



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XIII - N. 4, Dicembre 2021

ISSN 2039-8360

01 COME DECIFRARE LA TORRE DI BABELE

QUANDO LA SOLA DIETA NON BASTA:
UNA SOLUZIONE EFFICACE E SICURA PER
MIGLIORARE I VALORI DI PRESSIONE
ARTERIOSA IN OTTO SETTIMANE

02

03

AUTOMISURAZIONE DOMICILIARE
DELLA PRESSIONE ARTERIOSA:
UNA OPPORTUNITÀ PER LO SCREENING
DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE
NELL'ANZIANO?

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE
NELL'ANZIANO: QUANDO L'ADERENZA...
FA LA DIFFERENZA

04

05

WHERE ASA... THERE STATIN?
Associare sempre una statina per amplificare
la protezione cardiovascolare di aspirina?

Come decifrare la torre di Babele <i>Claudio Borghi</i>	4
Quando la sola dieta non basta: una soluzione efficace e sicura per migliorare i valori di pressione arteriosa in otto settimane <i>Arrigo F.G. Cicero, Claudio Borghi</i>	6
Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: una opportunità per lo screening della fibrillazione atriale nell'anziano? <i>Giorgia Cecchini, Agostino Viridis</i>	13
Prevenzione cardiovascolare nell'anziano: quando l'aderenza... fa la differenza <i>Lorenzo Ghiadoni, Giorgia Cecchini, Giovambattista Desideri</i>	20
Where ASA... there statin? Associare sempre una statina per amplificare la protezione cardiovascolare di aspirina? <i>Arrigo Cicero, Giorgia Cecchini, Renata Petroni, Giovambattista Desideri</i>	25

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore Eugenio Roberto Cosentino
Redazione scientifica MEDIABOUT S.r.l.
Segreteria di redazione MEDIABOUT S.r.l.
Impaginazione MEDIABOUT S.r.l.
Stampa Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2021 MEDIABOUT S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Come decifrare la torre di Babele

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

Il trattamento delle malattie cardiovascolari è largamente condizionato dalle evidenze che sono emerse dagli studi clinici controllati e dalla loro applicazione alla pratica clinica. Nella grande maggioranza dei casi tali evidenze sono frutto di studi basati su disegni sperimentali controllati che sono in grado di selezionare tipologie ben delineate di pazienti che sono raramente si assomigliano ai pazienti che sono oggetto della pratica clinica giornaliera. In particolare il controllo delle modalità di somministrazione, l'aggiustamento programmato delle dosi, la ricognizione costante della terapia concomitante ed il rilievo precoce di eventi avversi rendono la realtà dei trial solo parzialmente applicabile alla pratica clinica. Inoltre, la grande maggioranza delle evidenze derivate da studi clinici è frutto di politiche di "stratificazione" della terapia conseguenza delle politiche di aggiunta progressiva di nuove soluzioni rispetto ai trattamenti consolidati e questo incrementa il numero di farmaci da impiegare per ogni singola patologia e rappresenta la base per una moltiplicazione esponenziale del numero di farmaci che dovrebbero essere somministrati in presenza di poli-patologia. Infatti ogni singolo componente del quadro poli-patologico comporta a sua volta un processo dedicato di stratificazione della terapia rendendo molto difficile il controllo di questo impianto babelico della terapia ed incrementando la probabilità di uso scorretto dei farmaci, di modifiche arbitrarie delle dosi, di potenziali interazioni farmacologiche e di riduzione grossolana e imprevedibile della aderenza alla terapia con il risultato finale di una considerevole deflessione del risultato della terapia rispetto alle attese. Questa tendenza apparentemente inarrestabile porterebbe ad una pseudo-paralisi o un sottoutilizzo delle opzioni terapeutiche in una epoca nella quale la complessità clinica e le sue implicazioni richiederebbero invece uno schema ordinato di intervento che permetta di tenere in equilibrio un fragile castello di carte nel quale ogni mossa dovrebbe essere ponderata e potrebbe rivelarsi disastrosa. La analisi dei sotto-

gruppi degli studi clinici potrebbe aiutare a risolvere una parte di questo puzzle così complesso identificando popolazioni prioritarie ed altre nelle quali la probabilità di successo risulta meno evidente. Tuttavia, queste informazioni aggiuntive rappresentano solo un modesto ausilio a scelte terapeutiche spesso difficili e vissute spesso come logiche e lineari in ragione di una visione specialistica della applicazione delle evidenze che colloca le scelte preferenziali spesso senza tenere conto dell'impatto delle co-morbidità.

Oggi, alcuni studi recenti nell'ambito soprattutto dello scompenso cardiaco sembrano aprire uno spiraglio ad una soluzione di questo importante quanto spesso ignorato problema clinico. In particolare, gli studi che hanno coinvolto sacubitril-valsartan e gli inibitori di SGLT2 (dapagliflozin e empagliflozin) hanno proposto due concetti essenziali per una semplificazione razionale della terapia. Gli studi PARADIGM-HF e PARAGON-HF (in particolare il primo) hanno proposto una collocazione di sacubitril-valsartan in alternativa a trattamenti codificati, rispettivamente enalapril e valsartan, proponendo soluzioni cui consegue una scelta alternativa e non la classica soluzione di "add-on" rispetto allo status quo raccomandato. Tutto ciò determina che la entrata in gioco di un farmaco efficace coincida con la uscita per sostituzione di uno che si è rivelato meno efficace in una logica di alternanza che è tipica dello sport e che porta a mantenere inalterato il numero di giocatori contemporaneamente in campo. Per contro gli studi di intervento con SGLT2-inibitori nei pazienti con scompenso cardiaco (diabetici o non diabetici) hanno fatto emergere una nuova realtà con grandi potenzialità applicative, ossia la logica di overlapping nel meccanismo di beneficio clinico o di amplificazione dell'impatto di dosi considerate di efficacia subclinica. Ancora una volta la analisi di sottogruppi dello studio DAPA-HF, che è fortemente dedicata ad indagare gli effetti della somministrazione combinata di dapagliflozin con altri farmaci raccomandati nel paziente con scompenso

