



Effetti di canrenone sulla mortalità cardiovascolare nello scompenso cardiaco.

Le ultime novità dallo studio COFFEE-IT
nel paziente con frazione di eiezione preservata



Effetti di canrenone sulla mortalità cardiovascolare nello scompenso cardiaco.

Le ultime novità dallo studio COFFEE-IT nel paziente con frazione di eiezione preservata

ISSN 1974-6679

ISBN 978-88-6756-468-2

Redazione

Giulia Barbagiovanni

Elena Bernacchi

Massimo Chiesa

Sara Di Nunzio

Raffaella Fontana

Claudio Oliveri

Produzione

Mara Anelli

Loredana Biscardi

Francesca Piras

Mary Rusconi

Valentina Salvo



Springer Healthcare Communications

Via Decembrio, 28
20137 Milano

www.springerhealthcare.it

© 2019 Springer Healthcare Italia S.r.l.

Therapy Perspectives. Registrazione del Tribunale di Milano n. 128 del 10 marzo 1997

Direttore responsabile: Giuliana Gerardo

Finito di stampare nel mese di aprile 2019 da Porpora Group S.r.l. - Rodano Millepini (MI)

Ristampato nel mese di novembre 2019 da Porpora Group S.r.l. - Rodano Millepini (MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di Springer Healthcare Italia S.r.l.. Springer Healthcare Italia S.r.l. è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nota di Springer Healthcare Italia S.r.l.: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, Springer Healthcare Italia S.r.l. non sarà ritenuta responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

La presente pubblicazione non è una pubblicazione *peer reviewed*.

Tutte le opinioni espresse nella presente pubblicazione rispecchiano quelle degli Autori e non necessariamente quelle di Springer Healthcare Italia S.r.l.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

Iniziativa resa possibile grazie al contributo incondizionato di *Neopharmed Gentili*.

Effetti di canrenone sulla mortalità cardiovascolare nello scompenso cardiaco.

Le ultime novità dallo studio COFFEE-IT nel paziente con frazione di eiezione preservata

Eugenio Roberto Cosentino, Crescenzo Bentivenga, Claudio Borghi

Dipartimento Cardio-toraco-vascolare, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Introduzione

Lo scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata o scompenso diastolico è un problema decisamente rilevante nella pratica clinica poiché rappresenta circa la metà di tutti i casi di scompenso cardiaco e perché, al momento, non esistono terapie di comprovata efficacia per tale condizione. La diagnosi di scompenso diastolico si pone in presenza di pazienti con sintomi e segni di scompenso, ma con normale frazione di eiezione (FE) a riposo; a rigore, in tali pazienti si riscontrano anche fibrosi (secondaria ad alterazioni neuroendocrine) con eccesso di collagene e ipertrofia (secondaria ad attivazione dell'enzima di conversione dell'angiotensina). Tutte queste anomalie strutturali, però, si ritrovano anche nello scompenso cardiaco sistolico (o a ridotta frazione di eiezione), determinando così una certa confusione interpretativa o, quanto meno, perplessità diagnostiche. Pertanto, la definizione più appropriata per la suddetta patologia sembra essere "scompenso cardiaco con preservata frazione d'eiezione" (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*).

Il 50% circa dei pazienti con scompenso cardiaco presenta HFpEF.^[1] L'HFpEF è una patologia prevalentemente geriatrica e a predominanza femminile. Disfunzione diastolica e disfunzione sistolica condividono molte caratteristiche, in particolare l'età avanzata, l'ipertensione arteriosa sistemica, il diabete mellito e l'ipertrofia del ventricolo sinistro. Sono invece pecu-

liari dell'insufficienza diastolica il sesso femminile, le malattie del pericardio e le cardiomiopatie ipertrofiche da accumulo o infiltrative. La cardiomiopatia restrittiva è fra le patologie che maggiormente influiscono sulla disfunzione diastolica.

Patogenesi della funzione diastolica

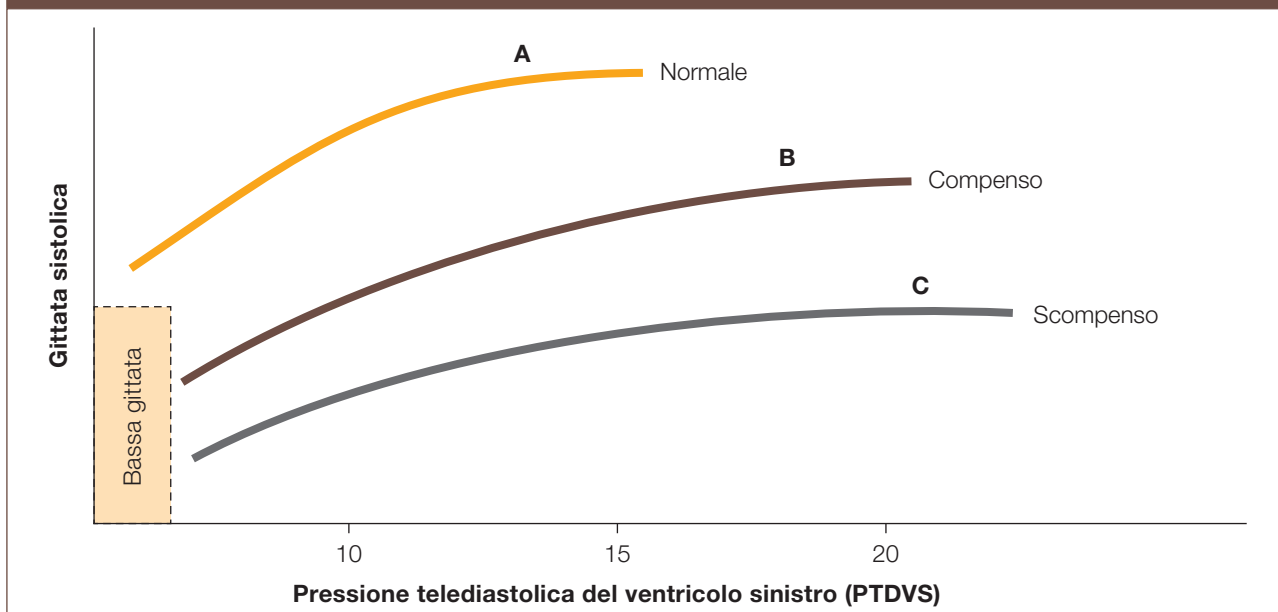
La funzione diastolica è legata alle proprietà elastiche passive del ventricolo sinistro e quindi alla capacità di rilassamento del miocardio. In alcune condizioni si possono verificare alterazioni dovute all'aumento della massa del ventricolo e della quantità di collagene presente, con conseguente diminuzione della capacità di contenimento del ventricolo stesso: quando ciò accade si modificano sia il tempo di riempimento sia la pressione diastolica.^[2] La situazione nel tempo può portare a una riduzione della gittata cardiaca, pur se la frazione di eiezione rimane normale, con conseguente minore resistenza allo sforzo e comparsa di dispnea da sforzo, sintomo dell'insufficienza cardiaca.

La disfunzione diastolica è dunque una condizione caratterizzata fondamentalmente da un'alterazione delle proprietà del tessuto miocardico, con eccessiva distensibilità diastolica del ventricolo sinistro, insufficiente riempimento di questa cavità cardiaca, lento o ritardato rilassamento del ventricolo stesso.

