

Fattori di rischio cardiovascolare classici ed emergenti

A(P)PUNTI di pratica clinica

Elio Maria Staffiere

Capo dipartimento dei Servizi, Responsabile Servizio di Cardiologia e Unità Funzionale Cardiologica, UO Medicina, Istituto Suore Cappuccine di Madre Rubatto, Bergamo

Clinical Practice

Direttore Responsabile: Danilo Ruggeri

Via Gallarate, 106

20151 Milano

www.clinicalnetwork.it

©2020 Clinicalbit srl. Diritti riservati

Prefazione

“
I sani sono malati che non sanno di esserlo
”
J. Romain

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la salute è “uno stato di benessere fisico, psicologico e sociale completo”. Possiamo dedurre che a star bene nel mondo siano pochi privilegiati e per costoro è comunque una condizione momentanea.

Per migliorare lo stato di salute servono conoscenza dei fattori di rischio e capacità di autocontrollo. Per ottenere buoni risultati in questo campo è necessario sfoderare “l'arte medica” che è sintesi tra fiducia, coscienza e sapere e richiede una visione non riduttiva e nozionistica della medicina.

La medicina ha sempre cercato di dare una rappresentazione scientifica al rapporto tra emozioni, salute e malattia, di saper leggere la “grande connessione” tra cuore e mente, “tra l'organo che c'è e l'organo che non c'è”.

Un potente aiuto per poter interpretare questi fini meccanismi arriva dalle neuroscienze che negli ultimi anni hanno fornito ampie conoscenze in materia.

Le neuroscienze ci hanno permesso di fare un grosso salto nel futuro sovvertendo il credo culturale che “nella scienza i sentimenti non contano” e dimostrando come, attraverso un complesso dialogo di sistema che vede coinvolte anche le emozioni, sostanze come neuropeptidi, citochine, fibre nervose periferiche e sistema immunitario siano in grado di creare una rete, un network di medicina integrata, capace di controllare l'equilibrio dinamico dell'organismo umano.

Il sintomo o la malattia rappresentano un momentaneo disequilibrio di questo network.

Attraverso questo testo abbiamo cercato di tradurre tutto ciò in “A(P)PUNTI” al fine di fornire informazioni agili e speriamo utili per il vostro lavoro.

Elio M. Staffiere

I fattori di rischio classici

“non modificabili” e “modificabili”

Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro Paese con il 44% tra tutti i decessi. La cardiopatia ischemica è la prima causa di morte in Italia con una percentuale del 28%; mentre gli accidenti cerebrovascolari sono al terzo posto con il 13%, dopo i tumori. Le malattie cardiovascolari modificano la qualità di vita dei pazienti e comportano notevoli costi economici per la società.

In Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4,4 per mille (dati Istat). Il 23,5% della spesa farmaceutica italiana (pari all'1,34 del prodotto interno lordo), è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare.¹

Le malattie cardiovascolari (CVD) sono caratterizzate da una serie di disturbi che interessano il cuore e i

vasi sanguigni e comprendono:²

- Malattia coronarica;
- Malattia cerebrovascolare;
- Malattia arteriosa periferica;
- Cardiopatia reumatica;
- Cardiopatia congenita;
- Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare.

L'industrializzazione dell'economia con un conseguente passaggio da lavori fisicamente impegnativi a lavori sedentari, insieme all'attuale consumismo e cultura guidata dalla tecnologia che è correlata a orari di lavoro più lunghi, spostamenti più frequenti e duraturi, e meno tempo libero per attività ricreative, può spiegare il significativo e costante aumento dei tassi di malattie cardiovascolari (CVD) negli ultimi decenni. In particolare, l'inattività fisica, l'assunzione di una dieta

iper calorica, i grassi saturi e gli zuccheri sono associati allo sviluppo di aterosclerosi e altri disturbi metabolici come la sindrome metabolica, il diabete mellito e l'ipertensione che sono altamente prevalenti nelle persone con CVD.²

Nell'ambito cardiovascolare esistono alcuni fattori di rischio che aumentano la probabilità di eventi cardiaci. Tali fattori comprendono tutte quelle condizioni che aumentano la probabilità di ammalarsi di una malattia del cuore e dei vasi.

I **fattori di rischio** possono essere classificati in **modificabili** (fumo, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, basso colesterolo HDL, diabete, eccessivo consumo di alcool, dieta ricca di grassi e iper calorica, ridotta attività fisica) e **non modificabili** (sesso, età, familiarità, storia di malattia cardiovascolare pregressa).³

I fattori di rischio classici “non modificabili”

ETÀ

*“Il segreto è arrivare a 80 anni.
Dopo è una passeggiata”
Dino Risi*

Il maggiore indicatore dello stato di salute cardiovascolare di un individuo è l'età.

Si stima che entro il 2030, circa il 20% della popolazione avrà un'età ≥ 65 anni e le malattie cardiovascolari incideranno su circa il 40% dei decessi inerenti a questa fascia di età.⁴

Con l'avanzare dell'età, si verificano cambiamenti importanti a livello cardiovascolare anche in soggetti sani, come l'ispessimento e l'irrigidimento delle grandi arterie causato dai depositi di collagene e calcio e dalla perdita di fibre elastiche nello strato mediale. Questi cambiamenti arteriosi provocano un aumento della pressione sistolica in soggetti più anziani, mentre la pressione diastolica generalmente diminuisce dopo i 60 anni.⁵

L'elevata incidenza di eventi cardiovascolari nella popolazione anziana è stata associata ad una serie di fattori, tra cui l'aumento dello stress ossidativo, una maggiore condizione infiammatoria, apoptosi e un deterioramento miocardico in generale.

Inoltre, è risaputo che un aumento della produzione delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) si verifica con l'avanzare dell'età.

Tale condizione è stata associata ad una condizione di infiammazione persistente e ad una cronicità, tipica delle malattie cardiovascolari.⁶

L'**età avanzata** è stata definita da una serie di punteggi di rischio cardiovascolari come il **fattore di rischio cardiovascolare più impattante**.

Con il passare degli anni assistiamo ad un aumento dei fattori di rischio cardiovascolari. Tuttavia, un'analisi di regressione multivariata ha dimostrato come **l'età rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente**.⁷

GENERE

*“Arricchiamoci delle nostre
reciproche differenze”
Paul Valéry*

Sebbene l'età sia un fattore di rischio indipendente per le malattie cardiovascolari, è evidente che **le donne anziane siano più inclini a determinate complicazioni correlate alle malattie cardiache**. Generalmente, prima della menopausa, le donne sono relativamente protette dalle malattie cardiovascolari mentre subito dopo la menopausa, il rischio di malattie cardiache aumenta notevolmente.⁶

Rispetto alla popolazione maschile, **le malattie cardiovascolari nelle donne si manifestano con un ritardo che va dai 7 ai 10 anni**.⁹ Si presume che l'esposizione agli estrogeni endogeni durante il periodo fertile ritardi la manifestazione della malattia aterosclerotica nelle donne. Prima della menopausa, il tasso di eventi associati alla sindrome coronarica nelle donne è basso e prevalentemente attribuito al fumo. **Le donne con malattia coronarica (CHD) sono generalmente più anziane degli uomini**, con una maggiore espressione di fattori di rischio cardiovascolare. Sebbene donne e uomini condividano i fattori di rischio più classici, il valore e il peso relativo di questi fattori sono diversi. In età più giovane (< 50 anni) il fumo è più dannoso nelle donne che negli uomini. Il fumo aumenta il rischio di un primo infarto miocardico acuto (IMA) relativamente di più nelle donne che negli uomini.⁹ Durante l'invecchiamento, la pressione sistolica aumenta più rapidamente nelle donne rispetto agli uomini e questo può essere correlato alla riduzione dei livelli di estrogeni durante la menopausa. In età avanzata (> 75 anni) l'ipertensione sistolica isolata è più diffusa nelle donne ed è un'importante causa di ipertrofia ventricolare sinistra, insufficienza cardiaca (diastolica) e ictus. L'ipertensione moderata o borderline (<140/90 mmHg) causa più disfunzione endoteliale e complicazioni cardiovascolari nelle donne che negli uomini.⁹ In giovane età, il rischio relativo di ipercolesterolemia è inferiore nelle donne rispetto agli uomini. Durante la menopausa, i livelli di colesterolo totale e delle lipoproteine a bassa densità (LDL) aumentano

rispettivamente del 10 e del 14% e la lipoproteina (a) aumenta dal 4 all'8%, mentre i livelli di colesterolo delle lipoproteine ad alta densità (HDL) rimangono invariati.⁹ Sebbene gli studi abbiano dimostrato che la disfunzione ormonale nelle donne in premenopausa è associata ad un aumentato rischio di aterosclerosi e di eventi CHD, non è ancora chiaro se la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) sia un fattore di rischio indipendente per l'aterosclerosi. Le donne con questa sindrome sono a maggior rischio di sviluppare la sindrome metabolica e il diabete mellito di tipo 2.⁹

FAMILIARITÀ

*“La migliore prevenzione
cardiovascolare sta nello scegliersi i
giusti genitori”
E. Braunwald*

La familiarità per eventi cardiovascolari è definita dalla presenza di almeno un parente di primo grado di sesso maschile (età < 55 anni) o femminile (età < 65 anni) che ha manifestato almeno un evento CV.²⁹ Un'elevata prevalenza di malattie cardiovascolari all'interno di una famiglia può indicare fattori ambientali, culturali e comportamentali condivisi e in precedenza si pensava che la presenza di questi fattori di rischio sopra menzionati spiegasse in gran parte l'aggregazione di una determinata malattia cardiovascolare in alcune famiglie. Ad esempio, fattori di rischio ambientale condivisi, come la presenza di fumo e una dieta non salutare, rappresentano alcuni dei maggiori rischi di CVD nella prole con genitori affetti.²⁰ Tuttavia, è stato dimostrato che la storia familiare di malattia coronarica fosse associata ad un maggior rischio di sviluppare un infarto al miocardio indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.²⁰ Inoltre, i fattori genetici coinvolti nella gestione dell'equilibrio delle lipoproteine, nell'integrità endoteliale, nell'infiammazione arteriosa e nella formazione di trombosi sono stati associati ad un aumento del rischio di CVD in famiglia.²⁰

I fattori di rischio classici “non modificabili”

In A(P)PUNTI

L'ETÀ

- Le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la principale causa di morte nel nostro Paese.¹
- Le malattie cardiovascolari aumentano significativamente con l'età.²
- Con l'età il sistema cardiovascolare va incontro a modifiche strutturali e funzionali.⁵
- Con l'età aumentano alcuni fattori di rischio quali glicemia e valori pressori sistolici e se ne riducono altri quali peso corporeo, colesterolemia, pressione diastolica e frequenza cardiaca.^{4,5}
- È in costante aumento l'insorgenza del primo evento cardiovascolare con l'aumentare dell'età.⁴
- Nell'anziano è frequente lo scompenso cardiaco diastolico.⁴
- La prevalenza della fibrillazione atriale e dei disturbi del ritmo in generale sono età correlati.⁴
- Gli anziani fibrillanti sono la fascia a maggior rischio cardioembolico.⁸
- I pazienti anziani con fibrillazione atriale traggono il massimo beneficio con la terapia anticoagulante.⁸
- La prevalenza della malattia coronarica aumenta dopo i 35 anni di età sia negli uomini che nelle donne. Il rischio nel corso della vita di sviluppare malattie cardiovascolari negli uomini e nelle donne dopo i 40 anni di età è rispettivamente del 49% e del 32%.³

IL GENERE

- Le donne hanno un'aspettativa di vita maggiore.¹⁰
- Le donne sviluppano la patologia CV con un “ritardo” di circa 7-10 anni rispetto all'uomo.⁹
- Gli uomini presentano un rischio maggior di malattia coronarica rispetto alle donne.³
- Il tasso di malattie cardiache è 2,5 volte più alto negli uomini e 2,4 volte più alto nelle donne nei pazienti adulti diabetici rispetto a pazienti non diabetici.³
- La cardiopatia ischemica è la principale causa di morte sia nella donna che nell'uomo.¹¹
- Esistono score di rischio differenti per la popolazione maschile e per quella femminile.¹²
- Peculiarità sono alcuni fattori di rischio al “femminile”: Sindrome dell'ovaio policistico, complicanze legate alla gravidanza (eclampsia, preeclampsia, ipertensione arteriosa gestazionale, diabete gestazionale), stato post-menopausale, stress psichico e malattie autoimmuni.^{9,13}
- Le donne sviluppano ipertensione circa un decennio dopo gli uomini, ma con un'incidenza maggiore rispetto alla popolazione maschile.^{9,13}
- Rispetto agli uomini, la dislipidemia è minore nel sesso femminile, dopo la menopausa questo trend si inverte.¹³
- La depressione è un fattore di rischio prevalente e sempre più riconosciuto per lo sviluppo della malattia coronarica soprattutto tra la popolazione femminile.¹³
- Le donne presentano una frequenza cardiaca media e un intervallo QT superiori.⁹
- Le manifestazioni cliniche della coronaropatia differiscono tra uomo e donna.^{9,13}
- La prevalenza di cardiopatia ischemica silente è maggiore nel sesso femminile.⁹
- Le donne riportano una probabilità di due volte superiore di sviluppare scompenso cardiaco rispetto alla popolazione maschile.¹³
- Il diabete mellito conferisce un rischio di complicanze cardiovascolari più elevato nella donna.⁹
- Nella fibrillazione atriale risulta maggiore il rischio di ictus nelle donne a conferma di un verosimile effetto pro-trombotico degli ormoni sessuali femminili.¹⁴
- Fattori psicosociali intesi come sindrome depressiva e situazioni stressanti sono in grado di influenzare l'esordio e il decorso della cardiopatia ischemica in maniera maggiore nella donna rispetto all'uomo.¹⁶
- La sindrome di Tako-Tsubo colpisce prevalentemente la popolazione femminile e questo rischio aumenta dopo la menopausa.¹⁷
- Le donne sottoposte a intervento cardiocirurgico hanno una mortalità significativamente maggiore rispetto alla popolazione maschile.¹⁸
- Il rischio cardiovascolare nelle donne è sottostimato.¹⁹

LA FAMILIARITÀ

- Un'anamnesi familiare positiva viene associata ad un aumentato rischio cardiovascolare.²
- Nello studio INTERHEART la familiarità ha dimostrato di essere un fattore di rischio indipendente per l'infarto del miocardio.²⁰
- Il peso della familiarità è tanto potente quanto minore è l'età in cui si manifesta la patologia nei familiari affetti.²¹
- La presenza di una storia familiare di MCV precoce è un'informazione semplice ed economica da ottenere che dovrebbe essere parte integrante della valutazione del rischio CV.²²
- La presenza di una familiarità può indirizzare verso un trattamento più precoce e più intensivo dei fattori di rischio.²²

I fattori di rischio classici “modificabili”

FUMO

“Smettere di fumare è facilissimo. Io ci sono riuscito almeno mille volte”

M. Twain

Il fumo è la più importante causa di morte prevenibile nel mondo occidentale e ogni anno causa circa 5 milioni di morti premature. **Il fumo di sigaretta è un importante fattore di rischio per le malattie cardiovascolari (CVD) e la seconda causa di mortalità per CVD dopo l'ipertensione.** Le malattie cardiovascolari sono responsabili di > 17 milioni di decessi in tutto il mondo ogni anno, di cui si stima **che oltre il 10% sia causato dal fumo di sigaretta.**²³

OBESITÀ

“Gli obesi vivono di meno però mangiano di più”

Anonimo

L'eccesso di peso corporeo è un importante fattore di rischio di mortalità e di morbilità da malattie cardiovascolari, che causa quasi 3 milioni di decessi all'anno in tutto il mondo.²⁷

Nel 1998 una Task Force della AACE/ American College of Endocrinology Obesity ha definito l'obesità come *“... una condizione complessa e multifattoriale caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo. Deve essere considerato come un disturbo cronico che richiede essenzialmente cure, supporto e follow-up continui. L'obesità causa molte altre malattie...”*.²⁸

Le maggiori complicanze cliniche associate ad un aumento del peso corporeo sono rappresentate da ipertensione arteriosa, dislipidemie, insulino-resistenza, processi infiammatori e protrombotici, albuminuria e insorgenza di diabete mellito (DM) ed eventi CV (SC, CAD, FA e ictus).²²

Secondo i dati del NHANES III, tra gli uomini, la prevalenza di soggetti con pressione elevata aumenta progressivamente con l'aumento dell'indice di

massa corporea (BMI), con il 15% per BMI < 25 kg/m² e il 42% per BMI > 30 kg/m².²⁹

IPERTENSIONE ARTERIOSA

“Non conoscere la propria pressione sanguigna, è come non conoscere il valore della propria azienda”

Mehmet Oz

L'ipertensione è uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (CVD), e **rappresenta la principale causa di morte.** Circa il 54% degli ictus e il 47% delle malattie coronariche, in tutto il mondo, sono attribuibili ad una pressione arteriosa elevata. L'ipertensione è una condizione comune. La sua prevalenza **aumenta con l'età e si stima che colpisca il 65% dei 60enni.** La popolazione mondiale sta invecchiando. Entro il 2030, circa il 20% della popolazione mondiale avrà 65 anni. Pertanto, si prevede che l'impatto dell'elevata pressione arteriosa sulla mortalità tra gli anziani aumenterà nei prossimi decenni.³²

DISLIPIDEMIE

“È meglio amare o essere amati? Nessuno dei due se il vostro colesterolo è più di seicento”

Woody Allen

Il ruolo cruciale della dislipidemia, in particolare dell'ipercolesterolemia, nello sviluppo di CVD è documentato oltre ogni dubbio da studi genetici, patologici, osservazionali e interventistici.³⁶

Esiste un'associazione positiva forte e graduale tra il colesterolo presente nelle C-LDL e quello totale e il rischio di CVD. Questa associazione si applica a uomini e donne sia con CVD conclamata che in assenza di CVD. L'evidenza che **la riduzione dei livelli plasmatici di C-LDL riduce il rischio di CVD è inequivocabile;** i risultati di studi epide-

miologici e delle sperimentazioni con endpoint angiografici o clinici confermano che **la riduzione del colesterolo LDL è di primaria importanza nella prevenzione della CVD.**³⁶

Diverse metanalisi mostrano una riduzione relativa dose-dipendente di CVD con l'abbassamento dei livelli di C-LDL. Una riduzione di 1,0 mmol / L di C-LDL è associata a una riduzione del 20-25% del tasso di mortalità per CVD e IM non fatale.³⁶

L'ipertrigliceridemia è un fattore di rischio cardiovascolare indipendente significativo, ma l'associazione è molto più debole rispetto all'ipercolesterolemia. Il rischio è associato più fortemente all'ipertrigliceridemia moderata rispetto a quella molto grave [>10 mmol / L ($> \sim 900$ mg / dL)], un fattore di rischio per la pancreatite. Diverse meta-analisi suggeriscono che il targeting dei trigliceridi può ridurre la CVD in sottogruppi specifici con trigliceridi alti e basso C-HDL. Al momento, livelli di trigliceridi a digiuno $> 1,7$ mmol / L ($> \sim 150$ mg / dL) continuano ad essere considerati un marker di aumento del rischio, ma le concentrazioni $\leq 1,7$ mmol / L non sono livelli target basati sull'evidenza per la terapia.³⁶ **Bassi livelli di C-HDL risultano indipendentemente associati ad un maggiore rischio di CVD. Inoltre, valori minimi di C-HDL sono assieme all'ipercolesterolemia un fattore di rischio per la malattia coronarica.** Livelli di trigliceridi moderatamente elevati e basse concentrazioni di C-HDL sono molto comuni tra i pazienti diabetici di tipo 2, con obesità addominale e tra i pazienti resistenti all'insulina. **L'attività fisica e altri fattori dello stile di vita, piuttosto che il trattamento farmacologico, rimangono mezzi importanti per aumentare i livelli di C-HDL.**³⁶

Le recenti Linee Guida internazionali sulla gestione delle dislipidemie prodotte dall'European Society of Cardiology (ESC) e dall'European Atherosclerosis Society (EAS) del 2019 suggeriscono nuovi target di trattamento.³⁷

Il primo obiettivo è stratificare correttamente la categoria di rischio mediante le carte SCORE. Sulla base del dato ottenuto si proporranno **nuovi target di trattamento** qui sotto riportati in sintesi:³⁷

- Pazienti a **rischio molto alto** (rischio di morte cardiovascolare a 10 anni \geq 10%): ridurre il colesterolo LDL di almeno il 50% rispetto ai livelli basali e **al di sotto dei 55 mg/dl**;
- Pazienti a **rischio molto alto** che manifestano un secondo evento vascola-

re (non necessariamente uguale) entro 2 anni dal primo durante terapia con statine al dosaggio maggiore tollerabile: ridurre il colesterolo LDL **sotto i 40 mg/dl**;

- Pazienti a **rischio alto** (rischio di morte cardiovascolare a 10 anni \geq 5% – < 10%): ridurre di almeno il 50% i valori di colesterolo LDL rispetto a quelli iniziali e **< 70 mg/dl**;
- Pazienti a **rischio moderato** (rischio di morte cardiovascolare a 10 anni \geq

1% – < 5%): ridurre il colesterolo LDL **sotto i 100 mg/dl**;

- Pazienti a **rischio basso** (rischio di morte cardiovascolare a 10 anni < 1%): ridurre il colesterolo LDL **sotto i 116 mg/dl**.
- Tra le **popolazioni speciali**, il trattamento con statine è raccomandato nei soggetti con età inferiore ai 75 anni in prevenzione primaria; per soggetti con età superiore ai 75 anni l'introduzione della statina va considerata se presente rischio CV almeno alto.