cardiaco, ha dimostrato come il beneficio clinico identificato dall'obiettivo primario sia pressochè sovrapponibili nei pazienti che assumono una dose di beta-bloccanti o ace-inibitori maggiore o minore/uguale al 50% di quella raccomandata. Tutto ciò suggerisce che l'impiego di questa classe di farmaci potrebbe rappresentare una soluzione in grado estendersi ad includere una parte rilevante del beneficio di altre classi di farmaci e questo potrebbe essere dovuto alla capacità di SGLT2i di vicariare parte del meccanismo d'azione di altre classi di farmaci (es attraverso controllo volume circolante o funzione macula densa e quindi attivazione riflessa RAAS) oppure, più probabilmente, suggerire la possibilità di una amplificazione funzionale del beneficio di dosi più ridotte di altre classi di

farmaci che appare una ipotesi di grande interesse nel progetto di "disboscamento" della complessità terapeutica senza perdere efficacia clinica.

Questi elementi rappresentano solo le evidenze più superficiali di un mondo di possibile revisione dei concetti che sottendono all'uso razionale della polifarmacoterapia e dimostrano come il crepuscolo della logica di add-on treatment sia iniziato a favore di una valutazione più attenta della enormi aree di sovrapposizione e interazione tra meccanismi farmacologici, intesi in senso costruttivo e non di sicurezza di impiego e, forse, nel giro di qualche anno saremo in grado anche di fornire una lettura intellegibile di questa che, ogni giorno di più, sembra una Babele indecifrabile.

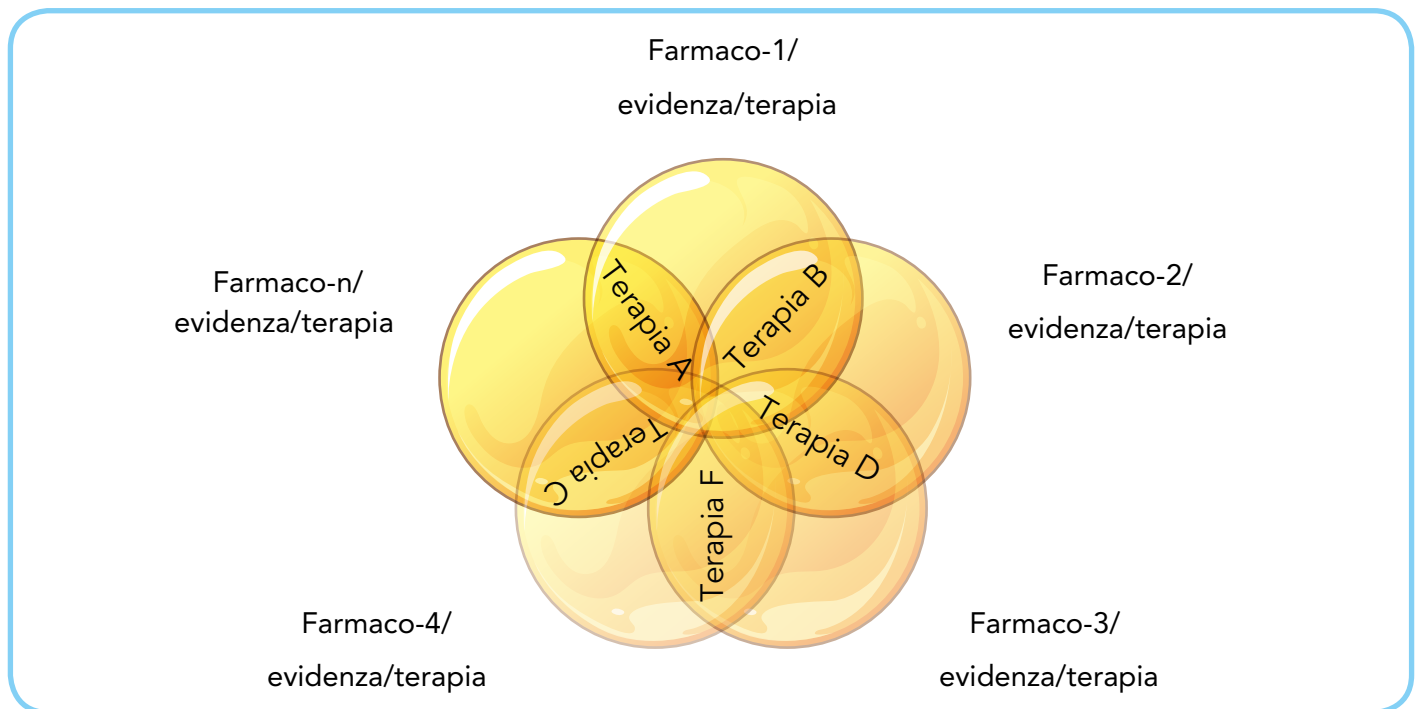


Figura 1

Quando la sola dieta non basta: una soluzione efficace e sicura per migliorare i valori di pressione arteriosa in otto settimane

Arrigo F.G. Cicero¹, Claudio Borghi²

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

² Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

In pazienti con "pressione normale-alta" interventi con approcci dietetici e terapeutici sono necessari allo scopo di minimizzare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, caratterizzate da alti livelli di morbilità e mortalità.

