state registrate differenze significative sugli outcomes CV tra i 118.133 pazienti trattati con nebivololo o carvedilolo e 267.891 pazienti trattati con atenololo (66), mentre in un altro studio, l'utilizzo del nebivololo si è associato ad una maggiore protezione CV, in confronto ad atenololo o metoprololo (67). Non ci sono tuttavia trial di outcome in pazienti ipertesi trattati con beta-bloccanti con attività di vasodilatazione.

Nella cardiopatia ischemica (68) i beta-bloccanti hanno una azione antischemica e permettono di ridurre la FC a riposo a 55-60 bpm. In pazienti con pregresso infarto miocardico e HFmrEF, l'uso dei beta-bloccanti è convincentemente associato ad una riduzione della mortalità e/o degli eventi CV. Tuttavia, nell'epoca attuale, caratterizzata da una elevata proporzione di pazienti con infarto miocardico rivascolarizzati precocemente con bassa probabilità di HFmrEF, c'è una carenza di trial randomizzati e controllati e l'effetto protettivo dei beta-bloccanti è meno chiaro (69,70).

Infine, i beta-bloccanti sono raccomandati dalle linee guida europee sulla fibrillazione atriale (71) come terapia di prima linea, nel controllo della FC e, con minori evidenze, per il controllo del

ritmo, in associazione ai farmaci antiaritmici, in particolare nei pazienti in cui la fibrillazione atriale si associa a ipertensione e/o SC, indipendentemente dalla FE.

Un ultimo aspetto riguarda il valore prognostico della FC e la possibilità che il paziente con HFpEF, spesso anziano e multimorbido, trattato con beta-bloccanti, possa subire un effetto negativo sulla sua sintomatologia per la loro azione sulla competenza cronotropa. Una FC elevata (> 80 bpm), comune nell'ipertensione per l'attivazione simpatica ed associata ad una mortalità più elevata (72), è probabilmente alla base del reinserimento della terapia betabloccante tra i farmaci di prima linea nell'ipertensione (73).

Una associazione tra mortalità e frequenza cardiaca è stata osservata anche nella cardiopatia ischemica. Oba et al. hanno dimostrato che in pazienti giapponesi con malattia coronarica una FC ≥ 75 bpm era indipendentemente associata ad una maggiore frequenza di eventi CV e cerebrovascolari maggiori (74).

Discorso parzialmente diverso va fatto per la fibrillazione atriale. Come detto, da un lato i beta-bloccanti sono fortemente raccomandati per migliorare la qualità della vita e ridurre il rischio di cardiomiopatia indotta da tachicardia. Dall'altro le linee guida sottolineano che il valore prognostico della FC e del suo controllo nella fibrillazione atriale non è così critico come nel ritmo sinusale. Di conseguenza l'uso dei beta-bloccanti è raccomandato ma con un target prudenziale di FC < 110 bpm.

5. Ruolo dei beta-bloccanti

I beta-bloccanti rappresentano un pilastro irrinunciabile nel trattamento dello HFrEF. Numerosi studi randomizzati con-

trollati hanno infatti dimostrato l'efficacia dei beta-bloccanti, in associazione alle altre classi farmacologiche indicate, nel ridurre mortalità e morbilità nel paziente con HFrEF. In particolare, la riduzione del rischio assoluto di mortalità è stata rispettivamente del 5,5% con il bisoprololo, del 4,6% con il carvedilolo, del 4,5% con il metoprololo, e del 2,2% con il nebivololo (43,75-77). La minore riduzione della mortalità riscontrata nei pazienti trattati con nebivololo sembrerebbe associata all'età più avanzata dei pazienti inclusi nello studio specifico con un possibile impatto delle comorbilità presenti sugli obiettivi dello studio, ed all'arruolamento di circa 1/3 dei pazienti con FE VS > 35% (77). L'utilizzo dei beta-bloccanti è anche associato ad una significativa riduzione della morte improvvisa nel paziente con HFrEF. In generale, gli effetti dei beta-bloccanti nei pazienti con SC sembrerebbero essere maggiori nei pazienti in ritmo sinusale rispetto a quelli con fibrillazione atriale (78).

L'efficacia sulla mortalità per ogni causa è stata inoltre confermata anche per i pazienti con HFmrEF (41-49%) ma non per quelli con HFpEF (78). Bisogna però sottolineare che in quest'ultimo caso una percentuale rilevante di pazienti dovrebbe essere comunque trattata con beta-bloccanti per la presenza di comorbilità quali ad esempio pregressi eventi ischemici miocardici, fibrillazione atriale ad elevata FC e ipertensione arteriosa. Anche in questi pazienti, infatti, una riduzione della FC legata alla terapia beta-bloccante è stata associata ad un minor rischio di ospedalizzazione per cause CV e dell'end point combinato di ospedalizzazioni/mortalità CV (Figura 7) (78). Ad esempio, nello studio di Nodari et al. in 30 pazienti con ipertensione arteriosa e HFpEF trattati con