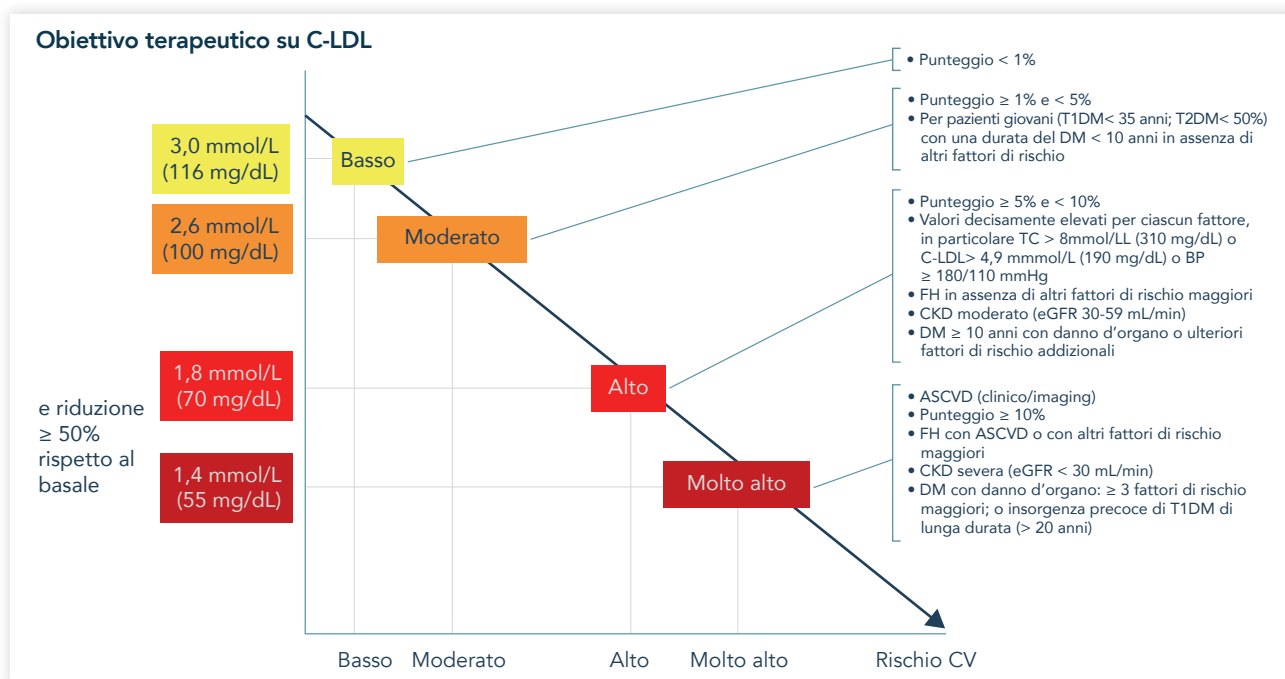


Fig. 1 Obiettivi del trattamento per il colesterolo lipoproteico a bassa densità tra le categorie di rischio di malattie cardiovascolari totali. Tratta da Figura 4 di ref. 37.

ASCVD = malattia cardiovascolare aterosclerotica; BP = pressione sanguigna; CKD = malattia renale cronica; CV = cardiovascolare; DM = diabete mellito; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; FH = ipercolesterolemia familiare; C-LDL = colesterolo lipoproteico a bassa densità; PCSK9 = proproteina convertasi subtilisina / kexina tipo 9; SCORE = punteggio del rischio cardiovascolare; T1DM = diabete di tipo 1; T2DM = diabete di tipo 2; TC = colesterolo totale.

DIABETE

“Lei era talmente dolce che a lui venne il diabete”

E. Drusiani

Entro il 2030, le persone affette da diabete mellito (DM) saranno circa 550 milioni. Tuttavia, si stima che questo numero potrebbe essere anche superiore. Nonostante i vantaggi significativi nelle strategie di gestione che riducono i fattori di rischio di CVD aterosclerotici (ASCVD), **la CVD è rimasta la principale causa di morbidità e mortalità nei**

pazienti con diabete di tipo 2 (T2DM).

La buona notizia è che gli esiti letali delle malattie cardiovascolari sono diminuiti in modo significativo sia in T1DM che in T2DM tra il 1998 e il 2014. **Il diabete mellito è un fattore di rischio indipendente di CVD ed è associato a un rischio più elevato di CVD maggiore nella popolazione femminile.**³⁷

Dati recenti indicano che il **DM di per sé aumenta il rischio di CVD in media circa due volte**, ma il rischio è soggetto ad ampie variazioni a seconda della popolazione e alla terapia profilattica corrente. È importante sottolineare che

pazienti affetti da DM e CAD hanno un rischio di CVD sostanzialmente più elevato. Nel T2DM, il rischio di ASCVD è fortemente determinato dalla presenza di danno d'organo bersaglio - inclusa nefropatia (microalbuminuria), neuropatia o retinopatia - con i rischi che aumentano in relazione al numero di condizioni presenti. Ipertensione, dislipidemia, obesità addominale e steatosi epatica non alcolica (NAFLD) coesistono comunemente con T2DM e aggravano ulteriormente il rischio, che è più alto nelle persone con T2DM e fattori di rischio cardiometabolici multipli. È importante

sottolineare che il DM conferisce un rischio di mortalità in eccesso a seguito all'insorgenza della Sindrome coronarica acuta, evidenziando la prognosi infausta dei pazienti coronarici con T2DM e la necessità di una terapia intensiva. Come catturare il rischio extra oltre i tradizionali fattori di rischio nella pratica clinica è una questione dibattuta. Un approccio pratico è che se si identifica un componente, si dovrebbe fare una ricerca sistematica per gli altri.³⁷

ADERENZA TERAPEUTICA

"Nessun uomo di buon senso può credere nelle medicine per malattie croniche"

G. Meredith

L'aderenza terapeutica può essere definita come "il coinvolgimento attivo, volontario e collaborativo del paziente, finalizzato a produrre un risultato terapeutico".⁴¹

Aderenza terapeutica in soggetti ad alto rischio e in pazienti con CVD è bassa, con conseguenti esiti peggiori e costi sanitari più elevati.³⁶

Un mese dopo ad un evento di infarto al miocardio acuto, il 25-30% dei pazienti interrompe la terapia, e l'aderenza alla terapia si riduce progressivamente nel tempo. Dopo 1 anno, solo il 50% dei pazienti riferisce un uso persistente della terapia. Le ragioni della

scarsa aderenza sono multifattoriali.³⁶

La mancata aderenza terapeutica correlata ai costi sanitari è un problema rilevante in molti Paesi. La depressione raddoppia in maniera indipendente il rischio di mancata aderenza al trattamento.³⁶

Nella pratica clinica, **i medici dovrebbero valutare l'aderenza al farmaco, identificare i motivi della possibile scarsa o mancata aderenza e promuovere l'aderenza** secondo i seguenti principi stabiliti:³⁶

- 1) Fornire informazioni chiare sui benefici e sui possibili effetti collaterali della terapia, nonché sulla sua durata e sui tempi di assunzione;
- 2) Tenere in considerazione le abitudini e le preferenze del paziente (prendere decisioni condivise);
- 3) Semplificare quanto più possibile lo schema di assunzione della terapia;
- 4) Domandare al paziente in maniera non inquisitoria come funziona la terapia e valutare insieme i possibili motivi di non aderenza (es. effetti collaterali, preoccupazioni);
- 5) Attuare un costante monitoraggio con feedback del paziente;
- 6) Far intervenire un assistente e/o un infermiere qualificato o un farmacista ogniqualvolta sia necessario e possibile;
- 7) In caso di persistente non aderenza terapeutica, proporre interventi comportamentali combinati o multi-sessione (es. in ambito di riabilitazione

cardiaca [RC] dopo un intervento di rivascolarizzazione miocardica).

SEDENTARIETÀ

"Il moto è la migliore cura della, malinconia"

Bruce Chatwin

Una regolare attività fisica comporta una diminuzione del rischio di numerosi eventi avversi in tutte le fasce di età, con una riduzione della mortalità per ogni causa e CV negli individui sani (pari al 20-30% con una relazione dose-risposta, nei soggetti con fattori di rischio coronarico che nei pazienti con cardiopatie).²²

L'attività fisica esercita **effetti positivi su molti fattori di rischio, quali ipertensione arteriosa, colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL), colesterolo non-HDL, peso corporeo e DM di tipo 2.** Tali effetti si esplicano tanto negli uomini quanto nelle donne e per tutte le fasce di età dall'infanzia alla senilità. Uno stile di vita sedentario rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per MCV indipendentemente dal praticare o meno attività fisica.²²

L'attività fisica maggiormente studiata e raccomandata è quella di tipo aerobico, caratterizzata da una favorevole relazione dose-risposta in termini di miglioramento della prognosi.²²

I fattori di rischio classici "modificabili" - In A(P)PUNTI

IL FUMO

- È il fattore di rischio prevenibile più importante per le malattie cardiovascolari.²³
- La differenza nel rischio di CVD tra fumatori e non fumatori diventa significativa in soggetti di mezza età, soprattutto per gli uomini.²³
- Il tempo necessario affinché un ex-fumatore presenti lo stesso rischio di CVD di un individuo non fumatore è stimato essere di 15 anni.²³
- Nei Paesi Occidentali, la cardiopatia ischemica è responsabile di circa il 40% dei decessi e il fumo rappresenta il maggior fattore di rischio modificabile.²⁴
- Nei fumatori il rischio di eventi coronarici è 2-4 volte superiore rispetto ai non fumatori.²⁵
- Il rischio di morte per cardiopatia ischemica nei fumatori aumenta del 70%.²⁵
- Il rischio cardiovascolare ha una relazione dose-dipendente.^{22,25}
- L'infarto miocardico nelle donne fumatrici ha superato quello dei fumatori maschi di oltre il 50%.²⁴
- Nei fumatori è maggiore il rischio di evoluzione verso l'ipertensione maligna.²⁵
- Non esiste un quantitativo soglia sotto al quale il rischio si annulli.²²
- Il fumo passivo aumenta il rischio di cardiopatia ischemica e di infarto miocardico.^{22,26}
- Il fumo passivo comporta un aumentato rischio di morte per malattie cardiovascolari e cancro del polmone.²⁶

L'OBESITÀ

- L'obesità è in costante aumento in tutto il mondo anche tra la popolazione pediatrica.²⁷
- L'obesità viene riconosciuta come una malattia cronica.²⁸
- Le interazioni tra genetica, ambiente, fattori biologici e stile di vita sono uniche per ogni individuo. Ciò spiega le variazioni individuali del peso corporeo in risposta ad una data quantità di cibo o di attività fisica.²⁸
- Una circonferenza vita ≥ 102 cm per gli uomini e ≥ 88 cm per le donne definisce il valore soglia per il quale si raccomanda una riduzione di peso.²²
- Esiste un link tra il BMI e valori di pressione arteriosa.²⁹
- I soggetti in sovrappeso presentano un rischio di sviluppare ipertensione arteriosa 6 volte maggiore rispetto ai normopeso.²⁹
- È stato stimato che il 75% dei casi di ipertensione arteriosa essenziale è correlato al fenotipo sovrappeso-obesità.²⁹
- L'ipertensione dell'obeso è, nella grandissima parte dei casi, di tipo sodio-sensibile.²⁹
- L'obeso normoteso è protetto da geni ipotensivanti.²⁹
- I livelli circolanti di aldosterone sono in relazione diretta al BMI: l'aldosterone incrementa l'ipertensione resistente.²⁹
- Il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è raddoppiato negli obesi.²⁹
- L'obesità è associata ad un maggior rischio d'insorgenza di fibrillazione atriale.³⁰
- L'obesità aumenta marcatamente il rischio di sviluppare la sindrome delle apnee notturne.²⁹
- Tale sindrome predispone allo sviluppo dell'ipertensione arteriosa, ictus, cardiopatia ischemica, alla fibrillazione atriale e allo scompenso cardiaco. Tutte queste condizioni aumentano il rischio cardiovascolare.³¹
- Nei soggetti affetti da sindrome delle apnee notturne il grado di desaturazione notturna è un fattore predittivo indipendente di fibrillazione atriale.³¹

L'IPERTENSIONE

- L'ipertensione arteriosa rappresenta il rischio cardiovascolare maggiore.²⁹
- Elevati valori pressori rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio per CAD, SC, malattia cerebrovascolare, arteriopatia periferica, IRC e FA.²²
- La prevalenza dell'ipertensione arteriosa aumenta con l'aumentare dell'età.³²
- Ridurre la colesterolemia riduce l'incidenza di ipertensione arteriosa.³³
- Il BMI è un fattore predittivo di ipertensione arteriosa attraverso 3 meccanismi principali: iperattività simpatica, insulino-resistenza e sodio-ritenzione.³⁴
- L'eccessiva assunzione di alcool è correlata ad un aumentato rischio di ipertensione.³⁵
- La riduzione dei valori pressori è associata ad una parallela riduzione del rischio cardiovascolare.³³
- La decisione di iniziare un trattamento antipertensivo dipende non solo dai valori pressori ma anche dal rischio CV globale.²²
- I benefici del trattamento derivano principalmente da una riduzione dei valori di PA e non dal tipo di farmaco utilizzato.²²

LA DISLIPIDEMIA

- La dislipidemia rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio d'insorgenza di malattie cardiovascolari.³⁶
- Il colesterolo LDL rappresenta la "spia" degli eventi cardiovascolari.^{36,37}
- La riduzione del rischio CV è proporzionale all'entità di abbassamento del colesterolo LDL. Da ciò nasce del concetto "the lower, the better".³⁷
- Non è stata dimostrata l'esistenza di alcun valore soglia sotto al quale si annulla il beneficio della riduzione del C-LDL.³⁷
- Non vi è evidenza di "curva J" per valori estremamente bassi di colesterolemia.³⁷
- La dislipidemia ha un ruolo cruciale nella patogenesi dell'ictus.³⁷
- È nota l'associazione tra dislipidemia ed eventi aterotrombotici, tra cui ictus ischemico e attacco ischemico transiente (TIA).³⁷
- A seguito di ictus ischemico o TIA, i pazienti sono a rischio non solo di eventi cerebrovascolari ricorrenti, ma anche di altri eventi cardiovascolari maggiori, compreso IM.³⁷
- La terapia di prevenzione secondaria con statine riduce il rischio di ictus ricorrente (del 12% per mmol / L di riduzione del colesterolo LDL), IM e morte vascolare.³⁷
- La principale causa di intolleranza da statine comprende eventi avversi muscolari come la mialgia, miopatia e rabdomiolisi (evento raro).³⁷
- Nella pratica clinica, gli eventi avversi muscolari associati alle statine sono relativamente frequenti.³⁷
- Gli effetti collaterali associati al trattamento con statine sono dose-dipendente.³⁷
- Le statine possono aumentare gli indici degli enzimi epatici e la glicemia.³⁷
- Dinanzi a miopatia da statina valutare la funzione tiroidea e la funzione renale.³⁷
- Dinanzi al mancato raggiungimento del target terapeutico nei pazienti ad alto/molto alto rischio valutare l'uso di farmaci più potenti come degli inibitori delle PCSK-9.³⁷
- L'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari anche se in maniera meno impattante dell'ipercolesterolemia.³⁶

IL DIABETE

- Oltre 3 milioni di persone in Italia dichiarano di essere affette da diabete, il 5,3% dell'intera popolazione (16,5% fra le persone di 65 anni e oltre).³⁸
- La prevalenza di tale malattia è in costante aumento.³⁷
- Età, indice di massa corporea (BMI) e familiarità per il diabete sono criteri semplici da utilizzare per individuare soggetti potenzialmente a rischio per il diabete.³⁹
- L'ipertensione, l'obesità, le dislipidemie e l'iperuricemia vengono raggruppate nella denominazione "Sindrome Metabolica" caratterizzata dall'insulino-resistenza, che possono portare allo sviluppo del diabete tipo 2.²⁹
- Nei pazienti con DM di tipo 1 si è registrata una diminuzione della mortalità e del rischio di eventi CV, che tuttavia restano ancora inaccettabilmente elevati nei soggetti con scarso controllo glicemico o affetti da patologia renale.²²
- Nei pazienti diabetici, il trattamento intensivo dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze macrovascolari e di morte prematura; sono raccomandati valori target di HbA1c 6,5-7,5% (48-58 mmol/mol).²²
- Nella maggior parte dei pazienti con DM di tipo 1 è raccomandato un obiettivo pressorio di 130/80 mmHg.²²
- La terapia ipolipemizzante volta a ridurre il C-LDL deve essere raccomandata nella maggior parte dei pazienti di età > 40 anni e in quelli più giovani affetti da nefropatia o che presentano fattori di rischio multipli.²²
- Il diabete è un fattore di rischio indipendente per la comparsa di fibrillazione atriale.⁴⁰

L'ADERENZA TERAPEUTICA

- La scarsa aderenza terapeutica è una questione sempre più emergente che comporta un impatto negativo sulla salute del paziente e rappresenta un serio problema per i sistemi sanitari.³⁶
- La scarsa aderenza terapeutica aumenta i costi sanitari a causa degli incrementati associati ai ricoveri ospedalieri.³⁶
- La mancata aderenza alla terapia rappresenta un vero e proprio fattore di rischio "occulto". Infatti, è riconosciuta come uno dei principali meccanismi di mancata efficacia della terapia farmacologica.⁴²
- L'Organizzazione Mondiale della Sanità afferma che "aumentare l'efficacia di adesione alla terapia potrebbe avere un impatto molto maggiore sulla salute della popolazione di qualsiasi miglioramento medico specifico".⁴³
- La mancata aderenza alla terapia cardioattiva si associa ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità.⁴³
- Nei pazienti con malattia coronarica, la sospensione del trattamento con statine, betabloccanti e aspirina viene associata ad un aumento significativo di ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e di mortalità.⁴⁴
- L'aderenza terapeutica è minore nelle patologie croniche.³⁶
- I pazienti depressi sono meno aderenti.³⁶
- Diversi fattori vengono associati ad una scarsa aderenza terapeutica sia nell'uomo che nella donna. Un fattore determinante di scarsa aderenza terapeutica nella popolazione maschile è la disfunzione sessuale, un noto effetto collaterale associato a molti farmaci antipertensivi; nelle donne, invece, prevale come fattore di scarsa aderenza terapeutica l'insoddisfazione nella comunicazione con il medico prescrittore e la presenza di sintomi depressivi.⁴⁵

LA SEDENTARIETÀ

- La pratica di una regolare attività fisica costituisce il caposaldo della prevenzione delle MCV e si associa ad una riduzione sia della mortalità per tutte le cause che della mortalità CV.²²
- L'attività fisica determina un miglioramento della forma fisica e della salute mentale.²²
- I soggetti sedentari devono essere incoraggiati ad intraprendere un programma di attività fisica aerobica di bassa intensità.²²

Prevenzione cardiovascolare con antiaggreganti

La prevenzione cardiovascolare può essere realizzata anche con farmaci che non correggono direttamente un fattore di rischio specifico, il cui effetto è meno facilmente misurabile, gli antiaggreganti piastrinici*.

Il loro meccanismo d'azione come noto è legato alla soppressione dell'aggregazione delle piastrine, situazione tan-

to più importante e determinante nella protezione del paziente, quanto maggiore è il livello di rischio del soggetto.⁴⁶ Diamo quindi per scontato il ruolo riconosciuto universalmente all'ASA di caposaldo nel paziente con pregresso evento cardiovascolare maggiore o malattia aterosclerotica sintomatica.⁴⁶

In questa sessione invece ci occupiamo

soprattutto della cosiddetta prevenzione primaria, quella che si realizza nei soggetti che non hanno avuto un evento CV maggiore.

Va subito chiarito, di fronte alla estrema eterogeneità dei soggetti in prevenzione primaria, il nostro interesse si deve concentrare su quelli che hanno comunque un rischio cardiovascolare elevato.

*Nella realtà esistono vari metodi per misurare il livello di aggregazione piastrinica (trombossano TX2, Verify Now, ecc); tuttavia il loro utilizzo è molto limitato nella pratica clinica ed in alcuni casi la variabilità di risposta e quindi l'attendibilità dei risultati è al centro di un vivace dibattito.