Nella definizione delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) (1) e della Società Europea dell'Iperensione (ESH), la "pressione Normale-Alta" o "preipertensione" è caratterizzata da valori di pressione arteriosa sistolica compresi fra 130 e 139 mmHg e/o di pressione arteriosa diastolica compresi fra 85 e 89 mmHg. Le linee guida statunitensi hanno identificato nella "pre-ipertensione" (3) o "pressione normale-alta" un fattore di rischio importante per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, di danno d'organo e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine, specie nei soggetti più giovani. Considerando che la "preipertensione" ha un'incidenza del 25-50% nella popolazione adulta mondiale (2), interventi di rieducazione dietetica e sanitaria e strategie terapeutiche di prevenzione sono necessarie allo scopo di minimizzare il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, caratterizzate da alti livelli di morbilità e mortalità. Dati suggeriscono che il rischio relativo di incidenza di ipertensione diminuisce di circa il 20% con un intervento intensivo sullo stile di

vita e del 34-66% con i singoli farmaci antipertensivi (2). In relazione agli interventi sullo stile di vita, le linee guida del 2013 con implementazione nel 2018 (4,5) delle società europee ESH/ESC definiscono come raccomandazioni di classe I e livello di evidenza A per la gestione della pressione normale-alta i seguenti cambiamenti:

- 1) Ridurre l'assunzione del sale a 5-6 g/die.
- 2) Ridurre l'assunzione di alcool: non più di 20-30 g di alcool/die per gli uomini e 10-20 g di alcool/die per le donne.
- 3) Aumentare il consumo di verdura, frutta e prodotti lattiero-caseari a basso contenuto di grassi.
- 4) Ottimizzare il peso corporeo portando l'indice di massa corporea a 25 kg/m² e la circonferenza vita <102 cm per gli uomini e <88 cm per le donne.
- 5) Aumentare l'esercizio regolare (ad es. almeno 30 minuti di esercizio dinamico di intensità moderata 5-7 giorni alla settimana).
- 6) smettere di fumare

Tra le varie raccomandazioni proposte, rilevante è il

cambiamento della dieta visto che ha un impatto significativo nella riduzione significativa del rischio cardiovascolare. Infatti, vari modelli dietetici proposti, come la dieta mediterranea, sono associati a una minore incidenza di sviluppo delle malattie cardiovascolari, nonostante ciò, la prescrizione di diete ipocaloriche e controllate provoca risultati non immediati in quanto l'efficacia varia molto da individuo a individuo, soprattutto in base all'aderenza e alla costanza nel lungo termine alla dieta (6,7).

Nutraceutici utili nel controllo della pressione arteriosa

In questo contesto l'approccio nutraceutico rappresenta una risorsa essenziale per la pratica clinica, come ribadito dall'ESH che ha pubblicato nel 2020 un position paper (8) sull'argomento evidenziando che componenti dietetici e prodotti naturali hanno dato prove cliniche di efficacia nell'abbassare significativamente la pressione sanguigna accanto ad un buon profilo di sicurezza nell'uso a breve e lungo termine. Tra gli alimenti, il succo di barbabietola riporta le migliori evidenze cliniche dell'effetto antipertensivo. Tra i nutrienti, gli integratori di magnesio, potassio e vitamina C potrebbero migliorare la pressione sanguigna. Di particolare interesse, una meta analisi di studi clinici randomizzati controllati con placebo che ha evidenziato che i nutraceutici possono indurre una riduzione di pressione sistolica di 2-8 mmHg e pressione diastolica di 2-5 mmHG (9).

L'efficacia della comprovata da evidenze cliniche

Fra gli alimenti ad azione antipertensiva grande attenzione è rivolta alle fonti naturali di nitrati (NO₃⁻) quali precursori del monossido di azoto (NO), essenziale modulatore nell'azione vasodilatatoria e quindi nella modulazione della pressione arteriosa (10-12). Fra le sostanze più concentrate in nitrati inorganici vi è la barbabietola rossa, il cui consumo, già in acuto, è associato a significativa riduzione dei livelli di pressione arteriosa in soggetti normotesi o affetti da ipertensione di primo grado (13). Una meta-analisi di tredici studi clinici controllati contro placebo che hanno coinvolto 325 partecipanti rivela che la supplementazione di barbabietola rossa è associata ad una riduzione significativa di pressione arteriosa sistolica (-4.1 mmHg, 95%CI -6.1 a -2.2, P<0.001) e diastolica (-2.0 mmHg, 95%CI -3.0 a -0.9, P<0.001) (14). Inoltre, una metanalisi di nove studi clinici dimostra che la barbabietola rossa migliora significativamente la funzionalità endoteliale (15),

Evidenze cliniche dimostrano che l'approccio nutraceutico rappresenta una risorsa essenziale nella pratica clinica per il controllo dei valori di pressione arteriosa e per la prevenzione dello sviluppo di ipertensione e malattie cardiovascolari associate.

strettamente correlata al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari (16).