Lo scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata è un problema decisamente rilevante nella pratica clinica poiché rappresenta circa la metà di tutti i casi di scompenso cardiaco e perché, al momento, non esistono terapie di comprovata efficacia per tale condizione.



Figura 1. La legge di Frank Starling applicata al cuore (modificata da^[3])



Di norma, lo scompenso è preceduto da un periodo più o meno lungo di sofferenza miocardica indicata come “disfunzione ventricolare sinistra”: questa fase iniziale è contraddistinta dall’intervento di meccanismi compensatori, che fanno sì che la patologia si mantenga ancora asintomatica. I meccanismi di compenso sono attivati dalle basse pressioni di perfusione periferica e dalle aumentate pressioni di riempimento delle cavità cardiache.

I meccanismi di compenso possono essere distinti in centrali e periferici: quelli centrali consistono fondamentalmente in un adattamento delle fibrocellule miocardiche e comprendono ipertrofia e dilatazione ventricolare, con prevalente dilatazione e conseguente aumento del volume cardiaco; il meccanismo fondamentale è basato sulla legge di Frank Starling, secondo la quale un allungamento delle fibre miocardiche in diastole determina un aumento della forza contrattile del cuore (**Figura 1**).

I meccanismi periferici comportano l’attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, con conseguente vasocostrizione e ritenzione idro-salina, nonché l’attivazione del sistema nervoso simpatico, che ha un’azione inotropica-cronotropa positiva e successiva vasocostrizione periferica artero-venosa.

Il sovraccarico di pressione e il sovraccarico di volume determinano un rimodellamento ventricolare: il sovraccarico di pressione determina ipertrofia concentrica, con replicazione dei sarcomeri in parallelo, mentre il sovraccarico di volume determina prevalentemente dilatazione, con replicazione dei sarcomeri in serie. L’ipertrofia miocardica, pur essendo un adattamento compensativo, finisce per determinare una sofferenza ischemica cronica per aumentato consumo di ossigeno (O_2), fibrosi, ridotta *compliance*, progressiva dilatazione della cavità e assottigliamento della parete.

Terapia dello scompenso cardiaco

Come anticipato, circa il 50% dei pazienti con scompenso cardiaco presenta una frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 50\%$, ma nessun trattamento si è dimostrato in grado di migliorare l’*outcome* di questi pazienti. Le sperimentazioni cliniche non forniscono infatti dati sufficienti a formulare linee guida su come affrontare e trattare la disfunzione diastolica.

Gli approcci finora suggeriti includono:

- escludere e trattare appropriatamente, se possibile, le condizioni fisiopatologiche che provocano o aggravano i sintomi di scompenso cardiaco da disfunzione diastolica: ischemia, ipertensione arteriosa,

ipertrofia miocardica, costrizione miocardica/pericardica;

- uso cauto di diuretici e nitrati, per il potenziale effetto negativo da eccessiva riduzione del precarico;
- mantenere una frequenza cardiaca relativamente bassa, per consentire una diastole prolungata, evitare tachiaritmie, ripristinare quando possibile il ritmo sinusale;
- eventuale uso di nuovi farmaci attivi sulla funzione diastolica, come la ranolazina.

A oggi, vi sono pochi dati sull'efficacia delle terapie in soggetti con disfunzione diastolica sintomatica, in genere limitati agli studi sul post-infarto oppure ad analisi retrospettive.^[4,5] Infatti, sebbene caratterizzato da una mortalità lievemente inferiore, lo scompenso diastolico presenta le stesse problematiche dello scompenso sistolico, come l'alto tasso di ospedalizzazione, i sintomi, la riduzione della capacità di esercizio e una peggiore qualità della vita.^[6]

I principali studi di mortalità-morbilità finora effettuati sono:

- **Studio CHARM-Preserved** (*Candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity*). Ha arruolato 3.023 pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra superiore al 40%, di cui il 19% assumeva già inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori). Il *trial*, in cui sono stati trattati con candesartan i pazienti con funzione sistolica conservata, non ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa della mortalità per malattie cardiovascolari rispetto al gruppo placebo, ma ha dimostrato un vantaggio nella diminuzione di ricoveri per peggioramento dell'insufficienza cardiaca.^[7]
- **Studio PEP-CHF** (*Perindopril in elderly people with chronic heart failure*). Studio randomizzato e con-

trollato condotto su pazienti affetti da insufficienza cardiaca con funzione ventricolare sinistra conservata, già trattati con diuretici, con somministrazione in doppio cieco di perindopril (ACE-inibitore) o placebo. L'*endpoint* primario composito comprendeva mortalità per qualsiasi causa e ricoveri non programmati dovuti a scompenso cardiaco, con *follow-up* minimo di un anno. Le riduzioni relative all'*endpoint* principale legate al trattamento con perindopril, a distanza di un anno, non hanno raggiunto la significatività globale

($p=0,055$), risultando invece significative, o quasi, in alcuni sottogruppi tra cui i pazienti di età ≤ 75 ($p=0,035$), quelli affetti da ipertensione sistolica ($p=0,055$) e quelli con un pregresso IMA ($p=0,004$).

Si è dunque potuto concludere che l'aggiunta di un ACE-inibitore ai diuretici pare alleviare la sintomatologia e innalzare la capacità di esercizio, ma non ha dimostrato effetti significativi sugli *outcome* clinici.^[8]

- **Studio I-Preserve** (*Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction*). Studio randomizzato e controllato in pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare sinistra $\geq 45\%$, con somministrazione in doppio cieco di irbesartan o placebo.

L'*outcome* primario composito era costituito da morte per ogni causa od ospedalizzazione per cause cardiovascolari (scompenso cardiaco, infarto miocardico, angina instabile, aritmia e ictus). Gli *outcome* secondari comprendevano morte per scompenso cardiaco od ospedalizzazione per scompenso cardiaco, morte per ogni causa o per cause cardiovascolari, e qualità della vita. Si è concluso che irbesartan non ha determinato alcun miglioramento dell'*outcome* nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata.^[9]

I dati di morbilità e mortalità ricavati dai *trial* non

A oggi, vi sono pochi dati sull'efficacia delle terapie in soggetti con disfunzione diastolica sintomatica, in genere limitati agli studi sul post-infarto oppure ad analisi retrospettive. Infatti, sebbene caratterizzato da una mortalità lievemente inferiore, lo scompenso diastolico presenta le stesse problematiche dello scompenso sistolico, come l'alto tasso di ospedalizzazione, i sintomi, la riduzione della capacità di esercizio e una peggiore qualità della vita.



supportavano l'uso né degli ACE-inibitori, né degli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II.

Rimaneva un forte razionale per l'impiego di antialdosteronici in questa categoria di pazienti, basato essenzialmente sulle comprovate proprietà antifibrotiche di questi farmaci. Per testare questa ipotesi è stato progettato lo studio multicentrico prospettico randomizzato in doppio cieco e controllato *vs* placebo, ALDO-DHF.