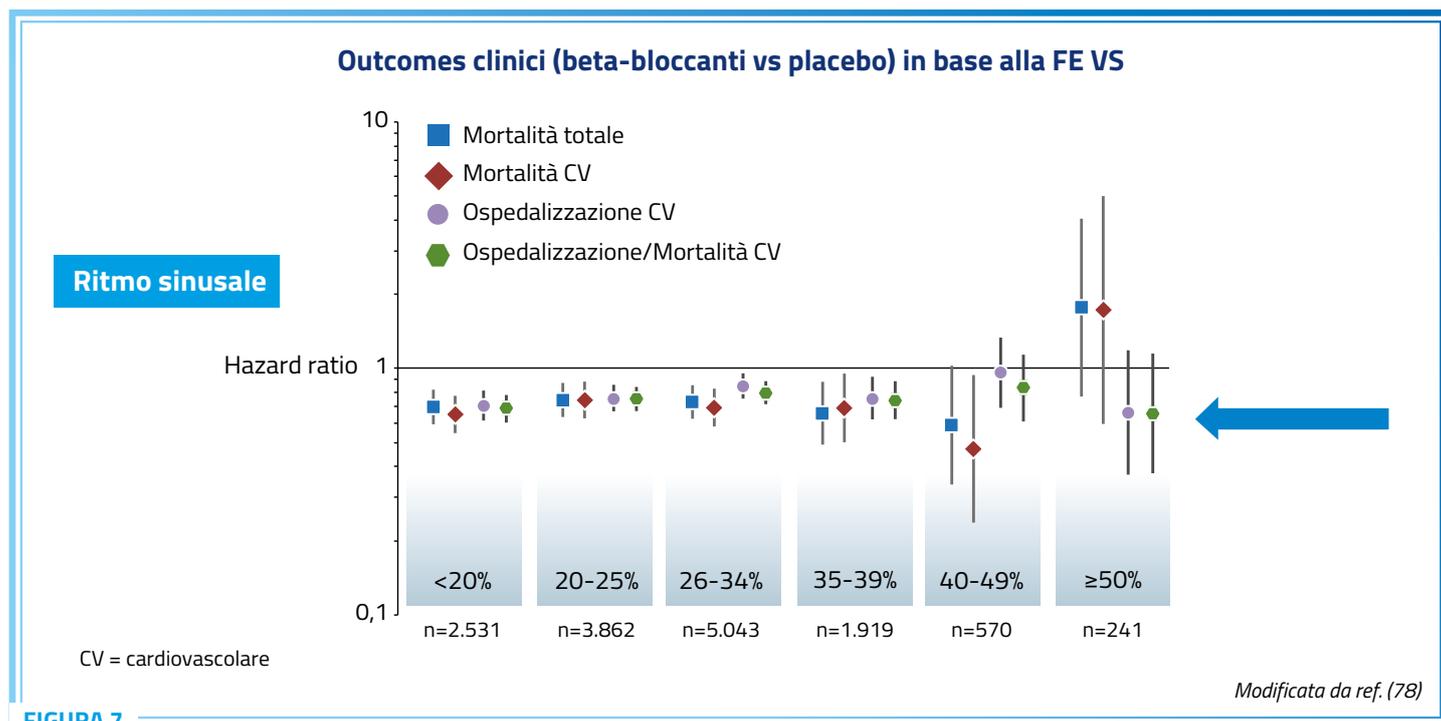


FIGURA 7

neivololo o atenololo, solo il primo ha migliorato significativamente la tolleranza allo sforzo, la funzione diastolica ed i parametri emodinamici (aumento della gittata sistolica, mantenimento dell'indice cardiaco, riduzione della pressione capillare polmonare e delle resistenze periferiche) (79).

Nelle ultime linee guida europee sullo SC i beta-bloccanti sono raccomandati in Classe IIB nei pazienti con HFmrEF. Nei pazienti con HFpEF trovano invece indicazione per il trattamento delle comorbidità CV e non (Classe I) (Figura 8) (3).

Tuttavia, uno studio pubblicato nel 2024 ha dimostrato che l'utilizzo di beta-bloccanti è associato ad un rischio inferiore per il composito primario di eventi cardiaci avversi, come il peggioramento dello scompenso cardiaco o la morte cardiovascolare, in pazienti con HFmrEF o HFpEF (62). Questa associazione è rimasta significativa anche dopo l'aggiustamento per variabili demografiche e prognostiche iniziali e in analisi di sensibilità. Inoltre, l'effetto benefico dei beta-bloccanti non è stato influenzato dalla FE VS.