Come evidenziato nel position paper dell'ESH, il magnesio è uno dei minerali che influenza maggiormente la pressione arteriosa. Studi preclinici suggeriscono che il magnesio influenzi la regolazione della pressione arteriosa stimolando direttamente la sintesi di prostaciclina ed ossido nitrico, modulando la vasodilatazione, riducendo il tono e la reattività vascolare (17), e prevenendo il danno vascolare tramite effetti antiossidanti ed antinfiammatori. Una metanalisi di 34 studi clinici suggerisce che una supplementazione di magnesio con dose media di 368mg/die e per una durata media di 3 mesi comporta una riduzione significativa sia della pressione arteriosa sistolica (2 mmHg, P <0.05) che diastolica (1,78 mmHg, P <0.05) (18).

Tra le vitamine, degno di nota in primis è la vitamina C o acido L-ascorbico avendo un'azione riconosciuta a livello della salute cardiovascolare grazie al suo effetto benefico sulla funzionalità endoteliale. Infatti, una metanalisi di 44 trials clinici evidenzia che la supplementazione con vitamina C migliora la funzionalità endoteliale approssimativamente del 50% soprattutto nei soggetti sani (SMD: 0.50, 95% CI: 0.34, 0.66, P < 0.001), nei diabetici (SMD: 0.52, 95% CI: 0.21, 0.82, P < 0.001) e nei pazienti affetti da scompenso cardiaco (SMD: 0.48, 95% CI: 0.08, 0.88, P < 0.02) (19). Relativamente al mondo delle vitamine anche la tiamina contribuisce al normale funzionamento del cuore, come riferito dal panel di esperti scientifici dell'EFSA (20).

La carenza di tiamina può causare il beriberi, una malattia che colpisce il sistema neurologico e quello cardiovascolare, con sintomi quali estremo affaticamento, amnesia, scarsa coordinazione e perdita di peso. Invece, tra le vitamine liposolubili, rilevante e di particolare interesse è la vitamina D. Dati (21) suggeriscono che la carenza di vitamina D sia un fattore di rischio per infarti, insufficienza cardiaca congestizia, ictus e condizioni associate a malattie cardiovascolari, come ipertensione e diabete. Analisi di NHANES III 1988-1994

di 12,644 partecipanti mostra un'associazione inversa tra i livelli di vitamina D e livelli pressori (22). I meccanismi tramite i quali la vitamina D agirebbe su pressione arteriosa, danno d'organo e rischio di malattia cardiovascolare sono oggetto di studio tutt'oggi (23) ma probabili meccanismi correlati tra la carenza di vitamina D e il rischio di malattie cardiovascolari è riassunto nella figura sotto (Figura 1).

Come dimostrato sopra, numerose evidenze cliniche mostrano che l'uso dei nutraceutici riveste grande importanza per la gestione dei casi con pressione normale-alta sia come strumento preventivo che per rallentare la progressione a ipertensione conclamata e ridurre il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari con elevato rischio di mortalità. Grazie alle loro attività cardioprotettiva, vasoprotettiva e antipertensiva, rivestono un ruolo primario nella prevenzione della malattie cardiovascolari, fornendo un ottimo strumento a livello salutistico ma anche economico, in quanto

È una formulazione brevettata, efficace e sicura, a base di estratto di barbietola, vitamine e minerali con evidenze cliniche nella riduzione dei livelli di pressione arteriosa già dopo otto settimane di trattamento.

la prevenzione è prerequisito sanitario essenziale ma anche un importante strumento per la riduzione della spesa pubblica sanitaria.

Un esempio di nutraceutico, efficace nella prevenzione dell'ipertensione e nel controllo e trattamento della pressione medio alta è una formulazione brevettata composta da estratto secco di barbabietola (500 mg), vitamina C (400 mg), magnesio ossido (300 mg), vitamina B1 (25 mg) e vitamina D (25 mcg). In particolare, l'associazione di magnesio e vitamina C è coperta da domanda brevettuale, in quanto permette una maggiore biodisponibilità del magnesio sottoforma di ma-

Effetti della carenza di vitamina D sul rischio di sviluppare ipertensione arteriosa, danno d'organo e malattie cardiovascolari