• **Studio ALDO-DHF** (*Aldosterone receptor blockade in diastolic heart failure*). Condotto su 422 pazienti con segni e sintomi di scompenso cardiaco (classe NYHA, *New York Heart Association*, II-III), con disfunzione diastolica documentata tramite metodica ecografica e con frazione di eiezione $\geq 50\%$.^[10,11] I pazienti, in trattamento ottimale per lo scompenso cardiaco, sono stati randomizzati a spironolattone 25 mg o placebo. I dati pubblicati hanno dimostrato che, dopo un *follow-up* di 12 mesi, c'è stato un miglioramento della funzione diastolica nel gruppo in trattamento con l'antialdosteronico rispetto al gruppo placebo (rapporto E/e' diminuito da 12,7 a 12,1 $p < 0,001$), mentre non c'è stato parallelo miglioramento nella capacità di esercizio. Inoltre, lo spironolattone ha indotto un rimodellamento inverso del ventricolo sinistro (l'indice di massa ventricolare sinistra si è ridotto di circa 6 g/m², $p = 0,009$) e ha migliorato il profilo neuromorale (riduzione dei valori di NT-proBNP, $p = 0,03$). Questi benefici, tuttavia, non si sono accompagnati a un miglioramento dei sintomi di scompenso cardiaco o della qualità della vita. Il lieve aumento dei valori di potassio sierico e la lieve diminuzione dei valori del filtrato glomerulare non hanno condizionato negativamente i ricoveri. In sostanza, i risultati dello studio hanno dimostrato che il blocco del recettore dei mineralcorticoidi migliora la struttura e la funzionalità cardiache e riduce l'attivazione neuroendocrina in una popolazione di pazienti con scompenso diastolico sintomatico di origine prevalentemente ipertensiva.

Di qui nasceva la necessità di uno studio più ampio che potesse fornire dati certi e affidabili sul ruolo dello spironolattone nello scompenso a funzione diastolica preservata:

• **Studio TOPCAT** (*Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction*). In questo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, 3.445 pazienti con scompenso cardiaco sintomatico, età ≥ 50 anni e frazione di eiezione $\geq 45\%$, sono stati assegnati a ricevere spironolattone (da 15 a 45 mg/die) o placebo. Nello studio, finanziato dal National Heart, Lung and Blood Institute, i pazienti sono stati reclutati in 233 centri di Stati Uniti, Canada, Russia, Georgia, Argentina e Brasile; complessivamente, 1.767 partecipanti provenivano dalle Americhe e 1.678 da Russia e Georgia. L'*endpoint* primario era rappresentato da un composito di morte per cause cardiovascolari, arresto cardiaco abortito od ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Durante un periodo di *follow-up* medio di 3,3 anni, l'*endpoint* primario si è verificato in 320/1.722 pazienti del gruppo spironolattone contro 351/1.723 pazienti del gruppo placebo ($p = 0,14$).

Fra le componenti dell'*endpoint* primario, solo l'ospedalizzazione per scompenso cardiaco ha avuto un tasso significativamente inferiore nel gruppo spironolattone rispetto al gruppo placebo ($p = 0,04$). Lo spironolattone non ha determinato una riduzione significativa della mortalità globale, né del tasso di ospedalizzazione per tutte le cause, mentre è risultato associato a un aumento dei livelli di creatinina sierica (i pazienti in terapia con spironolattone hanno presentato quasi il 50% in più di probabilità di avere valori di creatinina al di sopra del limite superiore del valore normale, $p < 0,001$) e un tasso raddoppiato di iperkaliemia.^[12]

Nel tentativo di trovare una spiegazione a questo risultato neutro, gli autori hanno condotto un'analisi *post-hoc* che ha rivelato notevoli differenze regionali nel tasso di eventi. Nelle Americhe, l'*outcome* primario si è verificato nel 27,3% del gruppo spironolattone contro il 31,3% del gruppo placebo ($p = 0,026$), mentre nei pazienti provenienti da Russia e Georgia l'*outcome* primario si è verificato nel 9,3% del gruppo spironolattone contro l'8,4% del gruppo placebo ($p = 0,576$), suggerendo l'ipotesi che i soggetti avessero un profilo di rischio piuttosto basso, tale da determinare un sottodimensionamento dello studio.^[12]

Un sottostudio del TOPCAT^[13] ha analizzato i risultati basali dello studio ecocardiografico e ci fornisce dati interessanti per la valutazione dei risultati dello studio principale. Ecocardiogrammi sono stati ottenuti da 935 pazienti con HFpEF (FE \geq 45%) arruolati nel TOPCAT alla visita basale: l'età media era di 70 \pm 10 anni, il 49% era di sesso femminile, il 14% era di origine africana, con un'alta prevalenza di comorbidità. L'analisi quantitativa centralizzata ha dimostrato una FE media di 59,3 \pm 7,9%, con prevalente rimodellamento ventricolare sinistro concentrico (34%), ipertrofia (43%) e dilatazione dell'atrio sinistro (53%). La disfunzione diastolica era presente solo nel 66% dei casi (e solo nel 10% severa) ed era significativamente associata a una maggiore ipertrofia ventricolare sinistra e a una maggiore dilatazione atriale sinistra; l'evidenza di ipertensione polmonare era del 36%. Almeno un criterio di cardiopatia strutturale era presente nel 93% dei pazienti. Anche le caratteristiche ecocardiografiche sono risultate diverse a seconda del gruppo studiato, sia per l'eterogeneità della sindrome sia per i diversi criteri di inclusione. In particolare, i pazienti arruolati in base a valori elevati di peptidi natriuretici avevano indicatori di elevata pressione di riempimento, tra cui maggiore volume atriale e più alto rapporto E/A (riempimento protodiastolico/atriale).

Quindi, i risultati di questo sottostudio del TOPCAT,^[13] analogamente a quanto già osservato in studi precedenti, hanno confermato l'eterogeneità del fenotipo cardiaco di questa sindrome, con diversi quadri di rimodellamento ventricolare, alta prevalenza di malattia cardiaca strutturale, ipertrofia ventricolare sinistra, ingrandimento atriale e ipertensione polmonare, ma con funzione diastolica normale in circa un terzo dei partecipanti.^[14,15]

In un editoriale di accompagnamento, McMurray e O'Connor^[16] hanno discusso gli aspetti più controversi del *trial*: un primo aspetto è rappresentato dai criteri di inclusione, un secondo riguarda i problemi connessi alla conduzione di studi internazionali. Infatti, si è osservato che lo spironolattone si dimostrava efficace nei pazienti arruolati in base ai livelli di peptide natriu-

retico, ma non sulla base della precedente ospedalizzazione, come gli autori stessi hanno ammesso; ovvero i pazienti arruolati sulla base del criterio ospedalizzazione hanno avuto un tasso di eventi inferiore a quelli iscritti sulla base del criterio peptide natriuretico, erano inoltre più giovani, con meno comorbidità e un profilo di rischio migliore. Inoltre, la maggior parte dei pazienti inclusi in base a un precedente ricovero erano stati arruolati in Russia e/o Georgia. Circa la metà dei pazienti del *trial* erano arruolati in queste due nazioni e hanno avuto un tasso di eventi nel braccio placebo molto più basso di quello osservato nei precedenti studi sull'HFpEF, compatibile con un quadro clinico di cardiopatia ipertensiva senza scompenso. Al contrario, analizzando i risultati delle Americhe, dove il tasso di eventi nel gruppo placebo è analogo a quello degli studi su HFpEF precedenti, lo spironolattone ha ridotto significativamente il risultato primario e dei suoi due componenti principali: mortalità cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso. Sicuramente, quindi, la variabile che ha influenzato maggiormente i risultati del TOPCAT è stato il basso tasso di eventi nel campione arruolato per pregresso ricovero, e allora ci si potrebbe chiedere se in alcuni di questi pazienti si sia trattato effettivamente di un ricovero per HFpEF, o piuttosto conseguente ad altre cause di dispnea e/o edema (come obesità o broncopneumopatia cronica ostruttiva, BPCO). I risultati dello studio ecocardiografico del TOPCAT dimostrano che, sebbene molti pazienti avessero lieve disfunzione diastolica (un reperto aspecifico che può verificarsi anche in pazienti ipertesi senza scompenso), molti altri non avevano alcuna evidenza di rimodellamento, alterazione strutturale o disfunzione diastolica. È possibile, pertanto, che un elevato livello di peptide natriuretico abbia identificato un sottogruppo di pazienti i cui sintomi erano dovuti effettivamente a HFpEF e che erano a elevato rischio di eventi e in cui lo spironolattone ha dimostrato beneficio. Non ultimo, l'eterogeneità dei substrati fisiopatologici tipica della sindrome, come dimostrato dal sottostudio ecocardiografico, conferma che l'HFpEF probabilmente riunisce sotto una