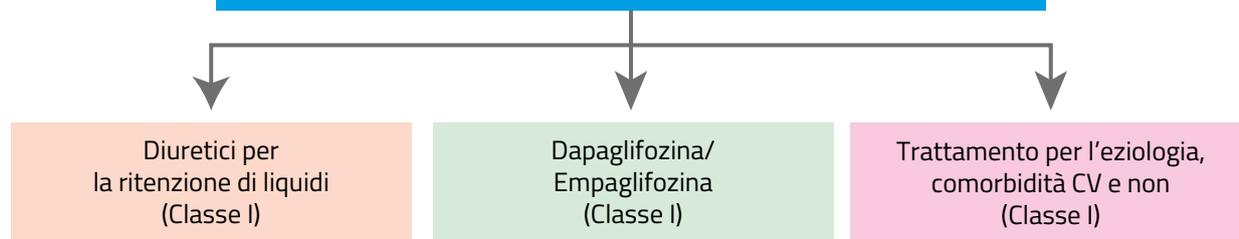
La terapia con beta-bloccanti dovrebbe essere iniziata nei pazienti emodinamicamente stabili, ad un basso dosaggio e

gradualmente aumentata fino al raggiungimento del massimo dosaggio tollerato, idealmente corrispondente al dosaggio target definito dagli studi randomizzati e controllati (Tabella 3) (3,80).

Va sottolineato, tuttavia, che anche l'utilizzo di basse dosi iniziali del farmaco ha comunque dimostrato un effetto benefico sul tasso di mortalità e di ospedalizzazione a 30 giorni dalla randomizzazione (81). La titolazione del dosaggio della terapia con beta-bloccanti (bisoprololo, carvedilolo, neivololo, metoprololo) che hanno indicazione nello SC, si effettua tenendo conto di FC target, pressione arteriosa e tollerabilità. Il raggiungimento di una FC < 70 bpm (e > 50 bpm) può essere considerato l'obiettivo target della terapia con beta-bloccanti nel paziente in ritmo sinusale. La FC rappresenta il principale fattore da monitorare durante la terapia con beta-bloccanti insieme ai valori di pressione arteriosa e alla tollerabilità clinica del farmaco (ad esempio, la comparsa di sintomi o di altri effetti collaterali). È stato peraltro dimostrato come la riduzione della FC, e non il dosaggio totale di beta-bloccante somministrato, sia correlata in maniera di-

La gestione dei pazienti con HFpEF

Gestione dei pazienti con scompenso cardiaco con frazione d'eiezione preservata



CV = cardiovascolare

Modificata da ref. (3)

FIGURA 8

Titolazione dei beta-bloccanti indicati nello SC

Beta-bloccante	Prima dose (mg)	Dose incrementale (mg/giorno)	Dose giornaliera massima raggiungibile (mg)	Durata della titolazione
Bisoprololo	1,25	2,5 - 3,75 - 5 - 7,5 - 10	10	Settimane-mese
Metoprololo succinato	12,5 - 25	25 - 50 - 100 - 200	200	Settimane-mese
Carvedilolo	3,125	6,25 - 12,5 - 25 - 50	50	Settimane-mese
Nebivololo	1,25	2,5 - 5 - 10	10	Settimane-mese

I dati disponibili si riferiscono al metoprololo succinato. In Italia è disponibile solo il metoprololo tartrato.

Modificata da ref. (80)

TABELLA 3

rettamente proporzionale alla riduzione della mortalità (82). Va ricordato in particolare che i beta-bloccanti non sono tutti ugualmente tollerati nei pazienti anziani, che rappresentano la più ampia quota di pazienti con HFpEF, per cui è necessario personalizzare l'intervento terapeutico in termini di tollerabilità e titolazione del farmaco. L'età del paziente deve essere tenuta in considerazione in quanto si è dimostrata essere un fattore significativamente associato al mancato raggiungimento del target terapeutico. In questo contesto, le maggiori evidenze sono a favore del nebivololo sia in HFpEF che in HFmrEF (83). Dal punto di vista clinico, in categorie particolari di pazienti (ad esempio anziani, con BPCO) la maneggevolezza del dosaggio, la possibilità di mono-somministrazione e la selettività per i recettori β_1 (metoprololo, bisoprololo, nebivololo) vanno tenute in considerazione.

In conclusione, i beta-bloccanti giocano un ruolo fondamentale nella gestione terapeutica del paziente con SC indipendentemente dalla FE VS in quanto associati ad un considerevole miglioramento clinico e ad una sostanziale riduzione della mortalità e morbilità. La titolazione graduale del beta-bloccante è un procedimento fondamentale per assicurare l'aderenza alla terapia e ridurre la possibile insorgenza di effetti collaterali, soprattutto nei pazienti anziani e con particolari comorbidità.

6. I Beta-bloccanti non sono tutti uguali: il ruolo del nebivololo

La grande famiglia dei beta-bloccanti è composta da molte molecole con caratteristiche fra loro diverse. Questo comporta nella ricerca del miglior risultato clinico di scegliere la molecola più adatta per quel determinato paziente e quindi di conoscere a fondo sia la farmacologia dei vari beta-bloccanti disponibili che la fisiopatologia del nostro paziente. Purtroppo, studi di comparazione fra i vari beta-bloccanti nelle diverse patologie in cui i beta-bloccanti sono raccomandati sono pochissimi e quindi il processo di accoppiamento farmaco-paziente è per lo più induttivo e lasciato alla buona volontà del medico e viene raramente applicato in clinica.