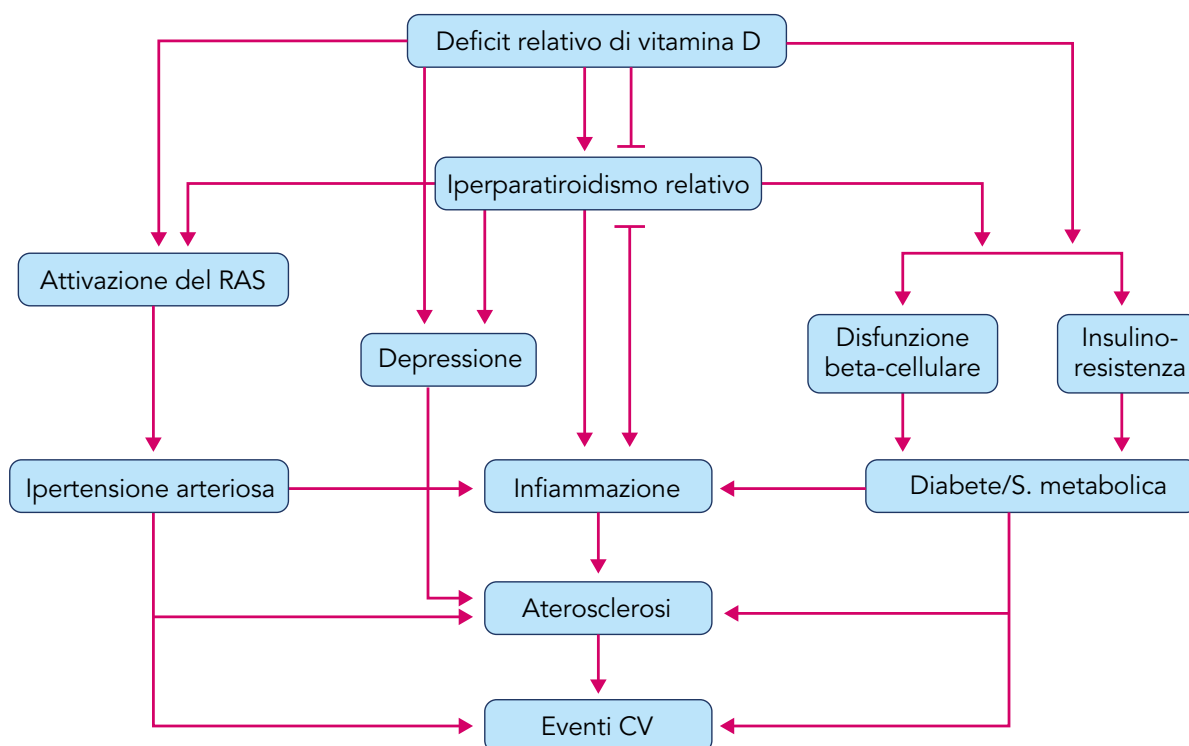


Figura 1

Meccanismi d'azione dei singoli ingredienti di Cosmony che interagiscono nel supportarne l'effetto in termini di modulazione dei livelli di pressione arteriosa

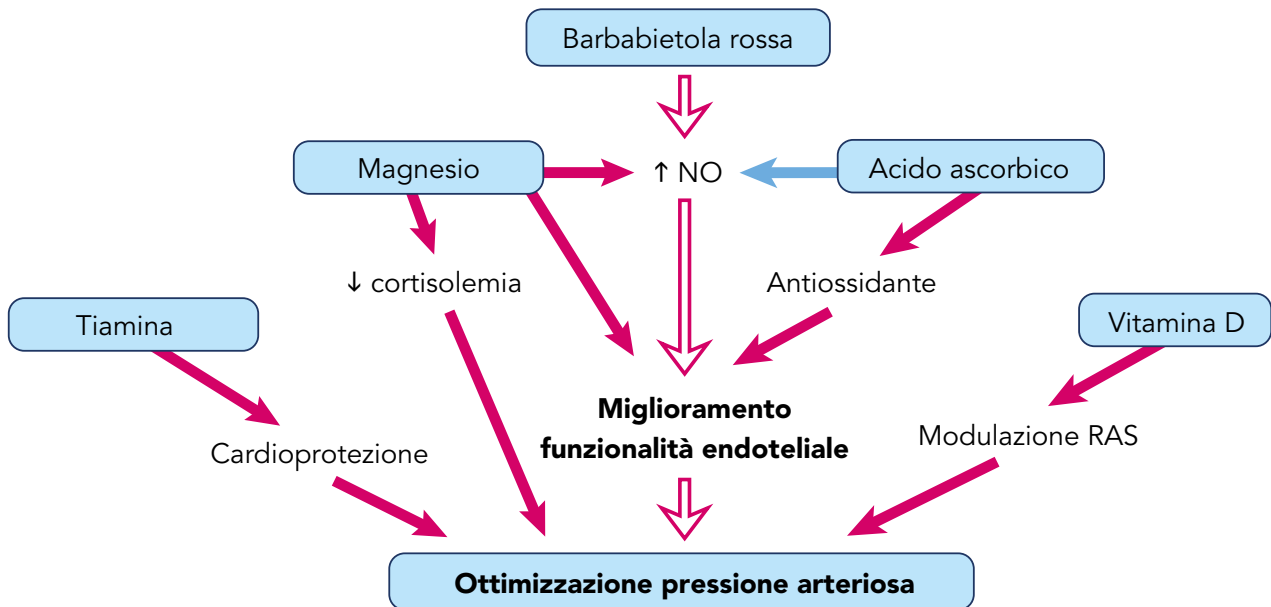


Figura 2

gneseo ascorbato. I meccanismi di azione implicati nel risultante effetto benefico sul controllo dei valori della pressione arteriosa sono riassunti nella figura 2.

L'efficacia della formulazione sovracitata è stata confermata da uno studio clinico randomizzato in doppio cieco verso placebo condotto presso il Dipartimento di Scienze Biomediche dell'Alma Mater Studiorum Università di Bologna (24).

Lo scopo dello studio era una valutazione di efficacia sul breve e medio termine sui valori pressori di 36 pazienti a pre-ipertesi e ipertesi di primo grado, non trattati farmacologicamente, con un rischio cardiovascolare moderato stimato, secondo l'algoritmo SCORE.

I pazienti sono stati quindi sottoposti ad un periodo di run-in intensificando l'attività fisica al basale ed impostando una dieta mediterranea isocalorica a basso tenore di sodio, come da linee guida per poi iniziare il trattamento per 16 settimane dopo opportuna randomizzazione.