Tabella 1. *Trial* clinici sullo scompenso diastolico

	Inclusione	Endpoint	Durata	Farmaco
CHARM	SCC, età >70, FE >40%	Mortalità osp	1 anno	Candesartan
PEP-CHF	SCC, età >70, FE >40%	Mortalità osp	2 anni	Perindopril
I-PRESERVE	SCC, età >60, FE ≥45%	Mortalità CV osp	2 anni	Irbesartan
ALDO-HF	SCC, FE ≥50%	E/e' e VO ₂	1 anno	Spironolattone
TOPCAT	SCC, FE ≥45%	Mortalità osp	3 anni	Spironolattone

stessa etichetta nosologica situazioni cliniche diverse, non tutte suscettibili di risposta favorevole a un determinato trattamento non codificato, al di là dei presupposti teorici. Pertanto, i possibili effetti benefici dello spironolattone potrebbero essere stati diluiti in un numero consistente di pazienti.

Nel complesso, i risultati del TOPCAT ribadiscono che, nella pianificazione di studi futuri, si dovrebbe, da un lato, specificare con maggiore precisione i criteri di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ventricolare sinistra preservata e quale significato assegnare, per esempio, a un ricovero per crisi ipertensiva o per tachiaritmia. Peraltro si dovrebbe cercare di delineare in modo più accurato il profilo fisiopatologico e clinico dei singoli sottogruppi di pazienti con HFpEF;^[17] gli studi condotti su pazienti con HFpEF dovrebbero incorporare, nei criteri di inclusione, un set di parametri strutturali e funzionali cardiaci, biomarcatori e indicatori di capacità funzionale.

La tabella riassume i dati principali degli studi sullo scompenso diastolico (**Tabella 1**).

Lo studio COFFEE-IT

Tra gli studi più recenti suscita particolare attenzione lo studio COFFEE-IT (*Canrenone effects on cardiovascular mortality in patients with congestive heart failure*).^[18] L'obiettivo del *trial* è stato quello di indagare l'efficacia della terapia con canrenone, somministrata

a pazienti affetti da scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata, sulla riduzione della mortalità cardiovascolare rispetto a una popolazione ambulatoriale di riferimento. Il disegno dello studio era multicentrico e retrospettivo e includeva una coorte di 532 pazienti. La popolazione era suddivisa in due gruppi: il primo, composto da 166 pazienti, apparteneva al gruppo canrenone (dose media: 75±25 mg/die) e il secondo, composto da 336 pazienti, apparteneva al gruppo di controllo di pazienti che non effettuava-

no terapia con farmaci antialdosteronici. Il campione dello studio includeva pazienti in classe NYHA I-IV, seguiti per un *follow-up* di 10 anni. Lo studio ha valutato, oltre alle caratteristiche basali della popolazione, la funzione sistolica e diastolica ventricolare, l'assetto metabolico e l'assetto neuroumorale con la determinazione dei peptidi natriuretici atriali.

È stato esplorato l'asse surrenalico con la determinazione dell'attività reninica e dell'aldosterone plasmatico. Le curve di sopravvivenza sono state analizzate secondo il modello di regressione di Cox. I principali parametri sono riassunti nella **Tabella 2**.

Al termine dei 10 anni di *follow-up* i risultati sono stati sorprendenti per numerose variabili esplorate (**Tabella 3**). Il primo dato significativo è stato, senza dubbio, quello relativo alla pressione arteriosa: alla fine dello studio, i valori di pressione sistolica e diastolica erano significativamente più bassi nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo. Il secondo dato signifi-

Tra gli studi più recenti suscita particolare attenzione lo studio COFFEE-IT. L'obiettivo del *trial* è stato quello di indagare l'efficacia della terapia con canrenone, somministrata a pazienti affetti da scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata, sulla riduzione della mortalità cardiovascolare rispetto a una popolazione ambulatoriale di riferimento.

Tabella 2. Parametri ecografici al basale nei due gruppi di pazienti, canrenone e controllo, dello studio COFFEE-IT (modificata da^[18])

Parametri	Controlli (336)	Canrenone (166)	p	Δ Media
EF (%)	63,13 ± 9,23	64,92 ± 9,87	0,385	-1,79
IVSd (cm)	1,23 ± 0,32	1,29 ± 0,34	0,214	-0,06
LVIDd (cm)	4,71 ± 0,68	4,63 ± 0,74	0,391	0,08
LVPWd (cm)	1,14 ± 0,17	1,23 ± 0,48	0,036	-0,09
IVSs (cm)	1,52 ± 0,28	1,55 ± 0,42	0,540	-0,03
LVIDs (cm)	2,96 ± 0,56	3,14 ± 0,82	0,051	-0,18
LVPWs (cm)	1,69 ± 0,35	1,68 ± 0,23	0,786	0,01
AR diameter (cm)	3,39 ± 0,45	3,31 ± 0,41	0,105	0,08
LA diameter (cm)	4,16 ± 0,75	4,29 ± 0,79	0,225	-0,13
SF (%)	37,21 ± 6,36	37,84 ± 7,32	0,284	-0,63
LVM (g/m ²)	126,57 ± 35,15	129,35 ± 43,37	0,314	-2,78
MV dec. time (s)	0,23 ± 0,06	0,21 ± 0,10	0,139	0,02
IVR time (ms)	0,29 ± 2,47	0,13 ± 0,22	0,620	0,13
MV E-wave vel. (cm/s)	64,15 ± 20,21	67,04 ± 24,02	0,391	-2,89
MV A-wave vel. (cm/s)	79,67 ± 20,45	81,00 ± 24,75	0,702	-1,33
AA (cm)	2,48 ± 0,77	2,62 ± 0,86	0,249	-0,04
EDV (ml/m ²)	104,19 ± 34,58	103,81 ± 28,54	0,939	0,38
ESV (ml/m ²)	35,71 ± 22,81	39,86 ± 21,25	0,219	-4,15
MV E/A	0,88 ± 0,40	0,94 ± 0,60	0,423	-0,06
RVSP (mmHg)	29,68 ± 8,80	31,96 ± 9,98	0,434	-2,28