Solo in pazienti con un profilo di rischio elevato infatti ha una valenza clinica l'utilizzo di antiaggreganti, l'acido-acetilsalicilico in primis.⁴⁶

Riassumiamo molto schematicamente, come **A(P)PUNTI**, le situazioni più comuni in cui l'uso di l'acido-acetilsalicilico è raccomandato e/o suggerito in prevenzione primaria dagli enti regolatori e dai documenti di consenso:

- **Soggetti ad elevato rischio CV**, con un livello di rischio di incorrere in un serio evento cv >20% a 10 anni; misurazione con le C. del Rischio Progetto Cuore¹⁵
- **Soggetti a rischio CV intermedio** senza aumentato rischio di sanguinamento e familiarità per i tumori del tratto gastro-intestinale (cancro colo-rettale in primis), sebbene in Italia non è indicato per questa tipologia di pazienti.⁴⁶ (Figura 2)
- **Soggetti diabetici**, purché a rischio cardiovascolare alto. Oggi le principali linee guida sottolineano l'infelice condizione del diabetico dal punto di vista del rischio CV. Le recenti Linee guida ESC-EASD 2019 definiscono ad alto rischio un soggetto con DM II da almeno 10 anni

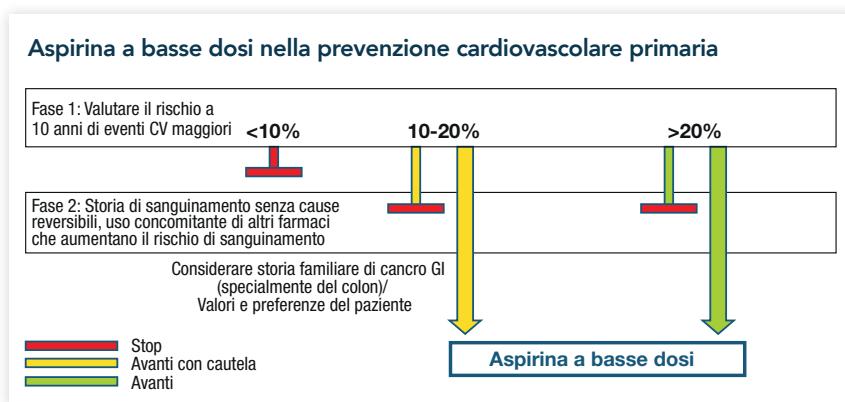


Fig. 2 Algoritmo pratico proposto dal ESC Working Group on Thrombosis e ripreso dal Documento di Consenso Intersocietario Italiano sull'utilizzo di aspirina in prevenzione Cv primaria.⁴⁶

più un fattore di rischio cv aggiuntivo (ipercolesterolemia, ipertensione, familiarità per evento CV).⁴⁰ (Figura 3). Le Linee Guida Europee della Società di Cardiologia e del Diabete raccomandano, quando necessario l'utilizzo di PPIs per prevenire i sanguinamenti gastro-intestinali, permettendo una migliore aderenza e persistenza alla terapia.⁴⁰ Analogamente quelle dell'American Diabetes Association del 2020 suggeriscono, con un grado di evidenza A, l'uso di ASA a basse dosi nei soggetti diabetici over 50 con un fattore di rischio aggiuntivo.⁴⁷

CONCLUSIONI

Parlando della prevenzione con ASA,

unico antiaggregante approvato per la prevenzione primaria, il mio consiglio è quella di analizzare il livello del rischio del soggetto, usando le carte del rischio, ricercando condizioni che aumentano la possibilità di andare incontro ad un evento cardio-cerebrovascolare tenendo presente il rischio di emorragie ed eventuali strategie per prevenirle laddove possibile (esempio: l'uso di PPIs).^{40,46} Inoltre, possono essere presi in considerazione effetti preventivi oncologici (presenti peraltro tra le proprietà farmacodinamiche in scheda tecnica) che potrebbero supportare una migliore aderenza nel paziente cardiovascolare.¹⁵

CATEGORIE DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE NEI PAZIENTI CON DIABETE^a

RISCHIO MOLTO ALTO	Pazienti con diabete mellito e malattia cardiovascolare conclamata <ul style="list-style-type: none"> • con danno d'organo^b • con tre o più fattori maggiori di rischio^c • diabete mellito di tipo 1 con insorgenza precoce e di lunga durata (>20 anni)
RISCHIO ALTO	Pazienti con diabete mellito di durata >10 anni senza danno d'organo più qualsiasi altro fattore di rischio
RISCHIO MODERATO	Pazienti giovani (DM di tipo 1 di età <35 anni o DM di Tipo 2 di età <50 anni) con DM di durata <10 anni, senza altri fattori di rischio

Fig. 3 Tratto dalle Linee guida ESC-EASD 2019.⁴⁰ **DM** = diabete mellito. **a:** Modificato dalle Linee Guida Europee 2016 sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica **b:** Proteinuria, insufficienza renale definita come eGFR ≥ 30 mL/min/1.73 m², ipertrofia ventricolare sinistra, o retinopatia. **c:** Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://www.epicentro.iss.it/cardiovascolare/>
2. Lopez et al. Cardiovascular Disease. StatPearls - NCBI Bookshelf.
3. Brown et al. Risk Factors For Coronary Artery Disease. StatPearls - NCBI Bookshelf
4. North BJ and Sinclair DA. The Intersection Between Aging and Cardiovascular Disease. *Circ Res.* 2012 April 13; 110(8): 1097–1108.
5. Fleg JL. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev.* 2012 September; 17(0): 545–554.
6. Rodgers JL et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J. Cardiovasc. Dev. Dis.* 2019, 6, 19.
7. Dhingra R. et al. Age as a Cardiovascular Risk Factor. *Med Clin North Am.* 2012; 96(1): 87–91
8. Patti G et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events–European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc.* 2017;6:e005657
9. Maas AHEM and Appelman YEA. Gender differences in coronary heart disease. *Neth Heart J.* 2010; 18(12): 598–602
10. https://www.who.int/gho/women_and_health/mortality/situation_trends_life_expectancy/en/#:~:text=Women%20generally%20live%20longer%20than,differences%20between%20men%20and%20women.
11. Cardiovascular Disability: Updating the Social Security Listings. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010
12. The WHO CVD Risk Chart Working Group. World Health Organization cardi-vascular disease risk charts: revised models to estimate risk in 21 global regions. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1332–45
13. Garcia M et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016 April 15; 118(8): 1273–1293.
14. Fang M et al. Gender Differences in the Risk of Ischemic Stroke and Peripheral Embolism in Atrial Fibrillation: The AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) Study. *Circulation.* 2005 September 20; 112(12): 1687–1691.
15. Cardioaspirin 100 mg RCP di prodotto.
16. Whang W et al – Depression e risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women: results from Nurses' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53:950-958.
17. Templin C et al – Clinical Features and Outcomes of Tako-Tsubo (Stress) cardiomyopathy – *NEJM* 2015;373:929-938.
18. Edwards FH et al – Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:125-31
19. Red Alert for Women's Heart. Woman and Cardiovascular research in Europe – 2009.
20. Allport SA et al. Parental Age of Onset of Cardiovascular Disease as a Predictor for Offspring Age of Onset of Cardiovascular Disease. *PLoS One.* 2016; 11(12): e0163334.
21. Bechmann JM et al – Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the CooperCenter Longitudinal Study. *Circulation* 2012;125:3092-3098
22. Piepoli MF et al. Linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. *G Ital Cardiol* 2017;18(7-8):547-612
23. Keto J et al. Cardiovascular disease risk factors in relation to smoking behaviour and history: a population-based cohort study. *Open Heart* 2016;3:e000358.
24. Prescott R – Smoking and risk of myocardial infarction in women and men; longitudinal population study. *BMI* 1998;316:1043-1047.
25. Greco G et al. Patologia cardiovascolare fumo-correlata. *Ital Heart J* 2001; 2 (Suppl 1): 37-43.
26. Law MR et al – Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997;315:973-980
27. Finucane MM et al – National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9,1 million participants. *Lancet* 2011; 377 (9765): 557-567
28. Mechanick JI et al – American Association of Clinical Endocrinologists' position statement on obesity and obesity medicine *Endocr Pract* 2012; 18 (5): 642-648
29. Sarzani R et al. L'ipertensione arteriosa nel paziente obeso. Raccomandazioni congiunte 2014 della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana dell'Obesità (SIO). raccomandazioni SIIA-SIO.
30. Wang TJ et al - Obesity and the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2004;292(20):2471-2477.
31. Loke YK – Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systemic review and meta-analysis. *Circ cardiovasc Qual Outcomes* 2012; 5 (5):720-728
32. Wu CY et al. High Blood Pressure and All-Cause and Cardiovascular Disease Mortalities in Community-Dwelling Older Adults. *Medicine (Baltimore)* . 2015 Nov; 94(47):e2160.
33. Egan BM et al. Blood Pressure and Cholesterol Control in Hypertensive Hypercholesterolemic Patients: NHANES 1988–2010. *Circulation.* 2013 July 2; 128(1):29–41.
34. Verdecchia P and Trimarco B. Obesità e ipertensione arteriosa. *G Ital Cardiol* 2008; 9 (Suppl 1-4): 54S-59S.
35. L'alcol e l'assistenza sanitaria primaria. Linee guida cliniche per l'identificazione e l'intervento breve. 2012
36. Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381

37. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias:lipid modification to reduce cardiovascular risk - European Heart Journal (2019) 00,1-78.
38. Report Diabete in Italia anni 2000-2017. Report Istat del 20 Luglio 2017
39. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/diabetes/symptoms-causes/syc-20371444>.
40. Cosentino F et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. European Heart Journal (2019) 00, 1-69
41. Delamater AM – Improving patient adherence. Clin Diabetes 2006; 24; 71-77
42. Rossini R et al – Aderenza alla terapia: il fattore di rischio occulto. G It Cardiol 2010; 11 (Suppl 1): 26S-28S.
43. Sabatè E – Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003.
44. Ho PM – Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch Intern Med 2006; 166:1842-1847.
45. Holt E, et al. - Sex differences in barriers to antihypertensive medication adherence: findings from the Cohort Study of Medication Ad-herence Among Older Adults (CoSMO). J Am Geri-atr Soc 2013;61:558-64.
46. Volpe et al. La terapia con aspirina nella prevenzione cardiovascolare primaria. Documento di consenso intersocietario italiano. G Ital Cardiol 2014;15(7-8):442-451
47. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020; 43 (Suppl 1): S111-S134.

Fattori psico-sociali ed eventi cardiovascolari

“Nessuna medicina è in grado di curare ciò che la felicità non riesce a curare”

G.G Marquez

La medicina ha sempre cercato di identificare quell'affascinante rete che lega il sentimento alla malattia e tra queste le correlazioni tra mente e cuore “tra l'organo che c'è e l'organo che non c'è” sono di maggior fascino.¹

Nel 1942 il Prof. Cannon della Harvard Medical School raccolse, nel suo libro “Voodoo Death” storie su uomini di magia capaci di indurre stati di paura tali da portare alla morte.¹

Negli anni 70 Engel raccolse 160 eventi di morte improvvisa collegabili alla presenza di specifici stati emotivi.¹

Si rimaneva comunque nell'aneddotica. Solo recentemente, un gruppo di ricerca giapponese attraverso la descrizione di una cardiomiopatia transitoria e reversibile denominata Tako-Tsubo, ha dato dignità scientifica al rapporto mente/ cuore.¹

La sindrome tako-tsubo chiamata anche cardiomiopatia da stress, oppure nota come sindrome del cuore infranto è una entità clinica caratterizzata da una disfunzione del ventricolo sinistro, di solito transitoria, che si manifesta con sintomi che possono simulare una sindrome coronarica acuta: dolore toracico, dispnea, alterazioni elettrocardiografiche e alterazioni degli enzimi di necrosi.^{1,2}

La cardiomiopatia Tako-Tsubo-like si verifica dopo uno stress psicologico acuto e rappresenta quindi un esempio di lesione neurocardiaca. Sembra probabile che questa drammatica condizione possa essere la punta di un iceberg sotto il quale si annida un problema molto più grande, anche se meno facilmente dimostrabile; vale a dire lesioni neurocardiche che non sono sufficientemente gravi e diffuse da produrre insufficienza cardiaca macroscopica ma che possono predisporre a gravi aritmie cardiache.¹ Tale sindrome viene innescata da un trigger emotivo intenso.² La presentazione clinica è quella dell'infarto del miocardio acuto, spesso correlata

da quadro clinico drammatico (15% shock cardiogeno, 23% edema polmonare, 9% TV o FV).²

L'iperincretazione di catecolamine che si genera dall'evento emozionale, crea a livello miocardico una persistente attivazione dei canali del calcio e il conseguente aumento dei livelli intracellulari di tale ione è responsabile dell'inesco della disfunzione ventricolare.²

Numerose evidenze correlano la sindrome depressiva con un aumento dell'incidenza delle malattie cardiovascolari.

La depressione è frequente nel post-infarto e dopo un BPAC: questa condizione aumenta il rischio di morbilità e mortalità.^{3,4}

Uno studio condotto su 374 pazienti ha dimostrato che la depressione maggiore è comune nei pazienti ospedalizzati con insufficienza cardiaca congestizia ed è indipendentemente associata ad una prognosi sfavorevole.⁵

La depressione maggiore è stata associata ad un aumento sia della mortalità a 3 mesi (odds ratio, 2,5 vs nessuna depressione; $p = 0,08$) e a 1 anno (odds ratio = 2,23; $p = 0,04$) che del tasso di ri-ospedalizzazione a 3 mesi (odds ratio = 1,90; $p = 0,04$) e ad 1 anno (odds ratio, 3,07; $p = 0,005$). Questi rischi aumentati erano indipendenti dall'età, classe della New York Heart Association, dall'eziologia ischemica di CHF.⁵ La depressione si associa, inoltre, ad un aumento dell'attivazione piastrinica mediata dalla serotonina e dai farmaci antidepressivi che antagonizzano il recettore piastrinico 5-HT_{2A}.⁶

Gli episodi di depressione sono stati caratterizzati da un aumento dei livelli di diversi marker di infiammazione, sia livello centrale che periferico. Inoltre, i componenti cellulari del sistema immunitario hanno dimostrato una maggiore attività in alcune classi di cellule e una diminu-

zione in altre. È stato affermato che le tre citochine proinfiammatorie, IL-6, TNF e IL-1 β sono implicate nella fisiopatologia della malattia depressiva, ipotizzando che IL-6 abbia un ruolo centrale nelle conseguenze sistemiche da stress psicologico, considerando il suo effetto sull'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) e sul metabolismo delle catecolamine che portano a insulino-resistenza, anomalie della coagulazione e disfunzione endoteliale.⁷

Allo stesso modo, la depressione è stata associata a malattie sistemiche che comportano l'induzione di uno stato proinfiammatorio o la sovraregolazione dei marker infiammatori. Ad esempio, è stato riscontrato che i livelli di IL-6 aumentano con l'età e sono associati al benessere cognitivo.

Inoltre, la depressione porta ad un aumento delle lesioni adipose nelle arterie in modelli animali, fornendo un potenziale collegamento tra stress psicologico e malattie vascolari. È stato osservato che lo stress cronico imprevedibile induce una diminuzione dell'attività locomotoria (comportamento di tipo depressivo), oltre a favorire l'aterosclerosi attraverso l'attivazione di vari marker di infiammazione, comprese la proteina C-reattiva, IL-6 ed elevate concentrazioni della molecola di adesione delle cellule vascolari 1 e molecola di adesione intercellulare 1 nelle placche e nel plasma di topi knockout per l'apolipoproteina.⁷

Alti livelli di PCR sono associati con ricorrenze depressive severe. L'infiammazione è coinvolta nella patogenesi dell'aterosclerosi.⁸

In conclusione, il rapporto tra depressione e danno vascolare può essere meglio compreso in un'ottica integrata di tipo bio-psico-sociale in cui sono implicati l'attivazione neurovegetativa, infiammatoria, immunitaria, i processi emocoagulativi e le risposte comportamentali dell'individuo.

L'ansia e il rischio cardiovascolare

La comorbilità dei disturbi d'ansia con altre patologie determina esiti più sfavorevoli e condiziona il trattamento della patologia associata. L'ansia stimola l'attività del sistema nervoso autonomo che, a sua volta, stimola la produzione di catecolamine, aumentando la frequenza cardiaca e la pressione sanguigna, restringendo le arterie coronariche, e, conseguentemente, aumentando la richiesta cardiaca, l'attività delle piastrine, la coagulazione del sangue e l'infiammazione. A completamento di tale complesso rapporto tra psiche e mente la segnalazione, in uno studio del 2005, i fattori psicosociali (come ansia, stress, ect..) aumentano il rischio di infarto miocardico acuto di 2,67 volte. Allo stesso modo chi soffre di una malattia cardiovascolare ha una maggior prevalenza di malattie a forte connotazione ansiosa come la GAD. Il confronto tra noti fattori di rischio cardiovascolari in termini di rischio relativo è mostrato in Tabella 1.⁹

L'ansia è una condizione presente nell'ipertensione arteriosa, nella malattia coronarica e negli outcome associati alla chirurgia a cuore aperto. Malgrado quest'associazione risulta alquanto sorprendente tra le condizioni di disturbo d'ansia e le attività cardio-

Fattori di rischio per infarto miocardico acuto		
Fattore di rischio	OR	Par (IC 95%)
Fumo	2,87	35,7
Fattori psicosociali	2,67	32,5
Iperensione	1,91	17,9
Diabete	2,37	9,9
Obesità	1,12	20,1
Attività fisica	0,70	13,7

Tab. 1. Tratta da Tabella 7 di ref. 9

vascolari, i legami eziologici e prognostici correlati alla malattia coronarica stanno emergendo solo ora.¹⁰

Recenti scoperte scientifiche indicano una forte probabilità che i disturbi d'ansia aumentino il rischio di sviluppare CVD. È stato dimostrato che i disturbi d'ansia sono associati ad un rischio prognostico per eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE: infarto del miocardio [MI], insufficienza ventricolare sinistra, procedura di rivascolarizzazione coronarica e ictus) in pazienti con CVD.¹⁰

L'incidenza dei disturbi d'ansia è sostanzialmente maggiore nelle popolazioni CVD rispetto alla popolazione generale.¹⁰

Una recente meta-analisi ha dimostrato come il tasso di prevalenza dei disturbi d'ansia in soggetti con CVD è di circa del 16%.¹⁰

Il disturbo d'ansia generalizzato e il disturbo da attacchi di panico sono molto più frequenti tra i pazienti con CVD rispetto alla popolazione generale (Tabella 2).¹⁰

Prevalenza dei più comuni disturbi d'ansia tra i soggetti con malattia coronarica e nella popolazione generale

Disturbo	Numero di studi su CHD considerati nella meta-analisi (dimensione campionaria in pool)	Prevalenza tra i soggetti con CHD	IC al 95%	Prevalenza nella popolazione generale
Disturbo d'ansia generalizzato ^a	22 (5567)	7,97	5,42 – 11,57	3,1
Attacchi di panico ^a	29 (4713)	6,81	4,09 – 11,14	2,7
Agorafobia ^a	17 (2885)	3,62	1,78 – 7,21	0,8
Fobia sociale ^a	10 (1847)	4,62	2,31 – 9,02	6,8
Fobia specifica	11 (1795)	4,31	2,23 – 8,15	8,7
Disturbo ossessivo e compulsivo	6 (1558)	1,80	1,23 – 2,65	1,0

Tab. 2 Tabella 1 di ref. 10

^aMaggiore nelle popolazioni con CHD e associato a CVD negli studi eziologici e prognostici.