I risultati dimostrano che dopo 8 settimane, la riduzione della pressione arteriosa sistolica mattutina è risultata significativamente maggiore nel gruppo trattato con il

nutraceutico rispetto al gruppo con placebo (Figura 3A). La pressione arteriosa sistolica serale e diastolica mattutina sono migliorate solo nel gruppo trattato con il nutraceutico, significativamente sia rispetto al basale che al gruppo in placebo (Figura 3). Infine la pressione arteriosa diastolica serale è migliorata nel gruppo trattato rispetto al basale (ma non rispetto al placebo). Dopo 16 settimane, la riduzione registrata di pressione arteriosa sistolica mattutina è di -3 (95%CI -4.1 to -0.2) mmHg, pressione arteriosa diastolica mattutina di -5 (95%CI -7.1 to -1.8) mmHg, e pressione arteriosa sistolica serale di -2 (95%CI -3.1 to -0.2) mmHg rispetto al placebo (Tabella 1).

La riduzione pressoria osservata, mantenuta nel tempo, può contribuire al rallentamento dell'invecchiamento vascolare come testimoniato dalla riduzione del rischio cardiovascolare [-0.6 (95% CI -1.1 to -0.1), p<0.05] (Tabella 1).

La tabella 1 riporta le differenze tra i gruppi. Nel gruppo placebo, c'è stata una piccola ma significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica mattutina rispetto al basale (p < 0,05). Il gruppo trattato ha mo-

Efficacia di Cosmony sulla pressione arteriosa domiciliare mattutina e serale rispetto a valori basali e placebo

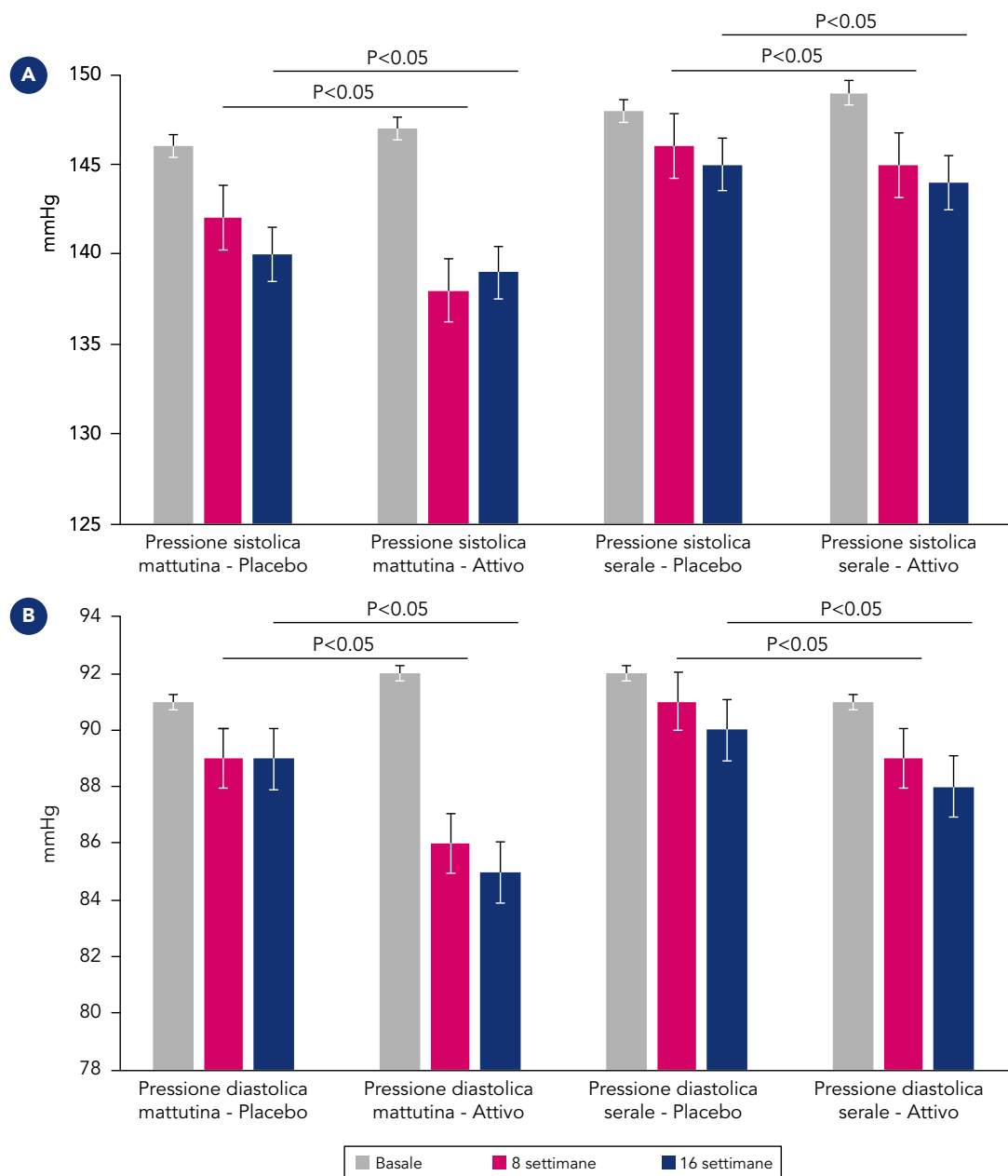


Figura 3

strato una significativa riduzione di tutti i parametri di pressione mattutina e della sola pressione arteriosa sistolica serale, sia verso il basale ($p < 0.05$) che verso il gruppo trattato con placebo ($p < 0.05$).