Il nebivololo è indicato nel trattamento della ipertensione arteriosa e dello SC cronico stabile di grado lieve e moderato in aggiunta alle terapie standard in pazienti anziani di età ≥ 70 anni. Insieme a carvedilolo, metoprololo e bisoprololo è il quarto beta-bloccante per il quale è stata provata l'efficacia clinica. Per quanto concerne il nebivololo, lo studio SENIORS ha dimostrato in una popolazione di pazienti anziani con SC cronico di ridurre l'endpoint primario combinato di mortalità per tutte le cause e i ricoveri per cause cardiovascolari rispetto al placebo con una diminuzione del rischio relativo del 14% (77,84).

Il nebivololo è un beta-bloccante dotato di rilevante β_1 selettività ed ha la caratteristica unica fra i beta-bloccanti di liberare nitrossido. La rilevante β_1 selettività, la più alta tra i beta-bloccanti di generazioni precedenti che si possono prescrivere nello SC comporta l'assenza del blocco dei β_2 recettori presenti sulle cellule alveolari, sia di tipo 1 che di tipo 2, dove i β_2 recettori stimolano varie pompe ioniche o canali ionici la cui azione è di ridurre la quantità di fluidi presenti sugli alveoli. Questo permette una più rapida risoluzione dell'edema polmonare ed un miglior mantenimento della omeostasi dei fluidi intratoracici, entrambe condizioni molto importanti nello SC. Questa informazione è misurabile in termini di diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) che è minore quando si utilizza un beta-bloccante che agisce su entrambi i β_1 e β_2 recettori rispetto ad un beta-bloccante β_1 -selettivo. Un altro aspetto è che l'assenza di azione sui β_2 recettori comporta un minor o assente effetto sulla regolazione riflessa della ventilazione che è una delle cause principali della iperventilazione nello SC. Quest'ultima è associata ad aumento della mortalità ed alla gravità dello scompenso stesso. Lo studio CARNEBI ha dimostrato la diversa attivazione dei chemorecettori periferici per ossigeno e centrali per anidride carbonica in pazienti con SC trattati con bisoprololo, carvedilolo e nebivololo (Tabella 4) (85). Fra i 3, il nebivololo ha una situazione intermedia.

Risultati della sensibilità dei chemorecettori

	Carvedilol	Nebivolol	Bisoprolol	ANOVA	Bonferroni		
					CvsN	CvsB	BvsN
ChemoC CO ₂ (L/min/mmHg)	2,654±1,212	2,851±1,252	3,056±1,309	0,030	0,49	<i>0,032</i>	0,79
ChemoP CO ₂ (L/min/mmHg)	0,060±0,026	0,063±0,033	0,069±0,028	0,015	1	<i>0,011</i>	0,541
ChemoP O ₂ (L/min/SO ₂ %)	0,353±0,23	0,350±0,229	0,427±0,237	0,013	1	<i>0,048</i>	<i>0,016</i>

ChemoC = sensibilità dei chemorecettori centrali; CO₂ = anidride carbonica; ChemoP = sensibilità dei chemorecettori periferici; O₂ = ossigeno; SO₂ = saturazione di ossigeno dell'emoglobina; C = Carvedilolo; N = Nebivololo; B = Bisoprololo. In grassetto = valore statisticamente significativo all'Anova; in corsivo = valore statisticamente significativo al test di Bonferroni.

Modificata da ref. (85)

TABELLA 4

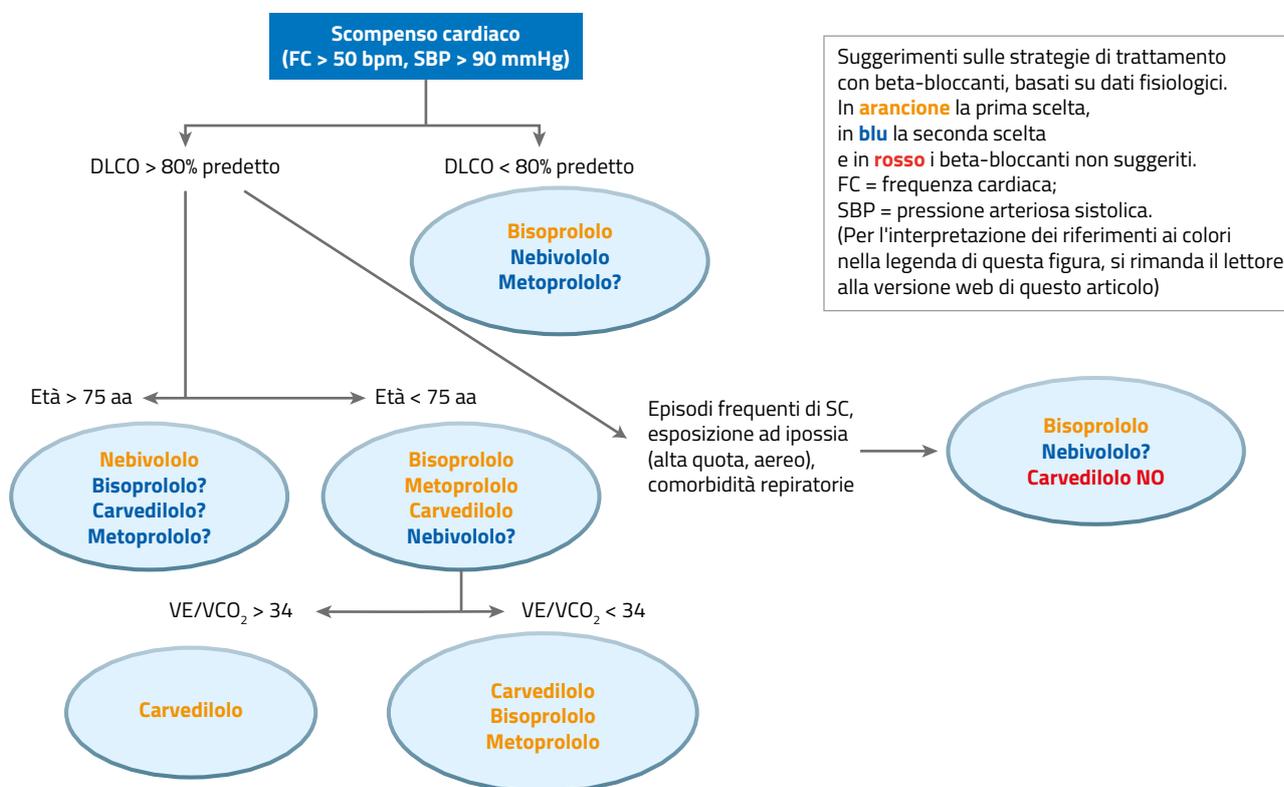
Da un punto di vista pratico, considerando sia gli effetti sulla diffusione alveolo-capillare che quelli sui chemorecettori, è stato proposto uno schema per la scelta del beta-bloccante più adatto nel paziente con SC dove il neivololo risulta tra i preferibili in caso di paziente anziano con DLCO normale o in tutti i casi di paziente con DLCO ridotta (Figura 9) (86).