È importante sottolineare che i disturbi d'ansia sono comuni quanto il disturbo depressivo nella popolazione con sindrome coronarica acuta (ACS) e in seguito ad intervento chirurgico di bypass coronarico. I disturbi d'ansia sono concomitanti con i disturbi depressivi in circa il 50% dei pazienti con CVD, evidenziando una forte comorbidità intra-individuale. Identificare la comorbidità del disturbo d'ansia-depressione è particolarmente importante perché i pazienti con ACS e disturbo d'ansia hanno maggiori probabilità di riportare uno stato depressivo non sufficientemente trattato e di conseguenza un rischio maggiore d'infarto al miocardio.¹⁰

Per poter identificare i meccanismi di cardiopatogenesi che potrebbero essere celati in soggetti con disturbi d'ansia, risulta fondamentale distinguere i vari sottotipi di disturbo d'ansia.¹⁰

Recenti evidenze scientifiche sottolineano il possibile ruolo dei meccanismi cardiopatogenici biocomportamentali. I fattori comportamentali di panico che possono aumentare il rischio di CVD includono alti tassi di dipendenza da fumo e da nicotina, l'uso di alcol e la mancanza di esercizio fisico attribuita alla paura di esacerbare i sintomi. Studi di monitoraggio suggeriscono che lo stato di panico è anche associato a ischemia miocardica, variazioni dell'intervallo QT, flusso coronarico rallentato, angina microvascolare e rigidità arteriosa.¹⁰

Dato che i disturbi d'ansia sono comuni e rappresentano un peso considerevole per la qualità di vita dei pazienti, l'attenzione focalizzata sul trattamento dell'ansia può migliorare il funzionamento quotidiano, ritardare l'insorgenza di CVD e ridurre il carico di morbidità.¹⁰

BENZODIAZEPINE E ANSIA

L'efficacia delle benzodiazepine in risposta a sintomi ansiosi è stata dimostrata dall'ampia letteratura e dall'uso nella pratica clinica degli ultimi 5 decenni. Una delle maggiori indicazioni cliniche delle benzodiazepine riguarda

il trattamento dei disturbi d'ansia, soprattutto quando sia necessaria un'azione immediata. La scelta terapeutica di utilizzare le benzodiazepine nel trattamento dei disturbi d'ansia si basa su diversi principi farmacologici ampiamente convalidati: indice terapeutico relativamente elevato, basso rischio di interazioni farmacologiche legate all'induzione enzimatica a livello epatico ed effetti minimi sulle funzioni cardiovascolari ed autonome.⁹

ETIZOLAM NEL TRATTAMENTO DELL'ANSIA

Tra le varie benzodiazepine che vengono utilizzate nel trattamento dell'ansia, un focus particolare merita etizolam, il primo rappresentante di una nuova classe strutturalmente diversa di benzodiazepine, le tienotriazolodiazepine. Pur condividendo un profilo farmacologico simile a quello di altre benzodiazepine, etizolam presenta delle peculiarità: possiede effetti depressivi sul sistema nervoso centrale, quali effetti ansiolitici, anticonvulsivanti, sedativi-ipnotici e miorelassanti. L'etizolam è usato, in alcuni Paesi, nel disturbo d'ansia generalizzato, nel disturbo di panico e per ridurre l'ansia. Vi sono prove del fatto che, oltre ad essere utile nel

trattamento del disturbo d'ansia generalizzato, produce un significativo miglioramento dei sintomi depressivi. Una caratteristica insolita del farmaco è il suo effetto sul metabolismo delle monamine.⁹

Nel cervello di ratto è stato dimostrato come etizolam è in grado di ridurre il turnover della serotonina e di antagonizzare l'aumento di serotonina, noradrenalina e dopamina indotto da stress. Tali peculiarità possono essere d'aiuto in patologie ansiose con componente depressiva come il disturbo d'ansia generalizzato.⁹

Il profilo cinetico di etizolam suggerisce che l'assorbimento dopo somministrazione orale è rapido con concentrazione plasmatica massima (C_{max}) raggiunta entro 0,5-2 ore in tutti i soggetti.

L'emivita media di eliminazione ($t_{1/2}$) è di 3,4 ore. In base alle caratteristiche cinetiche del farmaco e del suo metabolita, l'etizolam può essere considerato come una benzodiazepina a breve durata d'azione.⁹

Etizolam migliora i disturbi affettivi come ansia e tensione agendo sui recettori delle benzodiazepine dell'ipotalamo e del sistema limbico cerebrale. Etizolam possiede principalmente effetto ansiolitico piuttosto che effetti sedativi.⁹

Etizolam ha dimostrato anche a dosi terapeutiche elevate, di indurre scarsa sonnolenza (Figura 1).¹¹

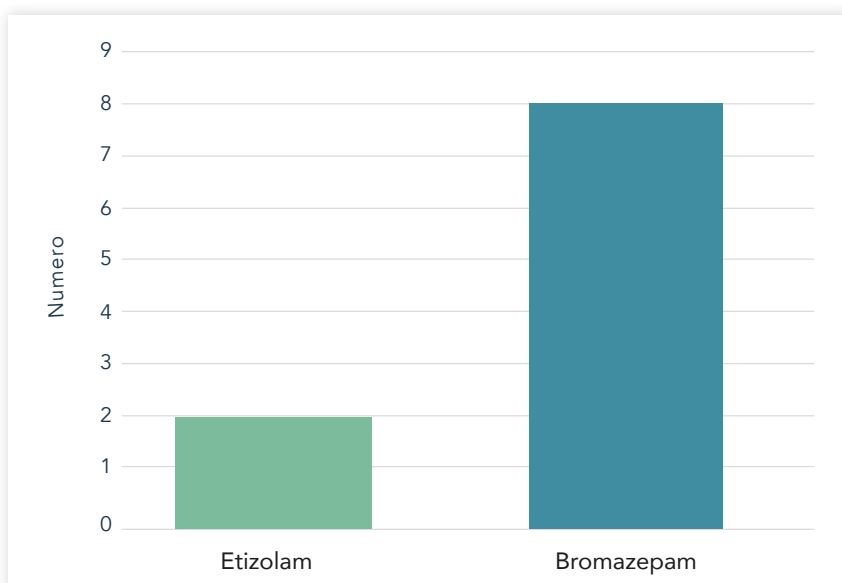


Fig. 1 Numero di pazienti con sonnolenza nei primi sette giorni di trattamento con etizolam (1 mg x 3/die) o con bromazepam (3 mg x 3/die). Figura 10 di ref. 9

In uno studio del 2009 sono stati arruolati un totale di 77 pazienti per valutare le differenze tra gli effetti di etizolam verso placebo sulle prestazioni cognitive. Non vi sono state differenze statisticamente significative.⁹

Non è stata osservata alcuna tolleranza significativa agli effetti anticonvulsivanti di etizolam. Pertanto, etizolam ha una responsabilità ridotta di indurre tolleranza e dipendenza rispetto alle benzodiazepine classiche.⁹

Uno studio del 1989 ha confrontato l'etizolam e l'alprazolam, evidenziando pari efficacia nel trattamento di pazienti affetti da disturbi d'ansia generalizzati con sintomi depressivi lievi come caratteristiche

associate. Inoltre, il loro uso è associato a un'eccellente tollerabilità clinica. Vale la pena notare che in questo studio c'era una tendenza dell'etizolam di avere una latenza più breve prima che il suo effetto ansiolitico diventasse evidente e fosse particolarmente efficace nel migliorare i sintomi della somatizzazione dell'ansia rispetto ad alprazolam. Ciò rende etizolam il trattamento preferibile per pazienti selezionati con la somatizzazione dell'ansia (Figura 2).⁹

Etizolam ha un'attività di agonista non completo, quindi con una ridotta propensione alla tolleranza e alla dipendenza, mostrando infatti una particolare affinità per subunità alfa-1

(ansiolitica) rispetto a alfa-2 (sedativa) e alfa-5 (miorilassante). Degno di particolare nota sono gli studi effettuati sulle manifestazioni somatoformi dell'ansia.⁹

L'efficacia di etizolam nel ridurre l'ansia con basso rischio di indurre fenomeni di tolleranza e di dipendenza, e la scarsa vigilanza, lo rendono un farmaco dal profilo estremamente interessante.¹¹

Etizolam, ad azione medio-breve, viene rapidamente assorbito dall'intestino con scarsa compromissione della vigilanza ma con potente azione ansiolitica, continua a giocare un ruolo centrale nel trattamento dell'ansia.⁹

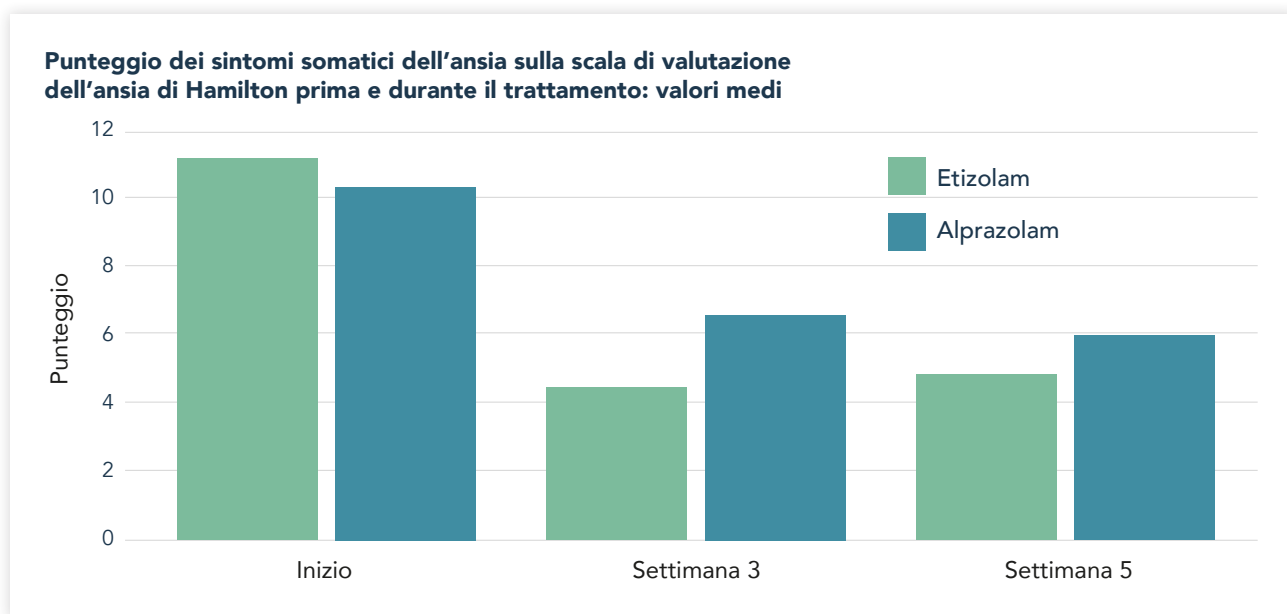


Fig. 2 Confronto sulla Scala di Hamilton tra etizolam e alprazolam. Figura 11 di ref.9

Insonnia e rischio cardiovascolare

“Una bella risata e un lungo sonno sono le migliori cure nel libro del medico”

Proverbio Irlandese

Esiste un legame tra i disturbi del sonno e le malattie cardiovascolari.¹²

Se il sonno avesse un valore di “normalità” come accade per i parametri ematocimici, l’asterisco scatterebbe sotto le 6 ore e sopra le 8 ore al giorno. Una durata stimata di 6-8 ore al giorno del sonno è stata associata ad un rischio di morte e di eventi cardiovascolari inferiore rispetto ad una durata maggiore e inferiore (Figura 3).¹²

Il ritmo sonno-veglia detta la ciclica variabilità pressoria. Durante la fase di sonno la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa si riducono dando luogo al quadro “dipper”.

Quando la durata del sonno è di 5-6 ore, il rischio di ipertensione sale di 3,5 volte, sotto le 5 ore di sonno sale ulteriormente a 5,1.⁹

Con la deprivazione del sonno si vengono ad alterare gli equilibri della funzione del sistema nervoso autonomo, aumento dello stress ossidativo, modifiche delle risposte infiammatorie, metaboliche, coagulative, ormonali e infiammatorie.¹³⁻¹⁶

La concomitanza temporale di tali modifiche suggerisce la spiegazione del cosiddetto cronorischio¹⁷, del perché gli eventi cardiovascolari riconoscono una spiccata variabilità circadiana con un picco mattutino. La deprivazione di sonno aumenta il peso corporeo, il rischio di diabete mellito tipo 2, la pressione arteriosa e modifica in senso pro-aterogeno il rapporto del colesterolo HDL/ LDL.^{15,18,19}

Tutto ciò si correla con le basi fisiopatologiche dello sviluppo e della progressione delle malattie cardiovascolari, all’incremento del loro rischio e

all’aumento della mortalità totale.²⁰

Un recente studio condotto su un’ampia popolazione di pazienti ha correlato il rischio di IMA con la durata del sonno.²¹ Gli *short sleepers* (meno di 6 ore di sonno) presentavano un aumento del rischio del 20% rispetto ai dormitori regolari mentre il *long-sleepers* (più di 9 ore di sonno) riportavano un rischio aumentato del 34%.²¹ La spiegazione di tale fenomeno non è chiara: chi dorme meno di 7 ore o più di 8 ore per notte può esporsi ad un rischio cardiovascolare maggiore.

Migliorare la qualità del sonno è di fondamentale importanza per ridurre i rischi cardiovascolari.

I disturbi del sonno si correlano non solo a malattie dell’apparato cardiovascolare ma anche ad alcune forme di degenerazione cerebrale di origine vascolare. La valutazione di quanto la deprivazione di sonno influenzi le manifestazioni degenerative di tipo cerebrovascolare mostra come una riduzione del tempo di sonno al di sotto delle 6 ore rappresenti uno specifico fattore di rischio.⁹

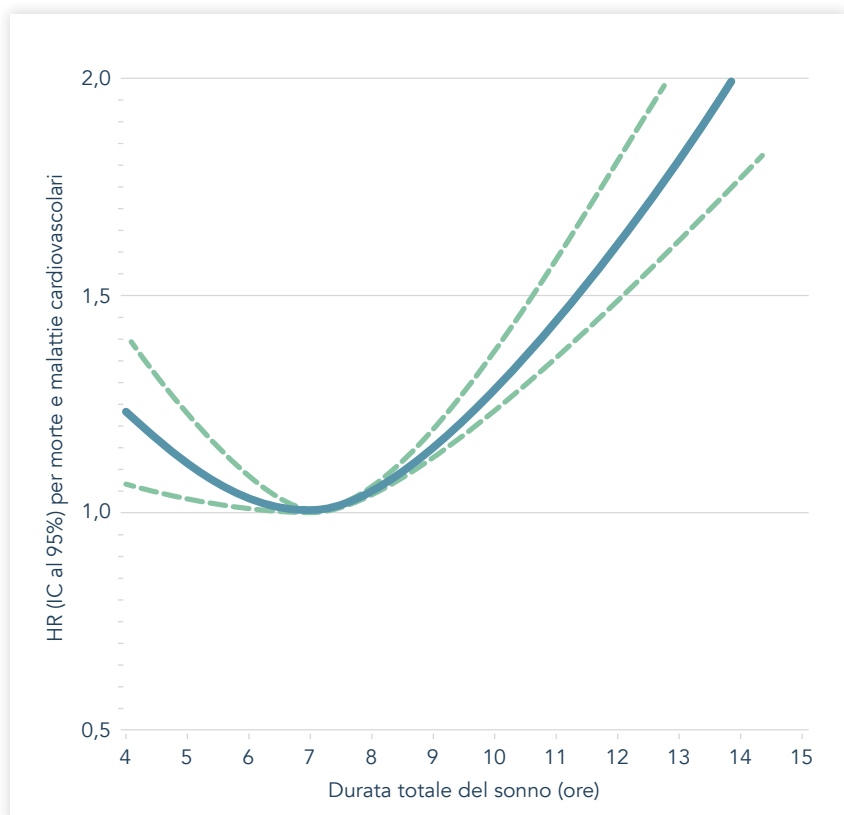


Fig. 3 Curva di spline ristretta all’associazione tra la durata totale di sonno giornaliero e l’insorgenza di malattia cardiovascolari e decessi. L’analisi è stata aggiustata per età, sesso, livello di istruzione, abitudine al fumo, alcolismo, residenza urbana o rurale, regioni geografiche, storia familiare di malattie cardiovascolari (malattia coronarica e ictus), storia di diabete, ipertensione e broncopneumopatia cronica ostruttiva e depressione. Figura 2 di ref.12

Di seguito alcuni **A(P)PUNTI** utili per i pazienti:

- Evitare bevande eccitanti la sera
- Evitare pasti eccessivi oppure il digiuno
- Evitare esercizi fisici nelle ore serali
- Evitare attività intellettuali troppo impegnative
- Evitare il fumo prima di coricarsi
- Favorire la regolarità del ciclo sonno-veglia
- Valutare l'uso di farmaci ipnoinducenti

BENZODIAZEPINE E L'INSONNIA

La gestione farmacologica dell'insonnia, nella pratica clinica quotidiana, consiste essenzialmente nell'uso delle benzodiazepine. Si tratta di farmaci efficaci, che funzionano "al bisogno", senza cioè alcuna latenza tra la somministrazione e l'insorgenza dell'effetto terapeutico. La migliore conoscenza di questi farmaci consente un uso più razionale, massimizzando i benefici e riducendo i rischi, soprattutto a lungo termine.⁹

LORMETAZEPAM E L'INSONNIA

Il lormetazepam è una benzodiazepina ad azione ipnotica. Un'ampia letteratura ha mostrato e dimostrato, l'efficacia del lormetazepam nella pratica clinica come ipnoinduttore grazie alla grande efficacia nel trattamento dell'insonnia associata alla bassa incidenza di effetti collaterali ed ai limitati effetti residui diurni.⁹

L'attività sedativa-ipnotica del lormetazepam è 5 volte maggiore di quella del lorazepam, e 10 volte maggiore di quella del diazepam e flurazepam. Lormetazepam si caratterizza per la sua efficacia nel ridurre significativamente il numero dei risvegli notturni, in confronto a zolpidem e placebo, anche in condizioni di rumorosità, chiaro segno di stabilità del sonno indotto (Figura 4).⁹

Con lormetazepam è stata riscontrata una rapida insorgenza del sonno e una diminuzione del numero di risvegli notturni. La validità dell'effetto ipnotico indotto da lormetazepam è stata valutata anche in termini di sensazione

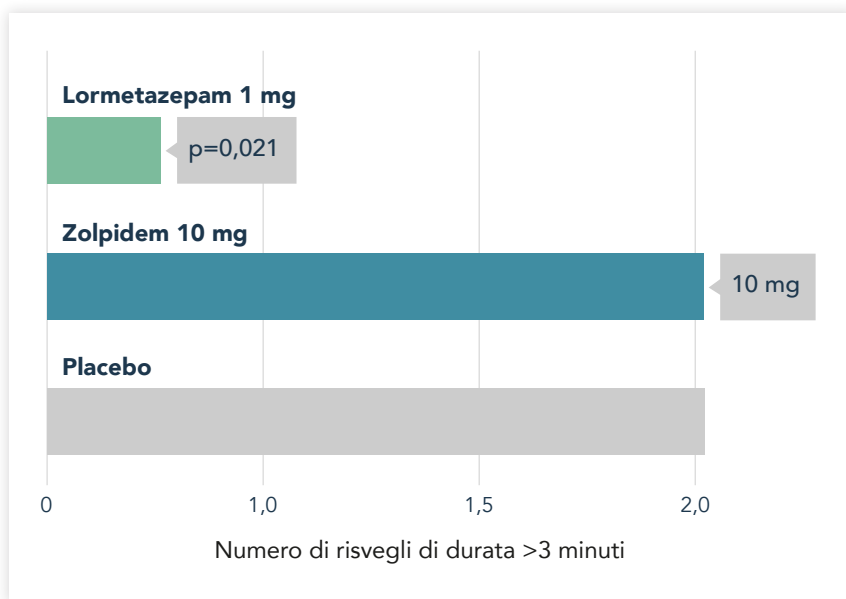


Fig. 4 Numero di risvegli maggiori di 3 minuti per i tre gruppi confrontati. (Modificato da Bosio A. 2003). Figura 13 di ref.9.

soggettiva manifestata dal paziente. Uno studio controllato condotto per 2 settimane verso placebo ha evidenziato una sensazione di "freschezza" al risveglio sovrapponibile al placebo (Figura 5).⁹

Lormetazepam si caratterizza per la rapidità d'azione che si traduce in un tempo di addormentamento più breve, non solo rispetto al placebo, ma anche

ad altri ipnoinducenti come zopiclone (Figura 6).⁹

Lormetazepam è impiegato in terapia per migliorare la qualità e la quantità del sonno in pazienti con disturbi del sonno. Le benzodiazepine ipnoinducenti, come lormetazepam, riducono il tempo di addormentamento e i risvegli notturni ed aumentano le ore di sonno senza effetti di sedazioni importanti al risveglio.⁹

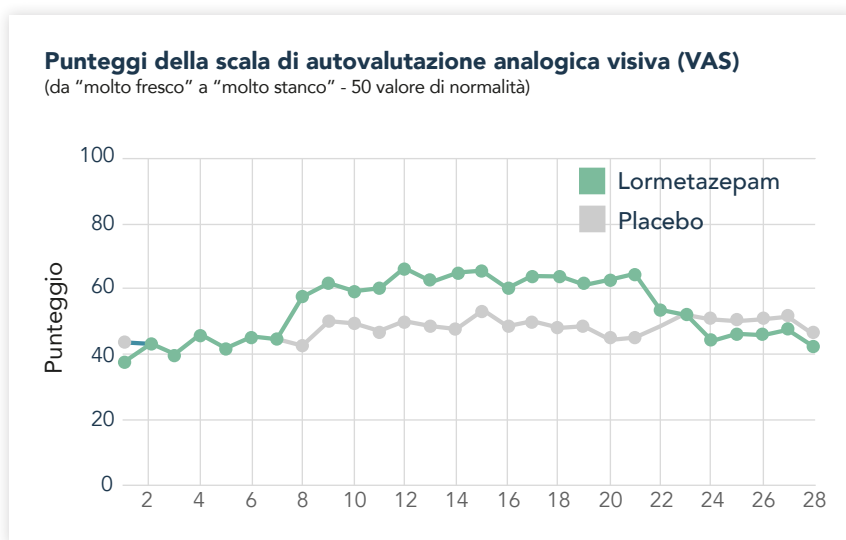


Fig. 5 Confronto tra Placebo e Lormetazepam in termini di "freschezza" al risveglio, misurata secondo una scala di autovalutazione eseguita dai pazienti. Figura 14 di ref.9.