Conclusion

La pressione normale-alta è un fattore di rischio importante per lo sviluppo di ipertensione arteriosa e malattie cardiovascolari.

Confronto tra gruppi di modificazioni significative dei parametri emodinamici e del rischio cardiovascolare stimato

	Δ 8 settimane	Δ 16 settimane
SBP mattutino (mmHg)	- 2 (IC 95% - da 2,7 a - 0,4)	- 3 (IC 95% - da 4,1 a - 0,2)
DBP mattutino (mmHg)	- 4 (IC 95% - da 5,8 a - 1,9)	- 5 (IC 95% - da 7,1 a - 1,8)
Sera SBP (mmHg)	- 2 (IC 95% - da 3,2 a - 0,3)	- 2 (IC 95% - da 3,1 a - 0,2)
Rischio CV stimato (%)	- 0,7 (IC 95% - da 1,2 a - 0,1)	- 0,6 (IC 95% - da 1,1 a - 0,1)

CV cardiovascular, DBP diastolic blood pressure, SBP systolic blood pressure

Tabella 1

La letteratura scientifica dimostra come alcuni nutraceutici siano in grado di ridurre i livelli di pressione arteriosa, specie in soggetti non complicati. Degno di attenzione è un nutraceutico combinato a base di barbabietola rossa, acido ascorbico, magnesio, tiamina e vitamina D, con evidenze cliniche di efficacia nella riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica in soggetti affetti da pressione normale-alta ed ipertesi di primo grado.

Bibliografia

- Bolbrinker J, Zaidi Touis L, Gohlke H, Weisser B, Kreutz R. European guidelines on lifestyle changes for management of hypertension: Awareness and implementation of recommendations among German and European physicians. *Herz.* 2018;43(4):352-358. doi:10.1007/s00059-017-4575-0
- Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12(5):289-300. doi:10.1038/nrcardio.2015.17
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2003;42(6):1206-1252. doi:10.1161/01.HYP.0000107251.49515.c2
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207-274. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.05.037
- Bolbrinker J, Zaidi Touis L, Gohlke H, Weisser B, Kreutz R. European guidelines on lifestyle changes for management of hypertension. *Herz.* 2018;43(4):352-358. doi:10.1007/s00059-017-4575-0
- Strilchuk L, Cincione RI, Fogacci F, Cicero AFG. Dietary interventions in blood pressure lowering: current evidence in 2020. *Kardiol Pol.* 2020;78(7-8):659-666. doi:10.33963/KP.15468
- Bakaloudi DR, Chrysoula L, Kotzakioulafi E, Theodoridis X, Chourdakis M. Impact of the Level of Adherence to Mediterranean Diet on the Parameters of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Nutrients.* 2021;13(5):1514. doi:10.3390/nu13051514
- Borghi C, Tsioufis K, Agabiti-Rosei E, et al. Nutraceuticals and blood pressure control: a European Society of Hypertension position document. *J Hypertens.* 2020;38(5):799-812. doi:10.1097/HJH.0000000000002353
- Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AFG. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med.* 2015;47(6):447-456. doi:10.3109/07853890.2015.1078905
- Kruzliak P, Kovacova G, Pechanova O. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of angiogenesis-inhibitor-induced hypertension. *Angiogenesis.* 2013;16(2):289-295. doi:10.1007/s10456-012-9327-4
- Mendes-Junior L, Guimarães D, Gadelha D, et al. The new nitric oxide donor cyclohexane nitrate induces vasorelaxation, hypotension, and antihypertensive effects via NO/cGMP/PKG pathway. *Front Physiol.* 2015;6:243. doi:10.3389/fphys.2015.00243
- Andrews MC, Schyvens CG, Zhang Y, McKenzie KUS, Whitworth JA. Nitric oxide donation lowers blood pressure in adrenocorticotrophic hormone-induced hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens N Y N* 1993. 2004;26(6):499-509. doi:10.1081/ceh-200031824
- Stanaway L, Rutherford-Markwick K, Page R, et al. Acute Supplementation with Nitrate-Rich Beetroot Juice Causes a Greater Increase in Plasma Nitrite and Reduction in Blood Pressure of Older Compared to Younger Adults. *Nutrients.* 2019;11(7):E1683. doi:10.3390/nu11071683