EF=frazione di eiezione; IVSd=setto interventricolare a fine diastole; LVIDd=dimensioni interne del ventricolo sinistro a fine diastole; LVPWd=parete posteriore del ventricolo sinistro a fine diastole; IVSs=setto interventricolare a fine sistole; LVIDs=dimensioni interne del ventricolo sinistro a fine sistole; LVPWs=parete posteriore del ventricolo sinistro a fine sistole; AR=radice aortica; LA=atriale sinistro; SF=frazione di accorciamento; LVM=massa del ventricolo sinistro; MVdec.time=tempo di decelerazione della valvola mitralica; IVR: rilassamento isovolumico; MV E-wave vel.=velocità dell'onda E della valvola mitralica; MV A-wave vel.= velocità dell'onda A della valvola mitralica; AA=aorta ascendente; EDV=volume telediastolico; ESV=volume telesistolico; MV E/A= early to late della valvola mitralica; RVSP=pressione sistolica del ventricolo destro.

cativo è stato quello metabolico. Il gruppo canrenone presentava valori più bassi di glicemia a digiuno e di emoglobina glicosilata rispetto al gruppo di controllo con una significatività di $p < 0,05$ per entrambe le variabili considerate. I valori di uricemia erano significativamente più bassi nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo ($p < 0,001$). Non vi erano differenze significative fra i due gruppi per quanto riguardava i valori di attività reninica plasmatica (PRA), peptide natriuretico di tipo B (BNP) e pro-ormone BNP (pro-BNP). Il terzo dato estremamente significativo riguardava il va-

lore di aldosterone plasmatico. La differenza è stata molto evidente per il gruppo canrenone in termini di riduzione del valore con una forte significatività statistica ($p < 0,001$), rispetto al gruppo di controllo. Il dato ecocardiografico ha evidenziato una netta riduzione della massa ventricolare calcolata come massa indicizzata nel gruppo canrenone ($p < 0,001$) rispetto al gruppo di controllo, così come la frazione di eiezione è stata più alta al termine dello studio nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo con una forte significatività statistica ($p = 0,0001$).

Al termine dei 10 anni di follow-up dello studio COFFEE-IT i risultati sono stati sorprendenti per numerose variabili esplorate. Il primo dato significativo è stato, senza dubbio, quello relativo alla pressione arteriosa: alla fine dello studio, i valori di pressione sistolica e diastolica erano significativamente più bassi nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo.



Tabella 3. Parametri antropometrici e cardio-metabolici alla fine dello studio COFFEE-IT (modificata da^[18])

	Controlli	Canrenone	p	Δ Media
N	225	85	–	–
Età (anni)	69,89 ± 11,60	75,34 ± 10,03	0,0001	-5,45
M/F n (%)	129/96 (57,3/42,7)	36/49 (42,4/57,6)	0,022	–
Fumatori n (%)	91 (40,4)	47 (55,3)	0,67	–
Peso (Kg)	78,34 ± 16,28	74,07 ± 14,75	0,036	4,27
Altezza (cm)	166,48 ± 7,40	165,18 ± 7,18	0,163	1,30
PASc (mmHg)	134,82 ± 16,06	127,79 ± 14,72**	0,001	7,03
PASo (mmHg)	135,24 ± 18,92	121,12 ± 16,17*	0,0001	14,12
PADc (mmHg)	79,17 ± 7,67	75,44 ± 7,72**	0,001	3,73
PADo (mmHg)	78,11 ± 7,95	73,73 ± 8,77*	0,001	4,38
FCc (bpm)	67,61 ± 10,43	70,19 ± 11,33	0,192	-2,58
FCo (bpm)	67,76 ± 10,41	69,69 ± 10,81	0,078	-1,93
Glicemia a digiuno (mg/dl)	98,83 ± 20,48	92,31 ± 17,46*	0,05	6,52
HbA1c (mmol/mol)	35,42 ± 13,24^	30,01 ± 30,60*	0,042	5,41
Creatinina (mg/dl)	1,22 ± 0,55	1,20 ± 0,30	0,791	0,02
Acido urico (mg/dl)	7,03 ± 6,45	6,01 ± 1,18*	0,001	1,02
Sodio (mEq/l)	140,18 ± 2,33	140,27 ± 2,57	0,706	-0,09
Potassio (mEq/l)	4,25 ± 0,40	4,27 ± 0,41	0,249	-0,02
Hb (g/dl)	13,24 ± 4,71	12,68 ± 1,30	0,001	0,56
TC (mg/dl)	176,31 ± 41,32	166,33 ± 37,67	0,114	9,98
c-LDL (mg/dl)	102,10 ± 33,00	95,40 ± 31,89	0,558	6,7
c-HDL (mg/dl)	51,38 ± 16,37	51,75 ± 14,19	0,365	-0,37
Tg (mg/dl)	120,56 ± 52,12	118,04 ± 54,20**	0,116	2,52
Lp(a) (mg/dl)	30,15 ± 25,12	28,33 ± 23,01	0,087	1,82
Pro-BNP (pg/ml)	8326,69 ± 3014,63*	8511,23 ± 3188,92^	0,788	-184,54
BNP (pg/ml)	981,18 ± 1568,29	947,52 ± 1451,38^	0,690	33,66
Pra (ng/ml/h)	0,27 ± 0,20	0,18 ± 0,11	0,455	0,09
Aldosterone (ng/dl)	185,32 ± 67,38	148,26 ± 42,77^	0,001	36,94

I dati sono espressi come media ± deviazione standard. *p<0,05 vs basale; **p<0,01 vs basale; ^p<0,001 vs basale.

BNP=peptide natriuretico di tipo B; c=clinostatismo; CT=colesterolo totale; c-HDL= colesterolo legato a lipoproteine ad alta densità; c-LDL= colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità; FC= frequenza cardiaca; HbA1c= emoglobina glicosilata; Lp(a)=lipoproteina(a); o=ortostatismo; PAD=pressione arterioda diastolica; PAS pressione arteriosa sistolica; Pra=attività reninica plasmatica.

Tabella 4. Classificazione NYHA nei due gruppi di pazienti, trattati con canrenone e controllo, al basale e al termine dello studio COFFEE-IT (modificata da^[18])

Classificazione NYHA (New York Heart Association)	Controlli (numero - %)		Canrenone (numero - %)	
	Basale (n=336)	Termine studio (225)	Basale (n=166)	Termine studio (85)
I	228 - 67,9%	102 - 45,3%	46 - 27,7%	37 - 43,5%
II	71 - 21,1%	102 - 45,3%	80 - 48,2%	36 - 42,4%
III	37 - 11%	21 - 9,3%	39 - 23,5%	12 - 14,1%
IV	0 - 0%	0 - 0%	1 - 0,6%	0 - 0%

Un altro caposaldo dello studio è stato il miglioramento della qualità della vita espresso in termini di miglioramento della classe di NYHA nel gruppo in terapia

con canrenone. I pazienti che appartenevano al gruppo di controllo presentavano invece una pronunciata progressione della classe di NYHA rispetto al gruppo

canrenone ($p < 0,001$), che invece presentava un miglioramento sensibile dei sintomi della malattia (**Tabella 4**).

La mortalità a 10 anni, calcolata con il modello di regressione di Cox, era minore nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo (**Figura 2**). Nel grafico risulta evidente che le curve di sopravvivenza si divaricano già al secondo anno, con un effetto che si mantiene per tutta la durata dello studio.

Per quanto riguarda la mortalità suddivisa per fasce di età, questa rimaneva più alta nel gruppo di controllo, soprattutto nella fascia di età compresa fra i 68-83 anni.