La liberazione di nitrossido è, tra i farmaci beta-bloccanti, presente solo nel neivololo. Questa è una caratteristica unica che si associa ad una preservata funzione endoteliale. Una ipotesi di lavoro potrebbe essere l'utilizzo del neivololo in soggetti di genere femminile in menopausa che necessitano di terapia betabloccante, in considerazione della fisiologica riduzione del nitrossido tissutale, del progressivo degradamento della funzione endoteliale e dell'incremento dello stress ossidativo e dell'overdrive adrenergico (87,88). Questo approccio è molto attuale in considerazione del ruolo che lo stress ossidativo ha nella pressoché totalità delle patologie CV acquisite. Un'altra ipotesi di lavoro potrebbe anche riguardare il trattamento dell'ipertensione polmonare in considerazione dell'effetto sull'endotelio e sulla cessione di ossigeno in periferia, come suggerito da alcuni esperti (89).

Inoltre, rispetto a molti altri beta-bloccanti il neivololo ha un minore effetto cronotropo negativo cosicché il suo uso si associa raramente a frequenze cardiache molto basse che tanto, ed a volte inutilmente, spaventano i pazienti e gli operatori sanitari. Da notare che la riduzione ancorché lieve della FC a riposo e di quella al picco dell'esercizio fanno sì che l'incremento della FC durante esercizio sia mantenuto. A questo proposito, nei pazienti con SC cronico, quando trattati con neivololo, la capacità di esercizio è simile a quella ottenuta con bisoprololo e superiore a quella osservata con carvedilolo (85).

L'insieme di queste caratteristiche farmacologiche, e cioè la β_1 selettività che permette di preservare lo scambio dei gas a livello della barriera alveolo-capillare, la limitata interferenza con i chemorecettori centrali e periferici, la possibilità di somministrarlo in caso di bronchite cronica, la capacità di liberare nitrossido e la conseguente preservata funzione endoteliale ed il ridotto effetto cronotropo negativo fanno sì che il neivololo possa essere definito un beta-bloccante con caratteristiche di particolare interesse sia per la sua particolare efficacia che per la sua tollerabilità.

Diagramma di flusso del trattamento ottimizzato con beta-bloccanti



Modificata da ref. (86)