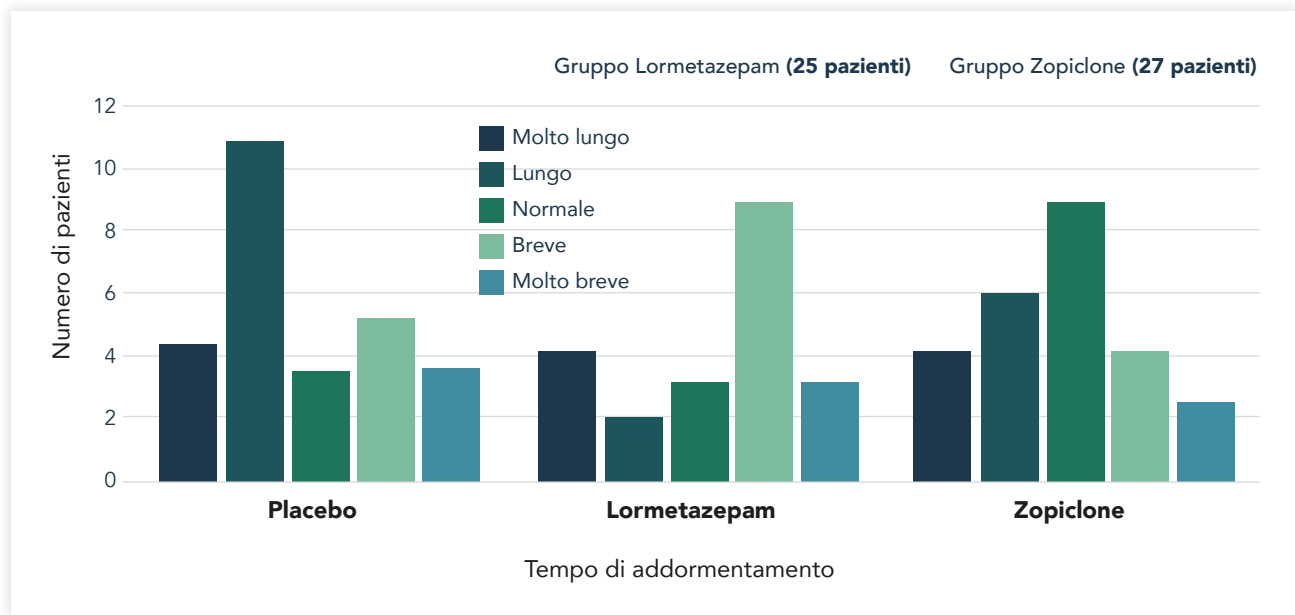


Fig. 6 Tempi di addormentamento con lormetazepam e zopiclone confrontati al placebo. (Modificato da Bosio A. 2003). Figura 15 di ref.9

Lormetazepam si lega con una maggiore affinità al recettore degli omega 1 ($K_i=10$ nM) rispetto al recettore degli omega 2 ($K_i=29$ nM). Pertanto, grazie alla sua azione agonista selettiva e potente sui recettori omega 1 centrali si pensa essere un potente ipnotico con

effetti atassici più deboli rispetto ad altre benzodiazepine ad effetto ipnotico.⁹

Lormetazepam sembra possedere le caratteristiche di un farmaco ipnotico di scelta in molte condizioni cliniche associate all'insonnia. Ha un rapido

assorbimento dopo somministrazione orale, è notevolmente lipofilo, con una durata d'azione ideale per un ipnotico.

La selettività recettoriale e i limitati effetti collaterali completano il profilo.⁹

BIBLIOGRAFIA

1. Samuels MA. The brain-heart connection. *Circulation* 2007; 116:77-84.
2. Ghadri JR et al - International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part I): Clinical characteristics, diagnostic criteria, and pathophysiology. *Eur Heart J* 2018;39:2032-46.
3. van Melle JP - Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66(6):814-22.
4. Lesperance F, Frasura-Smith N et al - Five-year risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.53.
5. Jiang W - Relationship of depression to increased risk of mortality and rehospitalization in patients with congestive heart failure – *Arch Intern Med* 2001; 161: 1849-56.
6. Schins A et al - Increased coronary events in depressed cardiovascular patients: 5-HT2A receptor as missing link? *Psychosom Med* 2003; 65:729:737
7. Farooq RK et al. Role of inflammatory cytokines in depression: Focus on interleukin-1 (Review). *BIOMEDICAL REPORTS* 2017; 6: 15-20.
8. Wium-Andersen MK et al. Elevated C-Reactive Protein Levels, Psychological Distress, and Depression in 73131 Individuals. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(2):176-184.

9. Mencacci C. Ansia e Insonnia. Il ruolo di Etizolam e Lormetazepam. *Clinical Practice* 2020.
10. Tully PJ et al. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep* (2016) 18: 120.
11. Bosio A., Terapia farmacologica dell'ansia situazionale. Focus sull'etizolam. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences* Vol. 6 – No 2 (supp. 1) Marzo /Aprile 2002.
12. Wang C et al - Association of estimated sleep duration and naps with mortality and cardiovascular events: a study of 116.632 people from 21 countries. *Eur Heart J* 2019; 40: 1620-1629
13. Tobaldini E et al – Sleep, sleep deprivation , autonomic nervous system, and cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017; 74:321-329
14. Grandner MA et al – Sleep duration, cardiovascular disease, and proinflammatory biomarkers .*Nat Sci Sleep* 2013; 13:93-107
15. Cappuccio FP et al – Sleep and cardiometabolic disease. *Curr Cardiol Resp* 2017; 19:110
16. Mullington JM et al – Sleep loss and inflammation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; 24;141-152
17. Thosar SS et al – Role of the circadian system in cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2018; 128:2157-2167
18. Jarrin DC et al – Insomnia and hypertension : a systematic review. *Sleep Med Rev* 2018; 41:3-38
19. Vgontzas AN et al. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep* 2010; 33(9): 1159-64.
20. Association of longitudinal patterns of habitual sleep duration with risk of cardiovascular events and all-cause mortality. Wang YH et al – *JAMA Network open* 2020; 3 (5) e205246 . doi 10.1001 /jamanetworkopen.2020.5246.
21. Daghlas I et al – Sleep duration and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2019: 74:1304-1314.



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE • MINIAS 1 mg compresse rivestite • MINIAS 2 mg compresse rivestite • MINIAS 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** • MINIAS 1 mg compresse rivestite - Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: Lormetazepam 1 mg - Eccipiente con effetti noti: Lattosio - Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1 • MINIAS 2 mg compresse rivestite - Ogni compressa rivestita contiene: Principio attivo: Lormetazepam 2 mg - Eccipiente con effetti noti: Lattosio. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. • MINIAS 2,5 mg/mL gocce orali, soluzione - 100 ml di soluzione contengono: Principio attivo: Lormetazepam 250 mg - Eccipienti con effetti noti: Etanolo (alcol etilico), propilene glicole. - Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compresse rivestite; gocce orali, soluzione. **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Trattamento a breve termine dell'insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando l'insonnia è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** Via di somministrazione. Uso orale. Posologia. Il trattamento deve essere il più breve possibile. Il paziente deve essere rivalutato regolarmente e la necessità di un trattamento continuato deve essere valutata attentamente, particolarmente se il paziente è senza sintomi. La durata del trattamento, generalmente, varia da pochi giorni a due settimane, fino ad un massimo di quattro settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. In determinati casi, può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in caso affermativo, non deve avvenire senza rivalutazione della condizione del paziente. Il trattamento deve essere iniziato con la dose consigliata più bassa, da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile. In caso di trattamento superiore a due settimane la somministrazione di MINIAS non deve essere sospesa bruscamente, dato che i disturbi del sonno potrebbero temporaneamente ripresentarsi con intensità più elevata. Per tale ragione si raccomanda di concludere il trattamento mediante riduzione graduale delle dosi, agevolata anch'essa dalle forme farmaceutiche. La dose massima non deve essere superata. Salvo diversa prescrizione medica la dose singola nell'adulto è di 1-2 mg (1 mg equivale a 10 gocce). Nei pazienti anziani la dose singola è di 0,5 - 1 mg (vedere paragrafo 4.4). Nel trattamento di pazienti con funzione renale alterata si dovrà valutare un'eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica da lieve a moderata o insufficienza epatica si deve considerare una riduzione della dose (vedere paragrafo 4.4). **Informazioni aggiuntive per gruppi specifici di pazienti - Popolazione pediatrica.** Si sconsiglia la somministrazione di MINIAS per il trattamento dell'insonnia a pazienti di età inferiore a 18 anni senza una valutazione attenta della sua effettiva necessità (vedere paragrafo 4.4). La dose singola per i pazienti sotto i 18 anni dipende dalla loro età, dal peso e dalle condizioni generali del paziente. La durata del trattamento deve essere la più breve possibile. La disponibilità di compresse divisibili e delle gocce rende agevole la posologia. Le compresse vanno assunte con un po' di liquido, senza masticarle, mezz'ora prima di coricarsi. Le gocce vanno diluite in un po' di liquido, mezz'ora prima di coricarsi. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità alle benzodiazepine o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. Miastenia grave. Grave insufficienza respiratoria (ad esempio grave malattia cronica polmonare ostruttiva) (vedere paragrafo 4.4). Sindrome da apnea notturna. Glaucoma ad angolo stretto. Grave insufficienza epatica. Intossicazione acuta da alcool, medicinali ipnotici, analgesici o psicotropi (neurolettici, antidepressivi, litio). Controindicato durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego.** Le benzodiazepine e gli agenti benzodiazepino-simili sono indicati soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante o sottopone il soggetto a grave disagio. *Tolleranza.* Dopo uso ripetuto per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia degli effetti ipnotici di Minias. *Dipendenza.* L'uso di MINIAS e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi farmaci. E' stato documentato l'abuso di benzodiazepine. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e la durata del trattamento; esso è maggiore in pazienti con una storia di abuso di stupefacenti o alcool. Pertanto, Minias deve essere utilizzato con estrema cautela nei pazienti con una storia di abuso di alcool o stupefacenti (vedere paragrafo 4.8). La possibilità di dipendenza è ridotta quando MINIAS è usato nella dose appropriata con un trattamento a breve termine. *Sintomi da sospensione.* Una volta che la dipendenza fisica si è sviluppata, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnato da sintomi di astinenza (vedere paragrafo 4.8). Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità cefalea, dolori muscolari. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni e crisi epilettiche. Altri sintomi sono: depressione, insonnia, sudorazione, tinnito persistente, movimenti involontari, vomito, parestesia, alterazioni percettive, crampi addominali e muscolari, tremore, mialgia, agitazione, palpitazioni, tachicardia, attacchi di panico, vertigini, iper-reflessia, perdita della memoria a breve termine, ipertermia. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con una breve durata di azione, i sintomi da astinenza possano diventare manifesti all'interno dell'intervallo di somministrazione, particolarmente nel caso di dosi elevate. Questo è improbabile che accada con MINIAS perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore. Tuttavia, quando si passa a MINIAS dopo aver utilizzato benzodiazepine con una durata d'azione significativamente più lunga per un periodo di tempo prolungato e/o a dosi elevate, possono presentarsi sintomi da astinenza. *Insonnia ed ansia di rimbalzo.* All'interruzione del trattamento può presentarsi l'insonnia di rimbalzo, una sindrome transitoria in cui i sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine ricorrono in forma aggravata. Questo può essere accompagnato da altre reazioni incluse: cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza o disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o da rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di effettuare una diminuzione graduale del dosaggio. Inoltre è importante che il paziente sia informato delle possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare la reazione ansiosa che l'eventuale comparsa di tali sintomi potrebbe scatenare quando MINIAS viene sospeso. E' stato riportato l'abuso di benzodiazepine. *Durata del trattamento.* La durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2). Generalmente varia da alcuni giorni a due settimane fino ad un massimo di quattro settimane, inclusa la graduale riduzione della dose. L'estensione della terapia oltre questi periodi non deve avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. In alcuni casi può essere necessaria l'estensione della terapia oltre il massimo periodo di trattamento; in questo caso, essa non può essere intrapresa senza rivalutazione della situazione clinica. Il paziente deve essere informato, quando inizia il trattamento, che esso è di durata limitata e si deve spiegare chiaramente che la dose può essere progressivamente diminuita. Per ulteriori informazioni riguardo i pazienti di età inferiore ai 18 anni vedere paragrafo 4.2. *Amnesia.* MINIAS può indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso nelle prime ore dopo l'ingestione del farmaco e quindi, per ridurre il rischio ci si dovrebbe accertare che il paziente possa avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere paragrafo 4.8). *Reazioni psichiatriche e paradosse.* E' noto che con l'uso di benzodiazepine possono presentarsi reazioni come irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, delusione, rabbia, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, comportamento non adeguato e altre alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale deve essere sospeso. E' più probabile che queste reazioni compaiano nei bambini e negli anziani così come nei pazienti con sindrome cerebrale organica. Per il momento non si può escludere la possibilità che nei pazienti in stato acuto di psicosi endogene, specialmente stati depressivi gravi, i sintomi siano aggravati dall'uso di MINIAS. Pertanto, MINIAS non è raccomandato per il trattamento primario delle malattie psicotiche.

MINIAS non deve essere usato da solo per il trattamento dell'insonnia associata a depressione. La presenza di depressione deve essere sempre esclusa in particolare nei disturbi iniziali e mattutini del sonno, poiché i sintomi sono oltretutto diversamente mascherati e sono sempre presenti i rischi causati dalla malattia di base (ad esempio tendenze suicidarie). Durante l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere smascherato uno stato depressivo preesistente. MINIAS deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione. **Gruppi specifici di pazienti - Pazienti pediatrici.** Per l'insonnia, MINIAS non deve essere somministrato ai pazienti di età inferiore ai 18 anni senza una valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti anziani.** L'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere associato con un aumento del rischio di cadute dovuto agli effetti indesiderati quali atassia, debolezza muscolare, capogiri, sonnolenza, stanchezza e affaticamento e perciò si raccomanda di trattare con cautela i pazienti anziani. Gli anziani devono assumere una dose ridotta (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti con atassia spinale e cerebellare.** Minias deve essere somministrato con cautela ai pazienti con atassia spinale e cerebellare. **Pazienti con insufficienza respiratoria cronica.** Una dose più bassa è consigliata nei pazienti con insufficienza respiratoria cronica a causa del rischio di depressione respiratoria (vedere anche i paragrafi 4.2 e 4.3). **Pazienti con insufficienza epatica.** I dati di farmacocinetica con dosi singole di Minias in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata sono limitati. Nei pazienti con insufficienza epatica è stata osservata un'elevata esposizione sistemica (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, non sono disponibili dati di farmacocinetica da studi clinici con somministrazione ripetuta di Minias in questa popolazione di pazienti. Si raccomanda di trattare con cautela i pazienti con grave insufficienza epatica e/o encefalopatia in quanto MINIAS come tutte le benzodiazepine può precipitare l'encefalopatia epatica, dev'essere considerata, quindi, una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2). **Pazienti con grave insufficienza renale.** MINIAS deve essere somministrato con cautela nei pazienti con grave insufficienza renale. **Pazienti con psicosi.** Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Le benzodiazepine non devono essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in tali pazienti). Le benzodiazepine devono essere usate con attenzione estrema in pazienti con una storia di abuso di droga o alcool. Le stesse misure prudenziali devono essere adottate per i pazienti con insufficienza cardiaca e bassa pressione sanguigna i quali devono essere sottoposti a regolari controlli durante la terapia con MINIAS (così come è consigliato con le altre benzodiazepine e gli altri agenti psicofarmacologici). **Rischio legato all'uso concomitante degli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC:** l'uso concomitante di MINIAS ed oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come MINIAS con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non sono possibili opzioni alternative di trattamento. Se viene presa la decisione di prescrivere MINIAS in concomitanza con gli oppioidi e/o medicinali che deprimono il SNC, deve essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2). I pazienti devono essere seguiti attentamente per individuare i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente d'informare i pazienti e chi si occupa di loro (se del caso) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5). **Eccipienti.** MINIAS compresse rivestite contiene: **Lattosio:** i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale; meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per dose massima giornaliera, cioè essenzialmente "senza sodio". MINIAS gocce orali contiene: piccole quantità di **etanolo (alcol)** inferiori a 100 mg per mL (1 mL corrisponde a 25 gocce). Può essere dannoso per gli alcolisti. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o in allattamento, nei bambini e nei gruppi ad alto rischio, come le persone affette da patologie del fegato o epilessia; 712 mg di propilene glicole per mL; meno di 1 mmol (23 mg) di **sodio** per mL (1 mL corrisponde a 25 gocce), cioè essenzialmente "senza sodio". **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** L'assunzione concomitante con alcool non è raccomandata. Le benzodiazepine causano un effetto additivo quando il medicinale viene assunto con alcool o con altri farmaci che deprimono il SNC. Si deve fare attenzione in particolare con i farmaci che deprimono la funzione respiratoria come gli oppioidi (analgesici, antitussivi, trattamenti sostitutivi) in particolare nei pazienti anziani. **Fare attenzione.** Gli analgesici narcotici possono causare un aumento dell'euforia che porta ad un aumento della dipendenza psichica. L'uso concomitante di clozapina e MINIAS può produrre sedazione marcata, salivazione eccessiva, atassia. La somministrazione di teofilline o aminofilline può ridurre gli effetti delle benzodiazepine. **Farmaci che deprimono il SNC.** L'effetto depressivo centrale può essere accresciuto nei casi di uso concomitante con antipsicotici (neurolettici), ipnotici, ansiolitici/tranquillanti/sedativi, alcuni antidepressivi, analgesici narcotici (come gli oppioidi), antiepilettici, anestetici e antistaminici sedativi. **Oppioidi.** L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine o farmaci correlati come Minias con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto depressivo additivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4). **Inibitori del citocromo P450.** Composti che inibiscono determinati enzimi epatici (specialmente il citocromo P450) possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione. Altre interazioni con i farmaci: Sono state osservate le seguenti interazioni di lormetazepam con: Glicosidi cardiaci: l'uso concomitante può aumentare i livelli plasmatici dei glicosidi cardiaci. Agenti betabloccanti: l'uso concomitante può aumentare gli effetti clinici del lormetazepam. E' stata riportata interazione delle benzodiazepine metabolizzate in maniera analoga al lormetazepam con altri farmaci: Metilxantine: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo. Medicinali contenenti estrogeni: l'uso concomitante può ridurre i livelli plasmatici delle benzodiazepine. Rifampicina: l'uso concomitante può ridurre l'effetto sedativo. **4.6. Gravidanza e allattamento.** A scopo precauzionale, MINIAS non deve essere utilizzato durante la gravidanza, il parto e l'allattamento (vedere paragrafo 4.3). **Gravidanza.** Se, per gravi motivi medici, MINIAS è somministrato durante l'ultimo periodo della gravidanza, o durante il travaglio e il parto, possono verificarsi effetti sul neonato quali ipotermia, ipotonia, ipotensione, difficoltà nella suzione ("ipotonia del lattante") e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica del medicinale. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto MINIAS o altre benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica e possono presentare un certo rischio di sviluppare i sintomi da astinenza nel periodo postnatale. **Allattamento.** Poiché piccole quantità di medicinale possono passare nel latte materno, MINIAS non deve essere somministrato alle madri che allattano al seno. **Donne potenzialmente fertili.** Se MINIAS viene prescritto ad una donna in età fertile, ella dovrà mettersi in contatto con il proprio medico, sia se intende iniziare una gravidanza sia se sospetta di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del MINIAS. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** MINIAS influenza in maniera significativa la capacità di guidare veicoli o utilizzare macchinari in quanto causa sedazione, amnesia, difficoltà di concentrazione e compromissione della funzione muscolare. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata. Le reazioni possono essere alterate in relazione al tempo di ingestione, della sensibilità individuale e alla dose. Questo si verifica con un'alta dose in associazione ad alcool (vedere paragrafo 4.5). **4.8. Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** All'inizio del trattamento possono manifestarsi sonnolenza durante il giorno, disturbi emotivi, stato di coscienza depresso, confusione, affaticamento, cefalea, capogiri, debolezza muscolare, atassia o diplopia. Queste reazioni scompaiono generalmente con la prosecuzione del trattamento. Le reazioni avverse (ADR) che si osservano con maggior frequenza nei pazienti che ricevono MINIAS sono cefalea, sedazione e ansia. Le reazioni avverse (ADR) più gravi nei pazienti che ricevono MINIAS sono angioedema, suicidio o tentato suicidio in associazione con lo smascheramento di una depressione preesistente. **Elenco delle reazioni avverse in forma tabulare.** Le reazioni avverse osservate con MINIAS sono riportate nella tabella seguente, classificate per Sistemi e Organi secondo MedDRA. Viene usato il termine MedDRA più appropriato per descrivere una determinata reazione, i suoi sinonimi e le condizioni correlate. Le reazioni avverse da studi clinici (852 pazienti; dose di lormetazepam somministrata: da 0,5 a 3 mg) sono classificate per frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$) comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) rara ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$). Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing, per le quali la frequenza non può essere definita, sono elencate sotto "non nota". All'interno di ogni categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse segnalate negli studi clinici o durante la sorveglianza post-marketing nei pazienti trattati con MINIAS

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Molto comune	Comune	Rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario		Angioedema*	Reazioni anafilattiche / anafilattoidi	
Disturbi psichiatrici		Ansia Diminuzione della libido		Suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Tentato suicidio (smascheramento di depressione preesistente)* Psicosi acuta [§] Allucinazione [§] Dipendenza [§] Depressione (smascheramento di depressione preesistente) [§] Delusione [§] Sindrome da astinenza (insonnia da rimbalzo) [§] Agitazione [§] Aggressione [§] Irritabilità [§] Irrequietezza [§] Collera [§] Incubo [§] Comportamento anormale [§] Disturbo emotivo
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri [§] Sedazione Sonnolenza [§] Disturbo dell'attenzione Amnesia [§] Compromissione della visione Disturbo del linguaggio Disgeusia Rallentamento psico-motorio		Stato confusionale Riduzione della vigilanza Atassia [§] Debolezza muscolare [§] Vertigini
Patologie dell'occhio		Diplopia		
Patologie cardiache		Tachicardia		
Patologie gastrointestinali		Vomito Nausea Dolore alla parte superiore dell'addome Costipazione Secchezza della bocca		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Prurito		Orticaria Eruzione cutanea
Patologie renali e urinarie		Disturbo della minzione		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Astenia Iperidrosi		Affaticamento
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura				Caduta

* sono stati segnalati casi pericolosi per la vita o fatali.