Questi ultimi dati di mortalità, insieme con quelli della classe di NYHA, rappresentavano un forte indicatore di ridotta sopravvivenza nel gruppo di controllo ($p < 0,0001$) rispetto al gruppo canrenone. Un dato interessante, emerso dall'estrapolazione dei dati, è stata l'alta incidenza di mortalità registrata fra i pazienti normocolesterolemici del gruppo di controllo ($p = 0,035$). In conclusione, il trattamento con canrenone è risultato essere un fattore protettivo per i pazienti scompensati, dopo correzione del dato per tutte le variabili.

Discussione

La popolazione arruolata nello studio COFFEE-IT era prevalentemente composta da soggetti in età avanzata, in maggioranza di sesso femminile e tipicamente con una storia di ipertensione arteriosa (a differenza dello scompenso sistolico, che si manifesta più frequentemente in pazien-

Un caposaldo dello studio COFFEE-IT è stato il miglioramento della qualità della vita espresso come miglioramento della classe di NYHA nel gruppo in trattamento con canrenone. I pazienti del gruppo di controllo presentavano invece una pronunciata progressione della classe di NYHA rispetto al gruppo canrenone ($p < 0,001$), che invece migliorava sensibilmente i sintomi della malattia.

Nello studio COFFEE-IT, la mortalità a 10 anni, calcolata con il modello di regressione di Cox, era minore nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo.

Nello studio COFFEE-IT, l'azione antifibrotica e antinfiammatoria del canrenone ha probabilmente inciso sulla riduzione delle procedure di angioplastica coronarica (PTCA) nel gruppo canrenone. La riduzione della massa ventricolare, nel gruppo canrenone, è in linea con i dati dello studio AREA IN-CHF.

ti con storia di cardiopatia ischemica). Il *pattern* da alterato rilasciamento del miocardio di questa popolazione era caratterizzato da una velocità di picco dell'onda E di riempimento protodiastolico ridotta rispetto all'onda A di riempimento atriale: ne risultava una riduzione del rapporto E/A, reperto tipico delle prime fasi della disfunzione diastolica (questo valore è spesso rileva-

bile negli ipertesi e nei soggetti sani anziani e riflette in genere le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro normali o solo lievemente aumentate).

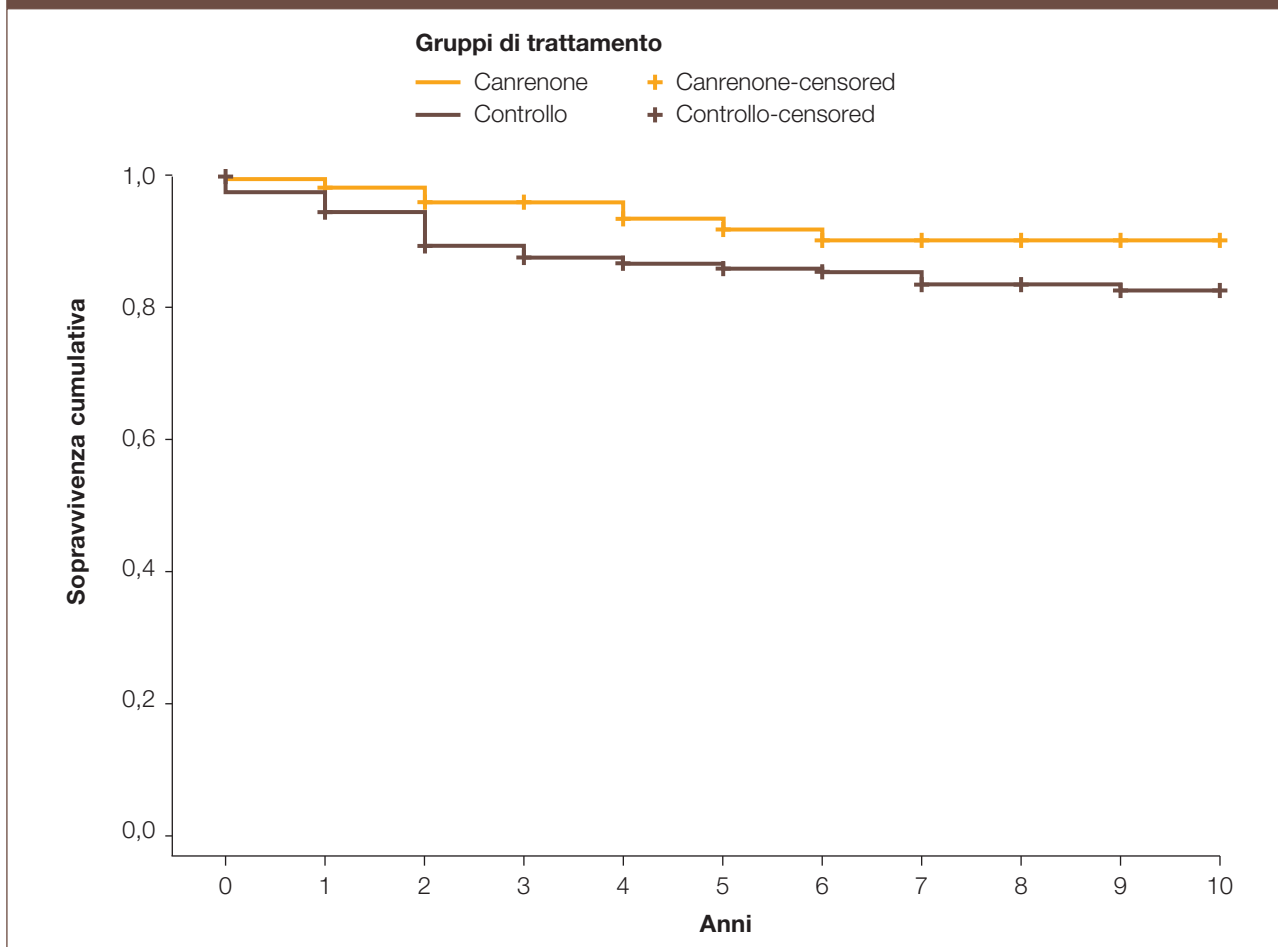
La forza di questo studio è stata la selezione di un numero sufficientemente grande di pazienti con insufficienza cardiaca con simile eziologia, caratterizzati da un elevato numero di comorbidità. I risultati sono stati in linea con quelli dello studio ESCAPE-IT,^[19] dove canrenone riduceva in modo significativo la pressione arteriosa sistolica e diastolica. L'assenza di episodi di ipotensione ortostatica registrata nello studio COFFEE-IT ha probabilmente inciso sulla sopravvivenza, ricordando che tale evento rappresenta un fattore prognostico negativo di sopravvivenza nei pazienti scompensati, come dimostrato parzialmente anche nello

studio SPRINT (*Systolic blood pressure intervention trial*).^[20]

La riduzione della fibrosi, dimostrata dai bassi valori di aldosterone nel gruppo canrenone, ha giustificato i dati molto interessanti dello studio sulla minore incidenza di aritmie semplici e complesse registrate nel gruppo canrenone rispetto al gruppo di controllo. L'azione



Figura 2. Curve di sopravvivenza nei due gruppi di pazienti, canrenone e controllo, dello studio COFFEE-IT (modificata da^[18])



Nessun trial clinico ha evidenziato simili risultati relativamente alla sopravvivenza.