FIGURA 9

Bibliografia

1. Becher PM, Lund LH, Coats AJS, Savarese G. An update on global epidemiology in heart failure. *Eur Heart J*. 2022 Aug 21;43(32):3005–7.
2. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, Baker WL, Bosak K, Breathett K, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *J Card Fail*. 2023 Oct;29(10):1412–51.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627–39.
4. Najafi F, Jamrozik K, Dobson AJ. Understanding the ‘epidemic of heart failure’: a systematic review of trends in determinants of heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009 May 22;11(5):472–9.
5. Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *The Lancet*. 2020 Jul;396(10244):121–8.
6. Gori M, Marini M, De Maria R, Gonzini L, Gorini M, Cassaniti L, et al. Age-related changes in clinical characteristics and outcomes of chronic heart failure outpatients in a cardiology setting. A report from the Italian Network on Heart Failure. *Int J Cardiol*. 2022 Jan;346:36–44.
7. Di Lenarda A, Cittar M, Cappelletto C, et al. Dai trial al mondo reale: uno sguardo all’HFpEF dall’Osservatorio Cardiovascolare del Friuli-Venezia Giulia. *G Ital Cardiol* 2024 submitted.
8. Butler J, Usman MS, Anstrom KJ, Blaustein RO, Bonaca MP, Ezekowitz JA, et al. Soluble guanylate cyclase stimulators in patients with heart failure with reduced ejection fraction across the risk spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2022 Nov 16;24(11):2029–36.
9. Hessel FP. Overview of the socio-economic consequences of heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021 Feb;11(1):254–62.
10. Programma Nazionale Esiti. Edizione 2023. [Internet]. [cited 2024 Jan 15]. Available from: <https://pne.agenas.it/ospedaliere/indicatori?noso=cardiovascolare&cond=scompenso%20cardiaco>
11. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC, Coutts A, Wilde K, Burton C, et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care based cohort study with 10-year follow-up in Scotland. *Eur J Heart Fail*. 2017 Sep 3;19(9):1095–104.
12. Remme WJ, McMurray JJV, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur Heart J*. 2005 Nov 1;26(22):2413–21.
13. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;S1071-9164(21)00050-6.
14. Vasan RS, Xanthakis V, Lyass A, Andersson C, Tsao C, Cheng S, et al. Epidemiology of Left Ventricular Systolic Dysfunction and Heart Failure in the Framingham Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jan;11(1):1–11.
15. Simmonds SJ, Cuijpers I, Heymans S, Jones EA V. Cellular and Molecular Differences between HFpEF and HFrEF: A Step Ahead in an Improved Pathological Understanding. *Cells*. 2020 Jan 18;9(1):242.
16. Khan MS, Samman Tahhan A, Vaduganathan M, Greene SJ, Alrohaibani A, Anker SD, et al. Trends in prevalence of comorbidities in heart failure clinical trials. *Eur J Heart Fail*. 2020 Jun 15;22(6):1032–42.
17. Desai AS, Jhund PS, Claggett BL, Vaduganathan M, Miao ZM, Kondo T, et al. Effect of Dapagliflozin on Cause-Specific Mortality in Patients With Heart Failure Across the Spectrum of Ejection Fraction: A Participant-Level Pooled Analysis of DAPA-HF and DELIVER. *JAMA Cardiol*. 2022 Dec 1;7(12):1227–34.
18. Mentz RJ, Felker GM. Noncardiac Comorbidities and Acute Heart Failure Patients. *Heart Fail Clin*. 2013 Jul;9(3):359–67.
19. Moser M, Hebert PR. Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Apr;27(5):1214–8.
20. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438):937–52.
21. Frohlich ED, Apstein C, Chobanian A V, Devereux RB, Dustan HP, Dzau V, et al. The heart in hypertension. *N Engl J Med*. 1992 Oct 1;327(14):998–1008.
22. Agno FS, Chinali M, Bella JN, Liu JE, Arnett DK, Kitzman DW, et al. Aortic valve sclerosis is associated with preclinical cardiovascular disease in hypertensive adults: the Hypertension Genetic Epidemiology Network study. *J Hypertens*. 2005 Apr;23(4):867–73.
23. Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000 Jun;5(2):167–73.
24. Kenchaiah S, Narula J, Vasan RS. Risk factors for heart failure. *Med Clin North Am*. 2004 Sep;88(5):1145–72.
25. Mahmood SS, Wang TJ. The epidemiology of congestive heart failure: the Framingham Heart Study perspective. *Glob Heart*. 2013 Mar 1;8(1):77–82.
26. Tocci G, Sciarretta S, Volpe M. Development of heart failure in recent hypertension trials. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1477–86.
27. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ V. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol*. 2012 Dec 11;60(23):2349–56.
28. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011 Jan 25;123(3):327–34.
29. Giampietri C, Petrungaro S, Musumeci M, Coluccia P, Antonangeli F, De Cesaris P, et al. c-Flip overexpression reduces cardiac hypertrophy in response to pressure overload. *J Hypertens*. 2008 May;26(5):1008–16.
30. Díez J, González A, López B, Querejeta R. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2005 Apr;2(4):209–16.