§ vedere paragrafo 4.4

Descrizione di particolari reazioni avverse - Dipendenza. L'uso di MINIAS e di altre benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica da questi prodotti. Una volta che si è sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione improvvisa del trattamento può essere accompagnato da sintomi da astinenza. Questi possono consistere in ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione, irritabilità, mal di testa e dolore muscolare. In casi gravi possono comparire i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, allucinazioni, parestesia degli arti, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, iperacusia e crisi epilettiche. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di uso di benzodiazepine con breve durata di azione, possono diventare manifesti sintomi da astinenza tra l'intervallo di una dose e l'altra specialmente a dosi elevate. E' improbabile che questo si verifichi con MINIAS, perché la sua emivita di eliminazione è di circa 10 ore (vedere paragrafo 5.2). Per maggiori informazioni su dipendenza / sintomi di astinenza vedere paragrafo 4.4. **Disturbi psichiatrici - Insonnia di rimbalzo.** All'interruzione del trattamento, può presentarsi una sindrome transitoria quale l'insonnia di rimbalzo, che ricorre in forma aggravata a seguito del trattamento con benzodiazepine. Poiché, dopo l'improvvisa sospensione del trattamento, il rischio di fenomeni di rimbalzo/da astinenza è più alto, si raccomanda di diminuire gradualmente la dose. Il paziente deve essere informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine da minimiz-

zare l'ansia provocata da tali sintomi, che possono comparire quando le benzodiazepine vengono sospese. **Depressione.** MINIAS non è consigliato per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Non deve essere usato da solo per il trattamento dei disturbi del sonno associati alla depressione. Durante l'uso di benzodiazepine, compreso MINIAS, può essere mascherato uno stato depressivo preesistente. MINIAS deve essere usato con cautela nei pazienti con depressione. Reazioni psichiatriche e paradosse: MINIAS può causare reazioni come: irrequietezza, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento e altri disordini comportamentali. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani. **Patologie del sistema nervoso - Amnesia:** MINIAS può indurre amnesia anterograda. Inoltre sono state riportate con le benzodiazepine raramente altre reazioni avverse che comprendono: aumento della bilirubina, ittero, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, trombocitopenia, agranulocitosi, pancitopenia, SIAD (sindrome da inappropriata secrezione dell'ormone antidiuretico). Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9. Sovradosaggio.** Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di MINIAS non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri deprimenti del SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco, dovrebbe essere considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze e che possono manifestarsi depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, la morte. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale che varia dall'obnubilamento al coma. **Sintomi.** I sintomi di una leggera intossicazione sono sonnolenza, stanchezza, atassia, disturbi della visione, obnubilamento, confusione mentale e letargia. La somministrazione orale di dosi più alte può portare sintomi che vanno da sonno profondo a incoscienza, atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, morte. **Trattamento.** Ai pazienti con sintomi più lievi di intossicazioni dovrebbe essere consentito dormire sotto osservazione. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente o intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva un miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Attenzione speciale deve essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. In caso di ipotensione devono essere utilizzati farmaci per la circolazione periferica tipo noradrenalinico e volemico. E' richiesta ventilazione assistita in caso di compromissione respiratoria, che può anche essere causata da rilassamento periferico muscolare. In presenza di intossicazione mista, può essere utile l'emodialisi e la dialisi peritoneale. Tuttavia, esse non sono efficienti in caso di mono-intossicazione con MINIAS. Il Flumazenil può essere utile come antidoto. Per ulteriori informazioni relative alla sicurezza del flumazenil si rimanda ai riassunti delle caratteristiche dei prodotti che contengono flumazenil. Gli antagonisti della morfina sono controindicati. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE - 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ipnotici e sedativi – Derivati benzodiazepinici. Codice ATC: N05CD06. Nel corso degli studi sugli animali per la caratterizzazione neuro-farmacologica della sostanza è emerso che il lormetazepam possiede il tipico spettro di azione sedativo delle benzodiazepine. Per quanto riguarda l'azione sedativo-ipnotica, il lormetazepam ha mostrato di possedere un effetto (riduzione dell'attività motoria) cinque volte superiore a quello del lorazepam e dieci volte maggiore di quello del flurazepam e del diazepam. Al di fuori dell'effetto sul sistema nervoso centrale il lormetazepam non esplica azioni farmaco-dinamiche sulla funzione respiratoria, cardiocircolatoria, escretoria renale. Il lormetazepam, inoltre, non ha alcuna interferenza e sulla funzione epatica e sul metabolismo glicidico. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** Dagli studi farmacocinetici nell'animale e nell'uomo deriva l'inquadramento del lormetazepam tra le benzodiazepine ipnoinducenti a breve durata d'azione. Dopo somministrazione orale il farmaco viene assorbito rapidamente e completamente con raggiungimento del picco plasmatico massimo entro circa 2 ore. Già a 30 minuti dalla somministrazione si ritrova nel plasma lormetazepam immodificato, coniugato ad acido glicuronico. La benzodiazepina, che non subisce demolizioni metaboliche, si lega per oltre l'85% alle proteine plasmatiche. La concentrazione plasmatica decresce in due fasi successive con tempi di dimezzamento di circa 2 ore (fase di distribuzione) e di circa 10 ore (fase di eliminazione). Il lormetazepam è escreto quasi completamente per via urinaria sotto forma di sostanza immodificata coniugata con acido glicuronico. Solo il 5% della dose somministrata si ritrova nelle urine come metabolita N-demetilato non coniugato. Nei pazienti con cirrosi epatica la ridotta clearance plasmatica porta ad un aumento medio di 2 volte della concentrazione massima e dell'esposizione sistemica (AUC) dopo singola somministrazione di lormetazepam (vedere paragrafo 4.4). **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Il lormetazepam presenta una bassissima tossicità acuta. DL₅₀ (mg/Kg) dopo somministrazione unica di lormetazepam. Dagli studi tossicologici a lungo termine, condotti su roditori, cani e scimmie, è risultato che il lormetazepam è sprovvisto di tossicità cronica e può quindi essere tranquillamente utilizzato anche per lunghi periodi. Infine, non sono emersi dati indicativi di un'eventuale azione mutagenica, embriotossica o teratogena, né, a lunghissimo termine, di un'azione citotossica o carcinogenetica.

Specie animale	DL ₅₀ per os	DL ₅₀ i.p.
Topo	1400-2000	1500-2000
Ratto	>5000	>5000
Cane	>2000	--
Scimmia	>2000	--

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1. Elenco degli eccipienti. *Compresses rivestite 1 mg:* Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, magnesio stearato, Eudragit E30D, talco, titanio diossido, macrogol 5/6000, polisorbato 80, caramellosa sodica, olio di silicene. *Compresses rivestite 2 mg:* Lattosio, amido di mais, povidone 25.000, magnesio stearato, giallo chinolina SS-E104, Eudragit E30D, talco, titanio diossido, macrogol 5/6000, polisorbato 80, caramellosa sodica, olio di silicene. *Gocce orali:* Sacarina sodica, aroma di arancio, essenza di limone, aroma di caramello, glicerolo, alcool etilico 95%, propilene glicole. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** Compresses rivestite: 5 anni. Gocce orali: 3 anni. Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 80 giorni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Conservare a temperatura inferiore ai 25°C. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** *Compresses rivestite:* astuccio da 30 compresse da 1 mg o 2 mg in blister in PVC/AL. *Gocce orali:* flacone da 20 ml in vetro giallo rispondente ai requisiti richiesti dalla Ph.Eur., munito di capsula in polipropilene bianco con chiusura a prova di bambino, e di contagocce in polietilene a bassa densità. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. Qualsiasi medicinale non utilizzato o materiale di scarto deve essere smaltito in conformità con i requisiti locali. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO** Bayer S.p.A., Viale Certosa, 130 – 20156 Milano. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'AMMISSIONE IN COMMERCIO** Compresses rivestite da 1 mg: A.I.C. n. 023382017. Compresses rivestite da 2 mg: A.I.C. n. 023382031. Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: A.I.C. n. 023382029. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Compresses rivestite da 1 mg: 12.09.1981/01.06.2010. Compresses rivestite da 2 mg: 18.12.1982/01.06.2010. Gocce orali, soluzione da 2,5 mg/ml: 12.09.1981/01.06.2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** Determinazione AIFA del 10/2019.

Dispensario dal SSN Classe C

Prezzi al pubblico

Minias 30 cpr rivestite 1mg Euro 11,00

Minias 30 cpr rivestite 2mg Euro 13,00

Minias gocce orali, soluzione 2,5 mg/ml Euro 11,80

Da vendersi solo dietro presentazione di ricetta medica. Ricetta Ripetibile.

Medicinale soggetto alla disciplina del DPR 309/90 e s.m.i.

Tabella Medicinali Sez E.



Pasaden

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE • PASADEN 0,5 mg compresse rivestite • PASADEN 1 mg compresse rivestite • PASADEN 0,5 mg/ml gocce orali, soluzione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** *Principio attivo:* • Ogni compressa rivestita da 0,5 mg contiene etizolam 0,5 mg • Ogni compressa rivestita da 1 mg contiene etizolam 1 mg • 100 ml di soluzione in gocce contengono etizolam 0,05 g. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORME FARMACEUTICHE** Compresse rivestite; gocce orali, soluzione. **4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa. Insonnia. Le benzodiazepine sono indicate soltanto quando il disturbo è grave, disabilitante e sottopone il soggetto a grave disagio. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** *Posologia. Ansia, tensione ed altre manifestazioni somatiche o psichiatriche associate con sindrome ansiosa:* 0,25-0,50 mg due o tre volte al giorno; oppure 1 mg, due compresse al giorno (una al mattino ed una alla sera) nei disturbi di maggiore intensità. *Insonnia:* 1-2 mg prima di coricarsi, in funzione delle necessità individuali, secondo prescrizione medica. La posologia indicata può essere assunta anche utilizzando la confezione in gocce, considerando che 10 gocce sono pari a 0,25 mg. **Popolazioni particolari.** *Compromissione renale e/o epatica.* Nel trattamento dei pazienti con funzione epatica e/o renale alterata, la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. *Popolazione anziana.* Nel trattamento dei pazienti anziani la posologia deve essere attentamente stabilita dal medico che dovrà valutare una eventuale riduzione dei dosaggi sopraindicati. La dose giornaliera non dovrà comunque essere superiore a 1,5 mg. *Popolazione pediatrica.* L'uso del prodotto è riservato a pazienti adulti. Il trattamento dovrebbe essere iniziato con la dose consigliata più bassa, da incrementare avendo cura di non superare la dose massima, ed essere il più breve possibile. Il paziente ansioso dovrebbe essere rivalutato regolarmente e la necessità di continuare il trattamento dovrebbe essere attentamente considerata, in particolare se il paziente è senza sintomi. La durata complessiva del trattamento, generalmente, non dovrebbe superare le 8-12 settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. Nel caso di disturbi del sonno, la durata del trattamento varia generalmente da pochi giorni a due settimane, compreso un periodo di sospensione graduale. In determinati casi può essere necessaria l'estensione oltre il periodo massimo di trattamento; in tal caso, ciò non dovrebbe avvenire senza rivalutazione, da parte del medico, della condizione del paziente. **4.3. Controindicazioni.** Miastenia grave (i sintomi potrebbero essere aggravati dall'effetto miorellassante). Grave insufficienza respiratoria. Grave insufficienza epatica. Sindrome da apnea notturna. Glaucoma acuto ad angolo chiuso (i sintomi potrebbero essere aggravati dall'effetto anticolinergico). Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** *Tolleranza.* Dopo un uso ripetuto delle benzodiazepine per alcune settimane può svilupparsi una certa perdita di efficacia dei loro effetti ipnotici. *Dipendenza.* L'uso di benzodiazepine può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica e psichica nei loro confronti. Il rischio di dipendenza aumenta con la dose e con la durata del trattamento, ed è maggiore in pazienti con storia di abuso di droga o alcool. Una volta che si sia sviluppata dipendenza fisica, l'interruzione brusca del trattamento sarà accompagnata da sintomi da astinenza. Si possono riscontrare cefalea, dolori muscolari, ansia estrema, tensione, irrequietezza, confusione e irritabilità. Nei casi gravi possono manifestarsi i seguenti sintomi: derealizzazione, depersonalizzazione, iperacusia, intorpidimento e formicolio delle estremità, ipersensibilità alla luce, al rumore e al contatto fisico, allucinazioni, scosse epilettiche. Insonnia ed ansia di rimbalzo: all'interruzione del trattamento può presentarsi una sindrome transitoria in cui ricorrono in forma aggravata gli stessi sintomi che hanno condotto al trattamento con benzodiazepine, e talora altre reazioni, compresi cambiamenti di umore, ansia, irrequietezza e disturbi del sonno. Poiché il rischio di sintomi da astinenza o di rimbalzo è maggiore dopo la sospensione brusca del trattamento, si suggerisce di diminuire gradualmente il dosaggio. *Durata del trattamento.* La durata del trattamento dovrebbe essere la più breve possibile (vedere 4.2 "Posologia e modo di somministrazione") in rapporto all'indicazione, e non dovrebbe superare le quattro settimane per l'insonnia ed otto-dodici settimane nel caso dell'ansia, compreso un periodo di sospensione graduale. L'estensione della terapia oltre questi termini non dovrebbe avvenire senza rivalutazione della situazione clinica. Può essere utile informare il paziente, quando il trattamento è iniziato, che esso sarà di durata limitata e spiegare con precisione come il dosaggio deve essere diminuito progressivamente. Inoltre è importante che il paziente sia informato della possibilità di fenomeni di rimbalzo, al fine di minimizzare l'ansia che si svilupperebbe se tali sintomi dovessero manifestarsi alla sospensione del medicinale. Ci sono elementi per prevedere che, nel caso di benzodiazepine con breve durata d'azione, i sintomi da astinenza possano manifestarsi all'interno dell'intervallo di somministrazione tra le dosi, particolarmente nel caso di dosaggi elevati. Quando si usano benzodiazepine a lunga durata d'azione, è importante avvisare il paziente che il cambiamento improvviso con una benzodiazepina a durata d'azione breve è sconsigliabile, in quanto possono presentarsi sintomi da astinenza. *Amnesia.* Le benzodiazepine possono indurre amnesia anterograda. Ciò accade più spesso parecchie ore dopo l'ingestione del farmaco, pertanto, per ridurre il rischio, ci si dovrebbe accertare che i pazienti possano avere un sonno ininterrotto di 7-8 ore (vedere 4.8 "Effetti indesiderati"). *Reazioni psichiatriche e paradosse.* È noto che con l'uso di benzodiazepine possono presentarsi reazioni quali irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Se ciò dovesse avvenire, l'uso del medicinale dovrebbe essere sospeso. Tali reazioni sono più frequenti nei bambini e negli anziani. *Gruppi specifici di pazienti.* Le benzodiazepine non dovrebbero essere date ai bambini senza valutazione attenta dell'effettiva necessità del trattamento poiché la sicurezza del farmaco nei bambini non è stata determinata; la durata del trattamento deve essere la più breve possibile. Gli anziani dovrebbero assumere una dose ridotta, poiché possono verificarsi alcune reazioni avverse come atassia motoria (vedere 4.2 "Posologia e modo di somministrazione"). Ugualmente, una dose più bassa è suggerita per i pazienti con insufficienza respiratoria cronica, a causa del rischio di depressione respiratoria. Le benzodiazepine non sono indicate nei pazienti con insufficienza epatica grave in quanto possono far evolvere l'encefalopatia. Le benzodiazepine non sono consigliate per il trattamento primario delle malattie psicotiche. Le benzodiazepine non dovrebbero essere usate da sole per trattare la depressione o l'ansia connessa con la depressione (il suicidio può essere precipitato in pazienti con tali affezioni). Le benzodiazepine dovrebbero essere usate con estrema attenzione in pazienti con storia di abuso di droga o alcool. Pasaden deve essere somministrato con attenzione in soggetti che presentano disturbi cerebrali organici, disturbi renali o epatici ed ipotonia, in quanto in tali pazienti può verificarsi un potenziamento dell'effetto del medicinale. Deve essere usata cautela anche con soggetti affetti da disturbi cardiaci poiché il medicinale può portare ad un abbassamento della pressione sanguigna e tale effetto può essere aggravato in questo gruppo di pazienti. *Rischio legato all'uso concomitante degli oppioidi.* L'uso concomitante di Pasaden e degli oppioidi può causare sedazione, depressione respiratoria, coma e morte. A causa di questi rischi, la prescrizione concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine come Pasaden con gli oppioidi deve essere riservata ai pazienti per i quali non siano possibili trattamenti alternativi. Se si decide di prescrivere Pasaden insieme agli oppioidi, dev'essere utilizzata la dose efficace più bassa e la durata del trattamento deve essere la più breve possibile (vedere anche le raccomandazioni generali di dosaggio al paragrafo 4.2). I pazienti devono essere seguiti da vicino per individuare i segni ed i sintomi di depressione respiratoria e di sedazione. A questo proposito, si raccomanda vivamente d'informare i pazienti e chi si occupa di loro (se del caso) in modo che siano a conoscenza di questi sintomi (vedere paragrafo 4.5). **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** L'assunzione concomitante del medicinale con l'alcool va evitata in quanto può essere aumentato l'effetto sedativo. Ciò influenza negativamente la capacità di guidare e di usare macchinari. Associazione con farmaci che deprimono il SNC: l'effetto depressivo centrale può essere potenziato nei casi di uso concomitante con antipsicotici (ad es. fenotiazine), ipnotici, ansiolitici/sedativi, antidepressivi, analgesici narcotici, antiepilettici (ad es. barbiturici), anestetici e antistaminici sedativi. In queste condizioni possono verificarsi sonnolenza, ipotensione, atassia e alterazione dello stato di coscienza. Nel caso degli analgesici narcotici il possibile aumento dell'euforia può condurre ad un aumento della dipendenza psichica. Associazione con farmaci che influenzano gli enzimi epatici: composti che inibiscono determinati enzimi epatici, (specialmente il citocromo P450), possono aumentare l'attività delle benzodiazepine. In grado inferiore, questo si applica anche alle benzodiazepine che sono metabolizzate soltanto per coniugazione. Pasaden è metabolizzato nel fegato dagli isoenzimi citocromiali CYP2C9 e CYP3A4. Tra i farmaci in grado di inibirne il metabolismo epatico, con conseguente aumento delle sue concentrazioni plasmatiche e possibile potenziamento dei suoi effetti, vi è la fluvoxamina maleato. Si raccomanda pertanto di somministrare Pasaden con cautela, riducendone la dose, nell'associazione con fluvoxamina maleato. Associazione con gli inibitori delle monoaminoossidasi (MAO): i farmaci inibitori delle monoaminoossidasi possono inibire la metabolizzazione di Pasaden nel fegato che determina un prolungamento dell'emivita ed un incremento della concentrazione ematica. L'utilizzo di questi farmaci può potenziare l'effetto del Pasaden e possono verificarsi eccessiva sedazione, coma, convulsioni, agitazione ecc.. *Oppioidi.* L'uso concomitante di medicinali sedativi come le benzodiazepine od i farmaci correlati come Pasaden con gli oppioidi aumenta il rischio di sedazione, depressione respiratoria, coma e morte a causa dell'effetto additivo di natura depressivo sul SNC. Il dosaggio e la durata dell'uso concomitante devono essere limitati (vedere paragrafo 4.4). **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento.** *Donne potenzialmente fertili.* Se il prodotto viene assunto da una donna in età fertile, ella dovrà mettersi in contatto col proprio medico nel caso intenda iniziare una gravidanza o sospetti di essere incinta, per quanto riguarda la sospensione del medicinale. *Gravidanza.* Il farmaco deve essere somministrato solo in caso di effettiva necessità e sotto diretto controllo medico, per brevi periodi di tempo. Se, per gravi motivi medici, il prodotto è somministrato durante l'ultimo periodo di gravidanza, o durante il travaglio a dosi elevate, possono verificarsi effetti sul neonato quali attività ridotta, disturbo dell'alimentazione, letargia, tachicardia, vomito, aumento del CK serico, ipotermia, ipotonia e moderata depressione respiratoria dovuti all'azione farmacologica della sostanza. Inoltre, neonati nati da madri che hanno assunto benzodiazepine cronicamente durante le fasi avanzate della gravidanza possono sviluppare dipendenza fisica, possono presentare un certo rischio di sviluppare sintomi da astinenza nel periodo postnatale e presentare sintomi come apnea, cianosi, diminuita suzione, diminuzione del tono muscolare, attività ridotta e sindrome da astinenza. *Allattamento.* Poiché le benzodiazepine sono escrete nel latte materno, esse non