antifibrotica e antinfiammatoria del canrenone ha probabilmente inciso sulla riduzione delle procedure di angioplastica coronarica (PTCA) nel gruppo canrenone. La riduzione della massa ventricolare, nel gruppo canrenone, è in linea con i dati dello studio AREA IN-CHF (*Antiremodeling effect of aldosterone receptors blockade with canrenone in mild chronic heart failure*).^[21] Le caratteristiche della popolazione dello studio COFFEE-IT sono molto simili a quelle dello studio TOPCAT.^[13] Le differen-

ze registrate nello studio COFFEE-IT, in termini di sopravvivenza, rispetto allo studio TOPCAT possono

Ribadiamo l'importanza e l'assoluta necessità di continuare la ricerca scientifica in questo campo per individuare e precisare i meccanismi fisiopatologici alla base dello scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata e gli specifici trattamenti in grado, se non di azzerare, almeno di ridurre considerevolmente la morbilità e la mortalità in questa complessa sindrome.

dipendere, da una parte, dalla lunga durata del *follow-up* e, dall'altra, dagli effetti emodinamici del farmaco in termini di riduzione dei valori pressori e degli indici di fibrosi sistemica. Pur con i limiti del disegno dello studio, questi risultati sono di notevole importanza tenendo presente il fatto che nessun trial clinico ha evidenziato simili risultati relativamente alla sopravvivenza.

Per concludere, ribadiamo l'importanza e l'assoluta necessità di continuare la ricerca scientifica in questo campo per individuare e precisare i meccanismi fisiopatologici dello scompenso cardiaco con funzione sistolica preservata e gli specifici trattamenti in grado, se non di azzerare, almeno di ridurre considerevolmente la morbilità e la mortalità in questa complessa sindrome.

Bibliografia

- Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017;14:591-602
- Yamamoto K, Masuyama T, Sakata Y, et al. Myocardial stiffness is determined by ventricular fibrosis, but not by compensatory or excessive hypertrophy in hypertensive heart. *Cardiovasc Res* 2002;55:76-82
- Braunwald E. *Malattie del cuore. Trattato di medicina cardiovascolare*, vol. 2. Piccin, 1998.
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9
- Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, et al. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1510-18
- Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, et al. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2349-56
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81
- Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45
- Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67
- Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;22:107-33
- Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013;309:781-91
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383-92
- Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014;7:104-115
- Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;124:2491-2501
- Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota. *Circulation* 2007;115:1982-90
- McMurray JJ, O'Connor C. Lessons from the TOPCAT trial. *N Engl J Med* 2014;370:1453-4
- Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail* 2014;2:97-112
- Derosa G, Maffioli P, Scelsi L. Canrenone on cardiovascular mortality in congestive heart failure: CanrenOne eFFects on cardiovascular mortality in patiEnts with congEstIve hearT failure: The COFFEE-IT study. *Pharmacol Res* 2019;141:46-52
- Derosa G, Maffioli P, D'Avino M, et al. Efficacy and safety of two dosages of canrenone as add-on therapy in hypertensive patients taking ace-inhibitors or angiotensin II receptor blockers and hydrochlorothiazide at maximum dosage in a randomized clinical trial: The ESCAPE-IT trial. *Cardiovasc Ther* 2017;1:47-54
- Rocco MV, Sink KM, Lovato LC, et al. SPRINT Research Group. Effects of intensive blood pressure treatment on acute kidney injury events in the systolic blood pressure intervention trial (SPRINT). *Am J Kidney Dis* 2018;71:352-361
- Bocanelli A, Mureddu GF, Cacciatore G, et al. AREA IN-CHF Investigators. Anti-remodelling effect of canrenone in patients with mild chronic heart failure (AREA IN-CHF study): final results. *Eur J Heart Fail* 2009;11:68-76

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LUVION 50 mg Compresse

LUVION 100 mg Capsule rigide

LUVION 200mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LUVION 50 mg Compresse

Una compressa contiene: Principio attivo: canrenone mg 50.

LUVION 100 mg Capsule rigide

Una capsula contiene: Principio attivo: canrenone mg 100.

LUVION 200mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flacone contiene: Principio attivo: canrenoato di potassio mg 200.

Eccipiente con effetti noti: lattosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse.

Capsule rigide.

Polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

LUVION 50 mg Compresse e LUVION 100 mg Capsule rigide

Iperaldosteronismo primario, stati edematosi da iperaldosteronismo secondario (scompenso cardiaco congestizio, cirrosi epatica in fase ascitica, sindrome nefrosica) ed ipertensione arteriosa essenziale laddove altre terapie non sono risultate sufficientemente efficaci o tollerate.

LUVION 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Il LUVION 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso trova indicazione in tutte quelle situazioni in cui sia necessaria la somministrazione per via endovenosa, in particolare è adatto all'uso in reparti di terapia intensiva e ospedalieri.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Adulti

LUVION 50 mg Compresse

LUVION 100 mg Capsule rigide

Per via orale, nella maggior parte dei casi sono sufficienti 50-200 mg al dì, ripartiti in una o più somministrazioni giornaliere. Nei casi più gravi o resistenti questa posologia può essere portata a 300 mg o più secondo prescrizione medica.

LUVION 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Per via endovenosa la posologia deve essere regolata dal medico curante in funzione delle condizioni del malato e della risposta alla terapia. In generale le dosi utili sono comprese tra 200 e 600 mg/die (1-3 flaconi) per via endovenosa. È consigliabile non superare il dosaggio giornaliero di 800 mg. L'iniezione va praticata lentamente o preferibilmente in perfusione con soluzione glucosata al 5% o soluzione fisiologica. In caso di iniezione diretta endovenosa è consigliabile non iniettare più di 2 flaconi per volta. Per eventuali trattamenti associati, a seconda delle indicazioni (diuretici, betabloccanti, ecc.) bisogna tener conto, nella scelta posologica, degli effetti additivi.

Agitare bene durante la preparazione e prima dell'uso.

4.3 Controindicazioni

Iperkaliemia o iponatremia gravi, insufficienza renale grave, ipersensibilità al principio attivo o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Poiché possono verificarsi nel corso del trattamento iperpotassiemia, iposodiemia, rialzi azotemici, stati di acidosi metabolica, è necessario controllare con frequenza i tassi ematici del sodio, del

potassio, del cloro e la riserva alcalina. In caso di intervento chirurgico, questi controlli devono essere praticati prima dell'intervento stesso. Il trattamento deve essere interrotto allorché la sodiemia risulti inferiore a 126 mEq/l e la potassiemia superiore a 5 mEq/l. Durante il trattamento deve evitarsi una dieta ricca di potassio.

In caso di trattamento concomitante con ACE inibitori si raccomanda un frequente controllo dei tassi ematici di potassio.

Luvion compresse e Luvion capsule rigide contengono lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Anche se molto raramente, con Luvion polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso, possono verificarsi disturbi locali (dolori in prossimità del punto di iniezione, parestesie) che possono essere completamente evitati mediante la somministrazione per fleboclisi.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

I farmaci antiipertensivi, specie se ganglioplegici, possono risultare potenziati dalla contemporanea somministrazione del prodotto, onde si rende necessario aggiustare il dosaggio.

4.6 Gravidanza ed allattamento

Nelle donne in stato di gravidanza, allattamento e nella primissima infanzia il prodotto va somministrato nei casi di riconosciuta ed elettiva indicazione, sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Il farmaco non altera la capacità di guidare né di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Molte delle reazioni avverse di seguito riportate sono reversibili e/o rispondono a una riduzione del dosaggio.