31. López B, González A, Querejeta R, Larman M, Díez J. Alterations in the pattern of collagen deposition may contribute to the deterioration of systolic function in hypertensive patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):89–96.
32. López B, Querejeta R, González A, Larman M, Díez J. Collagen cross-linking but not collagen amount associates with elevated filling pressures in hypertensive patients with stage C heart failure: potential role of lysyl oxidase. *Hypertension*. 2012 Sep;60(3):677–83.
33. Díez J. Arterial hypertension in patients with heart failure. *Heart Fail Clin*. 2014 Apr;10(2):233–42.
34. Steeds RP. Multimodality imaging in heart failure patients. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Mar;28(2):209–15.
35. Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1997 Mar 4;95(5):1222–30.
36. Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosimini E, Silva P, Imparato A, Corrà U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Aug;28(2):383–90.
37. Ohtani T, Mohammed SF, Yamamoto K, Dunlay SM, Weston SA, Sakata Y, et al. Diastolic stiffness as assessed by diastolic wall strain is associated with adverse remodelling and poor outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1742–9.
38. Armstrong AC, Gidding S, Gjesdal O, Wu C, Bluemke DA, Lima JAC. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Aug;5(8):837–48.
39. Georgiopoulou V V, Kalogeropoulos AP, Butler J. Heart failure in hypertension: prevention and treatment. *Drugs*. 2012 Jul 9;72(10):1373–98.
40. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011 Mar 14;171(5):384–94.
41. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987 Jun 4;316(23):1429–35.
42. SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med*. 1991 Aug 1;325(5):293–302.
43. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, Colucci WS, Fowler MB, Gilbert EM, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med*. 1996 May 23;334(21):1349–55.
44. Brophy JM, Joseph L, Rouleau JL. Beta-blockers in congestive heart failure. A Bayesian meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2001 Apr 3;134(7):550–60.
45. McMurray JJ V, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2012 Aug;14(8):803–69.
46. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023 Dec 1;41(12):1874–2071.
47. Czuriga I, Rieicansky I, Bodnar J, Fulop T, Kruzsicz V, Kristof E, et al. Comparison of the new cardioselective beta-blocker nebivolol with bisoprolol in hypertension: the Nebivolol, Bisoprolol Multicenter Study (NEBIS). *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003 May;17(3):257–63.
48. Sorrentino SA, Doerries C, Manes C, Speer T, Dessy C, Lobysheva I, et al. Nebivolol exerts beneficial effects on endothelial function, early endothelial progenitor cells, myocardial neovascularization, and left ventricular dysfunction early after myocardial infarction beyond conventional 1-blockade. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 1;57(5):601–11.
49. Van Bortel LM, Fici F, Mascagni F. Efficacy and tolerability of nebivolol compared with other antihypertensive drugs: a meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2008;8(1):35–44.
50. Schmidt AC, Graf C, Brixius K, Scholze J. Blood pressure-lowering effect of nebivolol in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus: the YESTONO study. *Clin Drug Investig*. 2007;27(12):841–9.
51. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):559–73.
52. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1598–617.
53. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):73–90.
54. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e876–94.
55. Lüscher TF. Lumpers and splitters: the bumpy road to precision medicine. *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3292–6.
56. Ho JE, Zern EK, Wooster L, Bailey CS, Cunningham T, Eisman AS, et al. Differential Clinical Profiles, Exercise Responses, and Outcomes Associated With Existing HFpEF Definitions. *Circulation*. 2019 Jul 30;140(5):353–65.
57. Eisman AS, Shah R V, Dhakal BP, Pappagianopoulos PP, Wooster L, Bailey C, et al. Pulmonary Capillary Wedge Pressure Patterns During Exercise Predict Exercise Capacity and Incident Heart Failure. *Circ Heart Fail*. 2018 May;11(5):e004750.
58. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske

- B, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2014 Nov 21;35(44):3103–12.
59. Castiglione V, Aimo A, Vergaro G, Saccaro L, Passino C, Emdin M. Biomarkers for the diagnosis and management of heart failure. *Heart Fail Rev.* 2022 Mar;27(2):625–43.
60. Albani S, Zilio F, Scicchitano P, Musella F, Ceriello L, Marini M, et al. Comprehensive diagnostic workup in patients with suspected heart failure and preserved ejection fraction. *Hellenic J of Cardiology* 2023 Sep 22;S1109-9666(23)00184-7.
61. Ahmad T, Desai NR, Januzzi JL. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2020 Mar;8(3):185–7.
62. Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Kosiborod MN, et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients With HFmrEF or HFpEF. *JACC Heart Fail.* 2024 Apr;12(4):631–44.
63. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020 Dec 8;22(12):2383–92.
64. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2022 Mar;10(3):184–97.
65. Brixius K, Middeke M, Lichtenthal A, Jahn E, Schwinger RHG. Nitric oxide, erectile dysfunction and beta-blocker treatment (MR NOED study): benefit of nebivolol versus metoprolol in hypertensive men. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007 Apr;34(4):327–31.
66. Chan You S, Krumholz HM, Suchard MA, Schuemie MJ, Hripscak G, Chen R, et al. Comprehensive Comparative Effectiveness and Safety of First-Line β -Blocker Monotherapy in Hypertensive Patients: A Large-Scale Multicenter Observational Study. *Hypertension.* 2021 May 5;77(5):1528–38.
67. Huck DM, Rosenberg MA, Stauffer BL. Nebivolol and incident cardiovascular events in hypertensive patients compared with nonvasodilatory beta blockers. *J Hypertens.* 2022 May 1;40(5):1019–29.
68. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan 14;41(3):407–77.
69. Dahl Aarvik M, Sandven I, Dondo TB, Gale CP, Ruddox V, Munkhaugen J, et al. Effect of oral β -blocker treatment on mortality in contemporary post-myocardial infarction patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2019 Jan 1;5(1):12–20.
70. Misumida N, Harjai K, Kernis S, Kanei Y. Does Oral Beta-Blocker Therapy Improve Long-Term Survival in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction With Preserved Systolic Function? A Meta-Analysis. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016 May;21(3):280–5.
71. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373–498.
72. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D'Agostino RB. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. *Am Heart J.* 1993 Apr;125(4):1148–54.
73. 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 Dec 31;31(1):210–24.
74. Oba Y, Kabutoya T, Kohro T, Imai Y, Kario K, Sato H, et al. Relationships Among Heart Rate, β -Blocker Dosage, and Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease in a Real-World Database Using a Multimodal Data Acquisition System. *Circ J.* 2023 Jan 25;87(2):336–44.
75. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999 Jun 12;353(9169):2001–7.
76. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999 Jan 2;353(9146):9–13.
77. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005 Feb;26(3):215–25.
78. Cleland JGF, Bunting K V, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018 Jan 1;39(1):26–35.
79. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail.* 2003 Oct;5(5):621–7.
80. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2005 Jun;26(11):1115–40.
81. Packer M, McMurray JJ V. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jun;23(6):882–94.
82. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, Leung AA, Armstrong PW. Meta-analysis: beta-blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med.* 2009 Jun 2;150(11):784–94.
83. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2009 Jun 9;53(23):2150–8.
84. Tavazzi L. Il trial SENIORS nel contesto della terapia dello scompenso cardiaco nel paziente anziano. *G Gerontol* 2005;53:248-252.
85. Contini M, Apostolo A, Cattadori G, Paolillo S, Iorio A, Bertella E, et al. Multiparametric comparison of CARvedilol, vs. NEbivolol, vs. Bisoprolol in moderate heart failure: the CARNEBI trial. *Int J Cardiol.* 2013 Oct 3;168(3):2134–40.