dovrebbero essere somministrate alle madri che allattano al seno. Nel caso in cui sia necessario assumere Pasaden, la paziente deve interrompere l'allattamento, poiché il medicinale può passare nel latte materno bloccando l'aumento ponderale nel neonato ed inoltre può causare un peggioramento dell'ittero. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari.** La sedazione, l'amnesia, l'alterazione della concentrazione e della funzione muscolare (effetti indesiderati possibili con l'uso delle benzodiazepine) possono influenzare negativamente la capacità di guidare e utilizzare macchinari. Se la durata del sonno è stata insufficiente, la probabilità che la vigilanza sia alterata può essere aumentata (vedere 4.5 "Interazione con altri medicinali e altre forme di interazione"). **4.8. Effetti indesiderati.** Pasaden è generalmente ben tollerato. Se la posologia non viene adattata alle esigenze individuali, possono tuttavia comparire i seguenti effetti indesiderati: sonnolenza (durante il giorno se il prodotto è utilizzato per i disturbi dell'addormentamento), ottundimento delle emozioni, riduzione della vigilanza, confusione, disturbi del linguaggio, affaticamento, cefalea, vertigini, debolezza muscolare, atassia, disturbi oculari, visione doppia, sete, nausea e rash cutaneo. Questi fenomeni si presentano principalmente all'inizio della terapia e solitamente scompaiono con le successive somministrazioni. Occasionalmente sono state segnalate altre reazioni avverse, che comprendono: disturbi gastrointestinali, cambiamenti nella libido, eritema e reazioni a carico della cute, sensazione di difficoltà respiratoria, palpitazioni, ginecomastia, iperprolattinemia, bleferospasmi (se si osservano sintomi a carico degli occhi, come eccessivo ammicciamento, fotofobia e secchezza oculare, intervenire con la terapia adatta), sudorazione, edema, disturbi della minzione ed ostruzione nasale. **Amnesia.** Amnesia anterograda può presentarsi anche ai dosaggi terapeutici; il rischio aumenta ai dosaggi più alti. Gli effetti amnesici possono essere associati con alterazioni del comportamento (vedere 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso"). **Depressione.** Durante l'uso di benzodiazepine può essere mascherato uno stato depressivo preesistente. Le benzodiazepine o i composti benzodiazepino-simili possono causare reazioni come: irrequietezza, agitazione, irritabilità, aggressività, delirio, collera, incubi, allucinazioni, psicosi, alterazioni del comportamento. Tali reazioni possono essere abbastanza gravi. Sono più probabili nei bambini e negli anziani. **Dipendenza.** L'uso di benzodiazepine (anche alle dosi terapeutiche) può condurre allo sviluppo di dipendenza fisica: la sospensione brusca della terapia può provocare fenomeni di rimbalzo o da astinenza quali attacchi convulsivi, delirio, tremore, insonnia, ansia, allucinazioni, ecc. (vedere 4.4 "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). Può verificarsi dipendenza psichica. E' stato segnalato abuso di benzodiazepine. Sono state inoltre osservate le seguenti reazioni avverse clinicamente significative ad incidenza non nota: **Depressione respiratoria, ipercapnia.** In pazienti con funzionalità respiratoria gravemente compromessa si può verificare depressione respiratoria e narcosi da CO₂. In caso di manifestazione di uno qualsiasi di questi sintomi, intervenire con le misure appropriate, ad esempio con il controllo delle vie aeree e la ventilazione. **Sindrome maligna.** Questa sindrome, oltre che dalla somministrazione di questo farmaco, può essere causata dall'uso concomitante di antipsicotici e altri farmaci, dalla brusca riduzione del dosaggio e dalla interruzione della somministrazione. Se compaiono febbre, rigidità muscolare, disagia, tachicardia, fluttuazione della pressione sanguigna, sudorazione, aumento dei globuli bianchi e aumento della creatin fosfochinasi ematica, ecc. è necessario intervenire con misure total body, come raffreddamento del corpo ed idratazione. Inoltre, se si verifica questa sindrome può comparire ipofunzione renale con mioglobinuria. **Rabdomiolisi.** Questa patologia è caratterizzata da mialgia, astenia, aumento dei livelli di CK (CPK) aumento del livello ematico di mioglobina e presenza di mioglobina nelle urine. In caso di comparsa di rabdomiolisi, interrompere la somministrazione del farmaco ed adottare le misure terapeutiche appropriate. **Polmonite interstiziale.** Può manifestarsi polmonite interstiziale. Interrompere la somministrazione del farmaco ed effettuare una radiografia toracica in caso di febbre, tosse, dispnea e crepitii e rumori respiratori anormali. Adottare le misure terapeutiche appropriate, quali la somministrazione di ormoni adrenocorticotici. **Alterazione della funzionalità epatica, ittero.** Si possono verificare disturbi della funzionalità epatica (aumento del livello di aspartato aminotransferasi (AST(GOT), alanina aminotransferasi (ALT(GPT), gamma glutamil transferasi (γ-GT), lattato deidrogenasi ematica (LDH), fosfatasi alcalina ematica (ALP) e bilirubina, ecc.) e ittero. Il paziente deve essere monitorato attentamente ed il trattamento deve essere interrotto in caso di risultati anomali delle analisi. **Segnalazione delle reazioni avverse sospette.** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9. Sovradosaggio.** Come per le altre benzodiazepine, una dose eccessiva di Pasaden non dovrebbe presentare rischio per la vita, a meno che non vi sia assunzione concomitante di altri farmaci depressivi (il SNC (incluso l'alcool). Nel trattamento del sovradosaggio di qualsiasi farmaco dovrebbe essere sempre considerata la possibilità che siano state assunte contemporaneamente altre sostanze. Il sovradosaggio di benzodiazepine si manifesta solitamente con vario grado di depressione del sistema nervoso centrale, che varia dall'obnubilamento al coma. Nei casi lievi, i sintomi includono obnubilamento, confusione mentale e letargia. Nei casi più gravi i sintomi possono includere atassia, ipotonia, ipotensione, depressione respiratoria, raramente coma e, molto raramente, morte. A seguito di una dose eccessiva di benzodiazepine per uso orale, dovrebbe essere indotto il vomito (entro un'ora) se il paziente è cosciente, oppure intrapreso il lavaggio gastrico con protezione delle vie respiratorie se il paziente è privo di conoscenza. Se non si osserva miglioramento con lo svuotamento dello stomaco, dovrebbe essere somministrato carbone attivo per ridurre l'assorbimento. Speciale attenzione dovrebbe essere prestata alle funzioni respiratorie e cardiovascolari nella terapia d'urgenza. Come antidoto può essere usato il flumazenil. **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE - 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: ansiolitici, derivati benzodiazepinici, codice ATC: N05BA19. L'etizolam è il capostipite di una classe chimica originale di diazepam, le tienotriazolodiazepine. L'anello tiofenico, che sostituisce l'anello benzenico, rende la molecola più facilmente ossidabile e quindi più rapidamente metabolizzata nell'organismo; il rischio di accumulo viene così notevolmente ridotto, anche nei trattamenti prolungati. **Meccanismo d'azione.** Nell'ambito delle prove farmacologiche, l'etizolam ha dimostrato di possedere una potente azione ansiolitica (fino a sei volte superiore a quella del diazepam). L'etizolam determina inoltre, specie ai dosaggi più elevati, riduzione del tempo di addormentamento, aumento della durata totale del sonno notturno e riduzione del numero dei risvegli. Tale effetto ipnoinducente non si accompagna a significativa riduzione del sonno lento. Il decremento dell'attività REM non è seguito, alla sospensione della somministrazione, da aumento compensatorio (fenomeno di rimbalzo). In alcuni studi farmacologici (turnover delle monoamine cerebrali nell'animale e studi di farmaco EEG nel volontario sano), sono state evidenziate, da parte dell'etizolam, delle caratteristiche qualitative analoghe a quelle che si osservano con alcuni farmaci antidepressivi (triciclici). L'etizolam è risultato sprovvisto di azione significativa sugli apparati cardiovascolare e respiratorio. **5.2. Proprietà farmacocinetiche.** **Assorbimento.** Nell'uomo, dopo somministrazione di dosi terapeutiche, l'etizolam viene completamente e rapidamente assorbito a livello dell'apparato gastrointestinale e raggiunge il valore massimo di concentrazione ematica dopo 3,2 ore. Il legame con le proteine plasmatiche risulta essere dell'ordine del 93%. L'emivita di eliminazione, nell'uomo, è pari a 6,2 ore. L'etizolam va pertanto classificato nell'ambito delle diazepam ad azione medio-breve. A seguito di somministrazione ripetuta di una compressa da 1 mg tre volte/die, da 30 minuti a 1 ora dopo il pasto, la concentrazione plasmatica del farmaco, nei pazienti considerati, risultava simile dopo 7, 14 e 28 giorni. Tale rilievo suggerisce che l'etizolam, alle dosi impiegate in clinica, presenta una cinetica lineare. Dopo assorbimento, l'etizolam viene rapidamente ed estesamente metabolizzato a livello epatico (mediante ossidrilazione ed ossidazione) e coniugato con acido glucuronico. Il farmaco immutato ed i suoi metaboliti vengono escreti per via renale. L'etizolam non interferisce in modo rilevante con gli enzimi del sistema microsomiale epatico e non provoca fenomeni di accumulo. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** **Tossicità acuta** (somministrazione unica). **Tossicità cronica** (somministrazioni ripetute): Negli studi di tossicità condotti a lungo termine su varie specie animali utilizzando dosi elevate (fino a 50 mg/Kg nel ratto e fino a 10 mg/Kg nel cane) non sono state riscontrate particolari lesioni anatomiche o disfunzioni a carico di organi od apparati, né sono emerse alterazioni significative degli indici biomorali. In tutti i casi la mortalità non si è mai discostata significativamente da quella attesa per questo tipo di prova. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE - 6.1. Elenco degli eccipienti.** *Comprese rivestite 0,5 mg:* lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, talco, magnesio stearato, esteri polimetacrilici, macrogol 5/6000, polisorbato 80, sodio carbossimetilcellulosa, olio di silicone, titanio diossido, macrogol 400, Blu brillante FCF (E 133), Carmoisina (E 122). *Comprese rivestite 1 mg:* lattosio, cellulosa microcristallina, amido di mais, talco, magnesio stearato, esteri polimetacrilici, macrogol 5/6000, polisorbato 80, sodio carbossimetilcellulosa, olio di silicone, titanio diossido. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** Per il prodotto a confezionamento integro, correttamente conservato: 3 anni. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare al di sopra di 25°C. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** • Pasaden compresse 0,5 mg: astuccio di cartone da 30 compresse in blister opaco costituito da PVC/alluminio. • Pasaden compresse 1 mg: astuccio di cartone da 20 compresse in blister opaco costituito da PVC/alluminio. • Pasaden gocce orali: astuccio di cartone contenente un flacone di vetro neutro giallo da 30 ml, munito di contagocce e tappo a vite a prova di bambino. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Bayer S.p.A. - Viale Certosa, 130 - 20156 Milano. **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** • 30 compresse da 0,5 mg: A.I.C. n. 026368050. • 20 compresse da 1 mg: A.I.C. n. 026368062. • Gocce da 0,5 mg/ml: A.I.C. n. 026368086. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE** Data della prima autorizzazione: 08.03.1989. Data del rinnovo più recente: 01.06.2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO** 10/2019.

Specie animale	Via di somministrazione	DL50 (mg/Kg)
Topo	p.o.	4.274
Ratto	p.o.	3.718
Topo	i.p.	801
Ratto	i.p.	839

Dispensario dal SSN Classe C
Prezzi al pubblico
Pasaden 0,5 mg 30 cpr rivestite Euro 12,00 Pasaden 0,5 mg/ml gocce orali, soluzione flacone 30 ml Euro 12,00.
Pasaden 1 mg 30 cpr rivestite Euro 13,50 Regime di fornitura: RP.





RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARDIOASPIRIN 100 mg Compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene: principio attivo: acido acetilsalicilico 100 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA - Compresse gastroresistenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE - 4.1 Indicazioni terapeutiche

1) Prevenzione degli eventi atero-trombotici maggiori:

- dopo infarto del miocardio
- dopo ictus cerebrale o attacchi ischemici transitori (TIA)
- in pazienti con angina pectoris instabile
- in pazienti con angina pectoris stabile cronica.

2) Prevenzione della ricolocazione dei by-pass aorto-coronari e nell'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA). Prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con malattia aterosclerotica conclamata, nei pazienti in emodialisi e nella prevenzione della trombosi durante circolazione extracorporea.

3) Prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio*

*In soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni > 20% in base alle carte di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità).

4.2 Posologia e modo di somministrazione - Adulti Se non diversamente prescritto, si raccomanda la posologia di 1 compressa (100 mg) al giorno, in un'unica somministrazione. La prevenzione degli eventi cardiovascolari in pazienti ad elevato rischio* dovrà essere effettuata con il dosaggio di 100 mg. E' consigliabile ingerire il farmaco con un'abbondante quantità di acqua (½ - 1 bicchiere di acqua), almeno 30 minuti prima dei pasti. Le compresse gastro-resistenti non devono essere schiacciate, masticate o rotte per assicurarne il rilascio nell'ambiente alcalino dell'intestino. Cardioaspirin non dev'essere assunto a dosaggi maggiori senza espressa prescrizione del medico. **Popolazione pediatrica** Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.4).

4.3 Controindicazioni - Ipersensibilità al principio attivo, ai salicilati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. - Pazienti con mastocitosi preesistente, nei quali l'utilizzo di acido acetilsalicilico può indurre gravi reazioni di ipersensibilità (che comprendono shock circolatorio con vampate di calore, ipotensione, tachicardia e vomito), - anamnesi di asma indotta dalla somministrazione di salicilati o sostanze ad attività simile, in particolare i farmaci antinfiammatori non steroidei, - ulcera gastroduodenale, - diatesi emorragica, - grave insufficienza renale, - grave insufficienza epatica, - grave insufficienza cardiaca, - trattamento concomitante con metotrexato a dosi di 15 mg/settimana o più (vedere paragrafo 4.5), - ultimo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego - L'acido acetilsalicilico dev'essere utilizzato con particolare cautela nei seguenti casi: - ipersensibilità ai farmaci analgesici, anti-infiammatori ed antireumatici ed in presenza di altre allergie, - anamnesi di ulcere gastrointestinali, compresa la malattia ulcerosa cronica o ricorrente, o di emorragie gastrointestinali, - trattamento concomitante con anticoagulanti (vedere paragrafo 4.5), - nei pazienti con compromissione della funzionalità renale o cardiocircolatoria (ad es. vasculopatia renale, insufficienza cardiaca congestizia, deplezione di volume, chirurgia maggiore, sepsi o eventi emorragici maggiori), poiché l'acido acetilsalicilico può incrementare ulteriormente il rischio di compromissione della funzionalità renale ed insufficienza renale acuta, - nei pazienti affetti da grave deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD), l'acido acetilsalicilico può indurre emolisi o anemia emolitica. Fattori che possono aumentare il rischio di emolisi sono, ad esempio, un dosaggio elevato, la febbre o infezioni acute, compromissione della funzionalità epatica, - alcuni farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofene e il naprossene possono attenuare l'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica dell'acido acetilsalicilico. I pazienti devono essere avvisati di informare il medico nel caso assumano farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) nel corso del trattamento con acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.5). - L'acido acetilsalicilico può provocare broncospasmo e indurre attacchi d'asma o altre reazioni di ipersensibilità. Sono fattori di rischio l'asma pre-esistente, la febbre da fieno, la poliposi nasale o le malattie respiratorie croniche. Queste reazioni possono manifestarsi anche in pazienti che presentino reazioni allergiche (ad es. reazioni cutanee, prurito, orticaria) ad altre sostanze. L'acido acetilsalicilico dovrebbe essere utilizzato con cautela in caso di ipersensibilità agli analgesici, agenti antinfiammatori o antireumatici ed in presenza di altre allergie. Gravi reazioni cutanee, inclusa la sindrome di Steven-Johnson, sono state riportate raramente in associazione con FANS, inclusa Cardioaspirin (vedere paragrafo 4.8). L'uso di Cardioaspirin deve essere interrotto ai primi segnali di reazione cutanea, lesioni alle mucose e altri segni di ipersensibilità. - A causa dell'effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, che persiste per diversi giorni dopo la somministrazione, l'acido acetilsalicilico può aumentare la tendenza alle emorragie durante e dopo gli interventi chirurgici (inclusi gli interventi chirurgici minori, ad es. l'estrazione dentaria). - A basse dosi, l'acido acetilsalicilico riduce l'escrezione di acido urico. Questo può talvolta causare attacchi di gotta nei pazienti predisposti. - I soggetti di età superiore ai 70 anni di età, soprattutto in presenza di terapie concomitanti, devono usare questo medicinale solo dopo aver consultato un medico. - Cardioaspirin non è indicato per l'uso nella popolazione pediatrica. I prodotti contenenti acido acetilsalicilico non devono essere utilizzati nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 16 anni con infezioni virali, a prescindere dalla presenza o meno di febbre. In certe affezioni virali, specialmente influenza A, influenza B e varicella, esiste il rischio di Sindrome di Reye, una malattia molto rara, ma pericolosa per la vita, che richiede un immediato intervento medico. Il rischio può essere aumentato in caso di assunzione contemporanea di acido acetilsalicilico, sebbene non sia stata dimostrata una relazione causale. Il vomito persistente in pazienti affetti da queste malattie può essere un segno di Sindrome di Reye.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione - L'effetto del trattamento può essere modificato se Cardioaspirin è assunto in concomitanza con altri medicinali quali: • anticoagulanti (es. warfarin); • farmaci antiaggreganti (es. ciclosporina, tacrolimus); • antipertensivi (es. diuretici e ACE-inibitori); • antidolorifici e anti-infiammatori (es. steroidi, FANS); • farmaci per la gotta (probenecid); • farmaci anticancro e per l'artrite reumatoide (metotrexato).

Associazioni controindicate: Metotrexato a dosi maggiori o uguali a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche) (vedere paragrafo 4.3).