Le reazioni di seguito riportate sono indicate in ordine di frequenza decrescente di comparsa: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$); Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Disturbi del sistema nervoso centrale e periferico

Non comune: rialzi termici, tendenza all'atassia. Raro: sonnolenza.

Disturbi dell'apparato digerente

Raro: nausea, dolori addominali tipo crampi.

Disturbi della cute

Non comune: eruzioni cutanee su base allergica.

Disturbi del sistema riproduttivo

Non comune: ginecomastia, lievi effetti androgeni (irsutismo), disturbi transitori della libido, irregolarità mestruali.

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Le conseguenze più rischiose dell'iperdosaggio sono l'iponatremia e l'iperpotassiemia; la prima è caratterizzata da secchezza delle fauci, sete, sonnolenza. L'iperpotassiemia può verificarsi particolarmente nei pazienti con ridotta funzione renale o eccessiva assunzione di potassio, e può provocare disturbi del ritmo cardiaco pericolosi. L'iperpotassiemia può essere trattata prontamente mediante somministrazione endovenosa di glucosio (al 20-50%) ed insulina (da 0,25 a 0,5 unità per g di glucosio). Questa è una contromisura temporanea, da ripetere nei casi di necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci risparmiatori di potassio - Antagonisti dell'aldosterone.

LUVION 50 mg Compresse e LUVION 100 mg Capsule rigide: Codice ATC: C03DA03

LUVION 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: Codice ATC: C03DA02

Il canrenone è un composto di sintesi che corrisponde chimicamente al gamma-lattone dell'acido 17beta-idrossi-3-oxo-17alfa-pregna-4,6-diene-21-carbossilico. Differisce strutturalmente dallo spironolattone per l'assenza del gruppo tioacetilico in posizione 7 e la presenza di un doppio legame in posizione 6-7. Il canrenone, per l'analogia strutturale con l'aldosterone, agisce competitivamente con quest'ultimo spiazzandolo dai siti recettoriali (binding sites) che si trovano nella parte distale del tubulo renale e del dotto collettore, interessando quindi i meccanismi fini di regolazione del carattere dell'urina che proprio in questi tratti hanno sede. Il canrenone agisce quindi favorendo l'eliminazione di sodio e di acqua e limitando l'escrezione di potassio, per cui è indicato in tutti gli stati di iperaldosteronismo e ogni qual volta si desidera ottenere l'eliminazione urinaria di sodio senza concomitante deplezione di potassio. La rarità di comparsa di effetti sessuali secondari dopo la somministrazione di canrenone, risultante dagli studi clinici finora effettuati (interessante per eventuali trattamenti protratti), ha fatto supporre ad alcuni Autori che il canrenone non provochi la distruzione del citocromo P450 a livello testicolare, per cui verrebbe a mancare uno dei supposti meccanismi di esplicazione dell'attività antiandrogena dello spironolattone: l'inibizione della sintesi del testosterone. La deplezione di acqua e di sodio dopo somministrazione di canrenone è generalmente graduale. Si rileva che essa non è accompagnata da perdita di potassio, e anche dagli studi clinici finora effettuati non risulta accompagnata, in analogia con lo spironolattone, da aumento della glicemia, dell'uricemia e di lipidi plasmatici.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Le ricerche sulla distribuzione tissutale del canrenone hanno mostrato che le concentrazioni più elevate si trovano nel fegato e nel rene.

Metabolismo

Il canrenone si forma "in vivo" per idrolisi del gruppo acetil-mercaptanico dello spironolattone. I dati relativi alle esperienze di farmacocinetica nel cane e nell'uomo dimostrano come solo una parte dello spironolattone si trasforma in canrenone, prodotto di biotrasformazione sicuramente attivo. Una parte di spironolattone (circa il 20%) va incontro invece a processi di idrossilazione, solforazione, ecc., con formazione di metaboliti secondari.

Eliminazione

Il $t_{1/2}$ del canrenone si aggira sulle 18 ore. L'escrezione nelle 72 ore avviene in parte per via urinaria e in parte per via fecale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità dopo somministrazione singola e ripetuta

Studi di tossicità acuta e cronica, condotti su diverse specie di animali, mostrano una netta separazione tra dosaggi attivi farmacologicamente e quelli tossici. In particolare, la DL_{50} nel trattamento acuto per os è stata di mg 1370/Kg nel topo, di mg 1200/Kg nel ratto. Il trattamento prolungato non ha influito sul comportamento degli animali. Non sono state riscontrate modificazioni di rilievo nei valori ematologici fra i gruppi di controllo e i gruppi trattati con canrenone.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

LUVION 50 mg Compresse

Lattosio monoidrato, amido di mais, macrogol 4000, silice colloidale, magnesio stearato.

LUVION 100 mg Capsule rigide

Lattosio monoidrato, amido di mais, macrogol 4000, silice colloidale, magnesio stearato. Composizione della capsula: gelatina, titanio diossido, indigotina (E132), ferro ossido giallo (E172).

LUVION 200 mg/2 ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

Un flacone di polvere contiene: trometamol.

Una fiala di solvente contiene: acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

LUVION 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

LUVION 100 mg Capsule rigide, LUVION 50 mg Compresse: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

LUVION 50 mg Compresse: astuccio contenente due o quattro blister di alluminio/PVDC/PVC da 10 compresse ciascuno.

LUVION 100 mg Capsule rigide: astuccio contenente uno o due blister di alluminio/Polietilene da 10 capsule ciascuno.

LUVION 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso: astuccio contenente 6 flaconi da 200 mg di polvere + 6 fiale solvente da 2 ml.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna particolare istruzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NEOPHARMED GENTILI S.p.A. Via San Giuseppe Cottolengo, 15 – 20143 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LUVION 50 mg Compresse - 20 compresse: A.I.C. N° 024273082*

LUVION 50 mg Compresse - 40 compresse: A.I.C. N° 024273094

LUVION 100 mg Capsule rigide - 10 capsule: A.I.C. N° 024273043*

LUVION 100 mg Capsule rigide - 20 capsule: A.I.C. N° 024273056

LUVION 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso, 6 flaconi di polvere da 200 mg + 6 fiale solvente da 2 ml: A.I.C. N° 024273070

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

Prima autorizzazione:

LUVION 50 mg Compresse - 20 compresse: 4/04/2003*

LUVION 50 mg Compresse - 40 compresse: 4/04/2003

LUVION 100 mg Capsule rigide - 10 capsule: 24/08/1982*

LUVION 100 mg Capsule rigide - 20 capsule: 24/08/1982

LUVION 200 mg/2 ml, polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso, 6 flaconi di polvere da 200 mg + 6 fiale solvente da 2 ml: 6/12/2000

Rinnovo: 1/06/2010

* Non in commercio

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

31 Gennaio 2019

LUVION 50 mg Compresse

40 compresse – Prezzo al pubblico € 7,42* – Classe A

LUVION 100 mg Capsule rigide

20 capsule – Prezzo al pubblico € 7,29* – Classe A

Medicinale soggetto a prescrizione medica (RR)

LUVION 200mg/2ml polvere e solvente per soluzione iniettabile per uso endovenoso

6 flaconi + 6 fiale – Prezzo al pubblico € 8,73* – Classe H

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP)

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

D.Lgs 219/2006, Art. 119, comma 3