86. Sinagra G, Corrà U, Contini M, Magrì D, Paolillo S, Perrone Filardi P, et al. Choosing among β -blockers in heart failure patients according to β -receptors' location and functions in the cardiopulmonary system. *Pharmacol Res.* 2020 Jun;156:104785.
87. Sciomer S, De Carlo C, Moscucci F, Maffei S. Age at menopause: A fundamental data of interest to acquire in female patients' anamnesis. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:358–9.
88. Sciomer S, Moscucci F, Maffei S, Gallina S, Mattioli A V. Prevention of cardiovascular risk factors in women: The lifestyle paradox and stereotypes we need to defeat. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 Apr;26(6):609–10.
89. Badagliacca R, Mercurio V, Romeo E, Correale M, Masarone D, Papa S, et al. Beta-blockers in pulmonary arterial hypertension: Time for a second thought? *Vascul Pharmacol.* 2022 Jun;144:106974.

Una scelta di *valore* per favorire l'aderenza¹

TRIPLIAM
perindopril / indapamide / amlodipina

COVERLAM
perindopril / amlodipina

Preterax
perindopril arginina / indapamide

COSYREL
Bisoprololo fumarato Perindopril arginina

TRIVERAM
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA



SERVIER
moved by you

Depositato in AIFA in data 02/03/2023 - Cod. Az. M-COSYR-IT-00030

REGIME DI FORNITURA: Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR). Classe A. TRIVERAM con Nota 13.
PREZZO AL PUBBLICO: TRIVERAM 10mg/5mg/5mg: €13,58; TRIVERAM 20mg/5mg/5mg: €13,58; TRIVERAM 20mg/10mg/5mg: €13,98; TRIVERAM 20mg/10mg/10mg: €15,20; TRIVERAM 40mg/10mg/10mg: €15,20; TRIPLIAM 5mg/1,25mg/5mg: €13,36; TRIPLIAM 5mg/1,25mg/10mg: €13,36; TRIPLIAM 10mg/2,5mg/5mg: €13,03; TRIPLIAM 10mg/2,5mg/10mg: €13,84; COVERLAM 5mg/5mg: € 15,15; COVERLAM 5mg/10mg: €15,15; COVERLAM 10mg/5mg: € 15,70; COVERLAM 10mg/10mg: €17,41. PRETERAX 2,5mg/0,625mg: €16,50; PRETERAX 5mg/1,25mg: €16,50; COSYREL 5mg/5mg: €10,48; COSYREL 5mg/10mg: €10,48; COSYREL 10mg/5mg: €10,89; COSYREL 10mg/10mg: €10,89;

Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.

Bibliografia: 1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Nov 7;43(42):4468]. Eur Heart J. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

CONSULTA RCP

ROSUASA

Rosuvastatina / Acido Acetilsalicilico

SEMPLIFICAZIONE PER LA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE¹

L'associazione fissa con la **sinergia** di due meccanismi d'azione:²

IPOLIPEMIZZANTE
della ROSUVASTATINA²



ANTIAGGREGANTE
dell'ASA²

che consentono una **significativa riduzione** del rischio aterosclerotico²



1. Castellano et al. 2022; N. Engl. J. Med. 387, 11.

2. Corsini et al. 2023; Patient and Cardiovascular Risk; Combinazione rosuvastatina e ASA: un caso clinico.

ROSUASA: Regime di dispensazione: RR; classe A; 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. Il materiale verrà consegnato unitamente a RCP.
Depositato in AIFA in data 19/03/2024. Codice AIFA 6100001536.



RCP Rosuasa

 **PIAM**