Associazioni che richiedono precauzioni per l'uso: Metotrexato a dosi inferiori a 15 mg/settimana: Aumento della tossicità ematologica del metotrexato (gli anti-infiammatori in generale diminuiscono la clearance renale del metotrexato e i salicilati spiazzano il metotrexato dal suo legame con le proteine plasmatiche). Farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS): Alcuni FANS come l'ibuprofene ed il naprossene possono attenuare gli effetti inibitori irreversibili dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica quando siano somministrati simultaneamente (lo stesso giorno). Non è nota la rilevanza clinica di queste interazioni. Il trattamento con alcuni FANS tra cui ibuprofene o naprossene in pazienti con un aumento del rischio cardiovascolare può ridurre l'effetto protettivo cardiovascolare dell'acido acetilsalicilico (vedere paragrafo 4.4). Il metamizolo può ridurre l'effetto dell'acido acetilsalicilico sull'aggregazione piastrinica, se assunto contemporaneamente. Pertanto, questa combinazione deve essere usata con cautela nei pazienti che assumono aspirina a basse dosi per la cardioprotezione. **Anticoagulanti, trombolitici / altri agenti antiplastrinici:** Aumento del rischio di sanguinamento. **Altri farmaci anti-infiammatori non steroidei contenenti salicilati ad alte dosi:** Aumento del rischio di ulcere ed emorragia gastrointestinale a causa dell'effetto sinergico. **Inibitori selettivi del re-uptake della serotonina:** Aumento del rischio di sanguinamento dell'apparato gastrointestinale superiore a causa di un possibile effetto sinergico. **Ciclosporina e altri immunodepressivi:** aumento della nefrotossicità. Particolare attenzione è raccomandata, in particolare nei pazienti anziani. **Digossina:** Aumento della concentrazione plasmatica di digossina per diminuzione dell'escrezione renale. **Antidiabetici, ad es. insulina, sulfoniluree:** Aumento dell'effetto ipoglicemico per alte dosi di acido acetilsalicilico, attraverso l'azione ipoglicemica dell'acido acetilsalicilico e lo spiazzamento delle sulfoniluree dai siti di legame proteico. **Diuretici in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Riduzione della filtrazione glomerulare attraverso la riduzione della sintesi delle prostaglandine. **Glucocorticoidi sistemici, ad eccezione dell'idrocortisone usato come terapia sostitutiva nel Morbo di Addison:** Riduzione dei livelli di salicilati nel sangue durante il trattamento con corticosteroidi e rischio di sovradosaggio di salicilati dopo la sua interruzione, per l'aumentata eliminazione dei salicilati dovuta ai corticosteroidi. **Inibitori dell'Enzima di Conversione dell'Angiotensina (ACE-inibitori) in associazione con acido acetilsalicilico ad alte dosi:** Ridotta filtrazione glomerulare attraverso l'inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. Inoltre, riduzione dell'effetto anti-ipertensivo. **Altri anti-ipertensivi (beta bloccanti):** diminuzione dell'azione anti-ipertensiva dovuto all'effetto di inibizione delle prostaglandine vasodilatatorie. **Acido valproico:** Aumento della tossicità dell'acido valproico a causa dello spiazzamento dai siti di legame proteico. **Fenitoina:** aumento dell'effetto della fenitoina. **Uricosurici come benzbromarone, probenecid:** Diminuzione dell'effetto uricosurico (compete con l'eliminazione tubulare dell'acido urico). **Alcool:** Aumento del danno sulla mucosa gastrointestinale e prolungamento del tempo di sanguinamento a causa degli effetti additivi dell'acido acetilsalicilico e dell'alcool.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento - Gravidanza L'inibizione della sintesi delle prostaglandine può influire negativamente sulla gravidanza e/o sullo sviluppo embrionico/fetale. I risultati di studi epidemiologici suggeriscono un possibile aumento del rischio di aborto e di malformazioni dopo l'uso di un inibitore della sintesi delle prostaglandine nelle prime fasi della gravidanza. Si ritiene che il rischio aumenti con la dose e la durata della terapia. I dati disponibili non dimostrano che ci sia correlazione tra l'assunzione di acido acetilsalicilico e l'aumento del rischio di aborto. I dati epidemiologici disponibili relativi alle malformazioni a seguito di assunzione di acido acetilsalicilico non sono coerenti, ma non si può escludere un aumentato rischio di gastroschisi. Uno studio prospettico con esposizione nelle fasi precoci della gravidanza (primo quarto mese), eseguito su circa 14.800 coppie madre-figlio, non ha dimostrato un aumento nella frequenza di malformazioni. Gli studi condotti nell'animale hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Durante il primo ed il secondo trimestre di gravidanza, l'acido acetilsalicilico non dev'essere somministrato se non in caso di effettiva necessità. Qualora farmaci contenenti acido acetilsalicilico siano usati da una donna in attesa di concepimento, o durante il primo e il secondo trimestre di gravidanza, il trattamento dovrà essere il più breve possibile e la dose la più bassa possibile. Durante il terzo trimestre di gravidanza, tutti gli inibitori della sintesi delle prostaglandine possono esporre il feto a: - tossicità cardiopolmonare (con chiusura prematura del dotto arterioso ed ipertensione polmonare); - disfunzione renale, che può progredire ad insufficienza renale con oligo-idramnios, la madre e il bambino, alla fine della gravidanza, a: - possibile prolungamento del tempo di sanguinamento, un effetto antiaggregante che può manifestarsi anche a dosi molto basse; - inibizione delle contrazioni uterine, risultante in ritardo o prolungamento del travaglio. Conseguentemente, l'acido acetilsalicilico è controindicato durante il terzo trimestre di gravidanza. **Allattamento** I salicilati ed i loro metaboliti passano nel latte materno in piccole quantità. Dal momento che non sono stati osservati effetti indesiderati nel lattante in seguito ad un uso occasionale, l'interruzione dell'allattamento non è di norma necessaria. Tuttavia, in caso di uso regolare o di assunzione di dosaggi elevati, si deve prendere in considerazione la possibilità di uno svezzamento precoce.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari - Cardioaspirin non altera la capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati - Gli effetti indesiderati dell'acido acetilsalicilico, nella maggior parte dei casi, sono una conseguenza del suo meccanismo d'azione farmacologico e colpiscono soprattutto il tratto gastrointestinale. Le reazioni avverse elencate sotto derivano da segnalazioni spontanee con tutte le formulazioni di acido acetilsalicilico, compresi trattamenti orali a breve e lungo termine, e non ne è pertanto possibile un'organizzazione per categorie di frequenza. **Patologie del sistema emolinfopoietico:** Ipprotrombinemia (a dosi elevate), anemia. Sono state segnalate emolisi ed anemia emolitica in pazienti con gravi forme di deficit di glucosio-6-fosfato deidrogenasi (G6PD). Sono stati anche segnalati effetti ematologici, quali sindromi emorragiche (epistassi, sanguinamento delle gengive, urogenitali, porpora, ecc.) con aumento del tempo di sanguinamento. Questa azione persiste per 4-8 giorni dopo l'interruzione del trattamento con acido acetilsalicilico. **Patologie del sistema nervoso:** A dosi elevate prolungate possono comparire sudorazione, cefalea e confusione. Emorragia intracranica. **Patologie dell'orecchio e del labirinto:** A dosi elevate prolungate possono comparire vertigini, tinnito e sordità. In questi casi il trattamento deve essere immediatamente interrotto. **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche:** Rinite, broncospasmo parossistico, dispnea grave. Edema polmonare non cardiogeno durante l'uso cronico e in un contesto di reazione di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico. **Patologie gastroenterali:** emorragia gastrointestinale (melena, ematemesi). Dolore addominale, nausea, dispepsia, vomito, ulcera gastrica, ulcera duodenale. **Patologie del tratto gastrointestinale superiore:** esofagiti, duodeniti erosive, gastriti erosive, ulcere esofagee, perforazioni. **Patologie del tratto gastrointestinale inferiore:** ulcere del piccolo (diguano ed ileo) e grande intestino

(colon e retto), coliti e perforazioni intestinali. Queste reazioni possono o non possono essere associate ad emorragia e possono presentarsi con qualsiasi dose di acido acetilsalicilico e in pazienti con o senza sintomi predittivi e con o senza anamnesi di gravi eventi gastrointestinali. **Patologie epatobiliari:** Epatotossicità. Aumento degli enzimi epatici, danno epatico principalmente epatocellulare. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Sono stati riportati comunemente orticaria, eruzione cutanea, angioedema. Raramente riportate reazioni quali: sindrome di Steven-Johnson, sindrome di Lyell, porpora, eritema nodoso, eritema multiforme. **Patologie renali e urinarie:** Dosi elevate prolungate possono causare insufficienza renale acuta e nefrite interstiziale acuta. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Sindrome di Reye (in pazienti di età inferiore ai 16 anni). In pazienti con anamnesi di ipersensibilità all'acido acetilsalicilico e/o altri farmaci antinfiammatori non steroidei, si possono verificare reazioni anafilattiche/anafilattoidi. Questo può succedere anche in pazienti che in precedenza non hanno mostrato ipersensibilità a questi farmaci. **Condizioni di gravidanza, puerperio e perinatali:** Ritardo del parto. Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa.

4.9 Sovradosaggio - La tossicità da salicilati (un dosaggio superiore a 100 mg/kg/giorno per 2 giorni consecutivi può indurre tossicità) può essere la conseguenza di un'assunzione cronica di dosi eccessive, oppure di sovradosaggio acuto, potenzialmente pericoloso per la vita, che comprende anche l'ingestione accidentale nei bambini. L'avvelenamento cronico da salicilati può essere insidioso dal momento che i segni e i sintomi sono aspecifici. Una lieve intossicazione cronica da salicilati, o salicilismo, in genere si verifica unicamente in seguito a utilizzo ripetuto di dosi considerevoli. Tra i sintomi vi sono il capogiro, le vertigini, il tinnito, la sordità, la sudorazione, la nausea e il vomito, la cefalea e lo stato confusionale. Questi sintomi possono essere controllati riducendo il dosaggio. Il tinnito può manifestarsi a concentrazioni plasmatiche comprese tra i 150 e i 300 microgrammi/ml. A concentrazioni superiori ai 300 microgrammi/ml si palesano eventi avversi più gravi. La caratteristica principale dell'intossicazione acuta è una grave alterazione dell'equilibrio acido-base, che può variare con l'età e la gravità dell'intossicazione; la presentazione più comune, nel bambino, è l'acidosi metabolica. Non è possibile stimare la gravità dell'avvelenamento dalla sola concentrazione plasmatica; l'assorbimento dell'acido acetilsalicilico può essere ritardato a causa di uno svuotamento gastrico ridotto, dalla formazione di concrezioni nello stomaco o in conseguenza dell'ingestione di preparati gastroresistenti. La gestione di un'intossicazione da acido acetilsalicilico è determinata dall'entità, dallo stato e dai sintomi clinici di quest'ultima e deve essere attuata secondo le tecniche convenzionali di gestione degli avvelenamenti. Le misure principali da adottare consistono nell'accelerazione dell'escrezione del farmaco e nel ripristino del metabolismo elettrolitico e acido-base. Per i complessi effetti fisiopatologici connessi con l'avvelenamento da salicilati, i segni e sintomi/risultati delle indagini biochimiche e strumentali possono comprendere:

Segni e sintomi	Risultati delle indagini biochimiche e strumentali	Misure terapeutiche
Intossicazione da lieve a moderata		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata
Tachipnea, iperventilazione, alcalosi respiratoria Sudorazione Nausea, vomito	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Intossicazione da moderata a grave		Lavanda gastrica, somministrazione ripetuta di carbone attivo, diuresi alcalina forzata, emodialisi nei casi gravi
Alcalosi respiratoria con acidosi metabolica compensatoria Iperpnea	Alcalemia, alcaluria	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Respiratori: variabili dall'iperventilazione ed edema polmonare non cardiogeno fino all'arresto respiratorio e asfissia		Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Cardiovascolari: variabili dalle aritmie e ipotensione fino all'arresto cardiocircolatorio	Ad es. alterazione della pressione arteriosa e dell'ECG.	
Perdita di liquidi e di elettroliti: disidratazione, dall'oliguria fino all'insufficienza renale	Ad es. ipokaliemia, ipernatremia, funzionalità renale alterata	Gestione dei liquidi e degli elettroliti
Alterazione del metabolismo glucidico, chetosi	Iperglicemia, ipoglicemia (specialmente nei bambini), incrementati livelli dei chetoni	
Tinnito, sordità		
Gastrointestinali: emorragia gastrointestinale		
Ematologici: coagulopatia	Per es. prolungamento del PT, ipoprotrombinemia	
Neurologici: encefalopatia tossica e depressione del SNC con manifestazioni dalla letargia e confusione fino al coma e alle convulsioni		

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche - Categoria farmacoterapeutica: Antitrombotici. Codice ATC: B01AC06.

Meccanismo d'azione

L'acido acetilsalicilico inibisce l'aggregazione piastrinica mediante blocco della sintesi del trombossano A2 nelle piastrine. Il suo meccanismo di azione si basa sulla inibizione irreversibile della ciclo-ossigenasi (COX-1). Questa inibizione è particolarmente pronunciata nelle piastrine perché non hanno la possibilità di risintetizzare l'enzima. Si pensa inoltre che l'acido acetilsalicilico possieda altri effetti inibitori sulle piastrine. Per questo motivo viene utilizzato per diverse indicazioni vascolari.

L'acido acetilsalicilico ha dimostrato di inibire la cicloossigenasi-1 nella mucosa del colon retto e di ridurre la prostaglandina E2 della mucosa intestinale, fattori che, come osservato negli studi preclinici, hanno un ruolo nella genesi del cancro del colon retto (CCR).

L'acido acetilsalicilico inibisce anche il rilascio, dalle piastrine attivate, di mediatori che possono favorire la crescita e la diffusione del tumore.

Efficacia clinica

L'acido acetilsalicilico appartiene al gruppo degli antinfiammatori non steroidei con proprietà analgesiche, antipiretiche e anti-infiammatorie. Dosi orali più elevate sono utilizzate contro il dolore e nelle condizioni febbrili minori, come raffreddori o influenza,

per abbassare la temperatura e alleviare i dolori articolari e muscolari, e nelle patologie infiammatorie acute e croniche, come l'artrite reumatoide, l'osteoartrite e la spondilite anchilosante. Dati sperimentali indicano che l'ibuprofene può inibire gli effetti dell'acido acetilsalicilico a basse dosi sull'aggregazione piastrinica quando i farmaci sono somministrati in concomitanza. In uno studio, dopo la somministrazione di una singola dose di 40 mg di ibuprofene, assunto entro 8 ore prima o dopo 30 minuti dalla somministrazione di acido acetilsalicilico (81 mg), si è verificata una diminuzione dell'effetto dell'acido acetilsalicilico sulla formazione di trombossano e sull'aggregazione piastrinica. Tuttavia, l'esiguità dei dati e le incertezze relative alla loro applicazione alla situazione clinica non permettono di trarre delle conclusioni definitive per l'uso continuativo di ibuprofene; sembra che non siano effetti clinicamente rilevanti dall'uso occasionale dell'ibuprofene.

In una meta-analisi di 4 studi randomizzati controllati (RCT) che hanno utilizzato l'acido acetilsalicilico a dosaggi da 75mg/die fino a 1200 mg/die per la prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, 391 (2,8%) dei 14.033 pazienti presentavano al follow up mediano di 18,3 anni un CCR. Dopo 5 anni di utilizzo di acido acetilsalicilico a basse dosi (da 75mg fino a 300 mg/die) l'incidenza del CCR veniva ridotta (135/5077 pazienti - Hazard Ratio (HR) 0,62; 95% Intervallo di Confidenza (IC) 0,43-0,94, p=0,003). L'effetto dell'acido acetilsalicilico era virtualmente identico tra i pazienti che assumevano 75mg/die fino a 300mg/die (Rothwell et al., 2010).

Un'altra meta-analisi di 6 RCT che hanno utilizzato basse dosi di acido acetilsalicilico (75-100 mg/die) per la prevenzione cardiovascolare primaria in 35.535 soggetti considerati ad elevato rischio cardiovascolare per la presenza di ipertensione, diabete mellito, basso indice caviglia-braccio o molteplici fattori di rischio cardiovascolare, ha evidenziato che l'acido acetilsalicilico riduce l'incidenza complessiva e il cancro del 24% a partire dal 4° anno di trattamento (324 vs 421 casi; Odds Ratio (OR) 0,76, 95% IC: 0,66-0,88, p=0,0003) (Rothwell et al., 2012).

L'effetto chemioterapico dell'acido acetilsalicilico nella popolazione non trattata per la prevenzione cardiovascolare non è stato studiato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche - Dopo somministrazione orale, l'acido acetilsalicilico viene assorbito rapidamente e completamente dall'apparato gastrointestinale. Durante tutto l'assorbimento l'acido acetilsalicilico viene convertito nel suo principale metabolita l'acido salicilico. A causa della resistenza agli acidi dovuta alla formulazione gastroresistente delle compresse di Cardioaspirin, l'acido acetilsalicilico non viene rilasciato nello stomaco ma nell'ambiente alcalino dell'intestino. Di conseguenza, la Cmax dell'acido acetilsalicilico è raggiunta 2-7 ore dopo la somministrazione delle compresse gastroresistenti, cioè ritardata in confronto alle compresse a rilascio immediato. La contemporanea assunzione di cibo porta ad un assorbimento dell'acido acetilsalicilico ritardato ma completo e questo implica che la velocità di assorbimento, ma non il grado di assorbimento, venga alterato dal cibo. A causa della relazione tra l'esposizione plasmatica totale dell'acido acetilsalicilico e il suo effetto inibitorio sull'aggregazione piastrinica, il ritardo di assorbimento delle compresse di Cardioaspirin non è considerato rilevante per la terapia cronica con Cardioaspirin per realizzare una inibizione adeguata dell'aggregazione piastrinica. Tuttavia per assicurare il beneficio dovuto alla formulazione gastroresistente, Cardioaspirin deve essere assunto preferibilmente prima dei pasti (30 minuti o più), con un'abbondante quantità di liquido (vedere paragrafo 4.2). **Distribuzione:** Sia l'acido acetilsalicilico che l'acido salicilico sono largamente legati alle proteine plasmatiche e si distribuiscono rapidamente nell'organismo. L'acido salicilico passa nel latte materno e attraverso la placenta (vedere paragrafo 4.6). **Metabolismo/Biotrasformazione:** L'acido acetilsalicilico viene trasformato nel suo principale metabolita, l'acido salicilico. Il gruppo acetile dell'acido acetilsalicilico inizia a separarsi idroliticamente anche durante il passaggio attraverso la mucosa intestinale, ma il processo si svolge principalmente nel fegato. Il metabolita principale, l'acido salicilico viene eliminato prevalentemente attraverso il metabolismo epatico. I suoi metaboliti sono l'acido salicilurico, il salicil-fenol-glucuronide, il salicil-cil-glucuronide, l'acido gentisico e l'acido gentisurico. **Eliminazione:** La cinetica di eliminazione dell'acido salicilico è dose-dipendente, poiché il metabolismo è limitato dalla capacità degli enzimi epatici. L'emivita di eliminazione quindi varia da 2 a 3 ore dopo la somministrazione di basse dosi fino a circa 15 ore dopo alte dosi. L'acido salicilico e i suoi metaboliti vengono escreti soprattutto attraverso i reni. I dati disponibili della farmacocinetica dell'acido acetilsalicilico non indicano una deviazione clinicamente significativa dalla proporzionalità delle dosi nell'intervallo di dose da 100 a 500 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza - Il profilo pre-clinico di sicurezza dell'acido acetilsalicilico è ben documentato. Negli studi eseguiti nell'animale i salicilati hanno provocato danni renali ad alti dosaggi ma non hanno provocato altre lesioni organiche. La mutagenicità dell'acido acetilsalicilico è stata studiata largamente sia in-vivo che in-vitro; non è stato riscontrato alcun potere mutageno. Lo stesso vale per gli studi di cancerogenesi. I salicilati hanno mostrato effetti teratogeni negli studi in animali di specie differenti. Sono stati riportati disturbi dell'impianto, effetti embriotossici e fetotossici e compromissione della capacità di apprendimento nella prole dopo esposizione prenatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti - eccipienti: polvere di cellulosa, amido di mais.

rivestimento: copolimeri dell'acido metacrilico, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, talco, trietil citrato.

6.2 Incompatibilità - Non pertinente.

6.3 Periodo di validità - 5 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione - Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore - 2 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 30 compresse da 100 mg - 4 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 60 compresse da 100 mg - 6 blister in PVC/Al, in PP/Al oppure in PVC-PVDC/Al confezione da 90 compresse da 100 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione - Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Bayer S.p.A. - Viale Certosa 130 - Milano.

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

30 compresse AIC 024840074 - 60 compresse AIC 024840086 - 90 compresse AIC 024840098.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: 25/11/1995. Rinnovo dell'autorizzazione: 01/06/2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

- Determinazione AIFA del 01/2020

PREZZO AL PUBBLICO

Cardioaspirin 100 mg - 30 compresse gastroresistenti 100 mg
Classe A - Euro 2,35

Modalità di prescrizione: Ricetta Ripetibile



Minias - Dispensato dal SSN in classe C Regime di fornitura: RR

Prezzi al pubblico: Minias 30 cpr rivestite 1 mg: € 11,00 - Minias 30 cpr rivestite 2 mg: € 13,20
Minias gocce orali, soluzione 2,5 mg/ml: € 11,80

Pasaden - Dispensato dal SSN in classe C Regime di fornitura: RR

Prezzi al pubblico: Pasaden 0,5 mg 30 cpr rivestite: € 12,00
Pasaden 1 mg 20 cpr rivestite: € 13,50 Pasaden 0,5 mg/ml gocce orali, soluzione flacone 30 ml: € 12,00

Cardioaspirin - Dispensato dal SSN in classe A Regime di fornitura: RR

Prezzi al pubblico: Cardioaspirin 30 cpr gastroresistenti 100 mg: € 2,35

PP-NOC-IT-0048-1 DEPOSITATO PRESSO AIFA IN DATA 09-11-2020

Cod. 87448886