14. Ashor AW, Lara J, Siervo M. Medium-term effects of dietary nitrate supplementation on systolic and diastolic blood pressure in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(7):1353-1359. doi:10.1097/HJH.0000000000001305
15. Lara J, Ashor AW, Oggioni C, Ahluwalia A, Mathers JC, Siervo M. Effects of inorganic nitrate and beetroot supplementation on endothelial function: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2016;55(2):451-459. doi:10.1007/s00394-015-0872-7
16. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2013;168(1):344-351. doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.047
17. Satake K, Lee JD, Shimizu H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res*. 2004;17(1):20-27.
18. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 2016;68(2):324-333. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07664
19. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014;235(1):9-20. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2014.04.004
20. Scientific Opinion on substantiation of health claims related to thiamine and energy-yielding metabolism (ID 21, 24, 28), cardiac function (ID 20), function of the nervous system (ID 22, 27), maintenance of bone (ID 25), maintenance of teeth (ID 25), maintenance of hair (ID 25), maintenance of.... Accessed December 17, 2021. <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1222>
21. Kheiri B, Abdalla A, Osman M, Ahmed S, Hassan M, Bachuwa G. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular diseases: a narrative review. *Clin Hypertens*. 2018;24:9. doi:10.1186/s40885-018-0094-4
22. Scragg R, Sowers M, Bell C. Serum 25-hydroxyvitamin D, ethnicity, and blood pressure in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):713-719. doi:10.1016/j.amjhyper.2007.01.017
23. Judd SE, Tangpricha V. Vitamin D Deficiency and Risk for Cardiovascular Disease. *Am J Med Sci*. 2009;338(1):40-44. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181aeee91
24. Cicero AFG, Colletti A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Is it Possible to Significantly Modify Blood Pressure with a Combined Nutraceutical on Top of a Healthy Diet? The Results of a Pilot Clinical Trial. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2018;25(4):401-405. doi:10.1007/s40292-018-0289-5

Automisurazione domiciliare della pressione arteriosa: una opportunità per lo screening della fibrillazione atriale nell'anziano?

Giorgia Cecchini¹, Agostino Viridis²

¹ Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

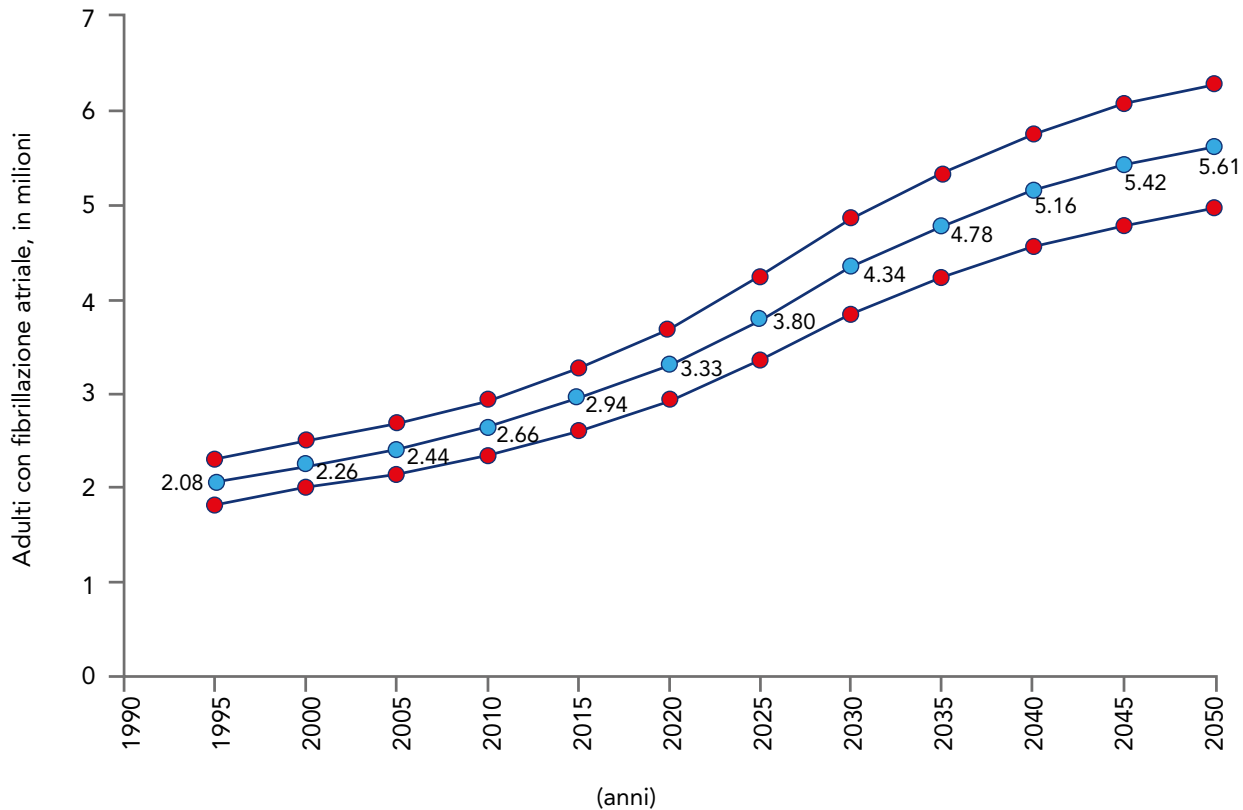
² Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Pisa

In futuro il numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale è destinato a raddoppiarsi a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali, e quindi dell'espansione di quelle fasce di età dove la fibrillazione atriale è più frequente

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta di più ampio riscontro nella pratica clinica. Nei prossimi decenni il numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale è destinato a raddoppiarsi a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali, con conseguente all'espansione di quelle fasce di età dove la fibrillazione atriale è più frequente (Figura 1) (1). La frequenza di questa aritmia, infatti, oscilla tra 1% e 2% nella popolazione generale ma la sua prevalenza cresce da meno dello 0.5% nei soggetti con meno di 50 anni al 3-4% nei soggetti tra 60 e 70 anni fino a raggiungere tra gli ultraottantenni una frequenza stimata nelle diverse casistiche tra il 5% ed il 15% (2-6). L'impatto clinico della fibrillazione atriale è particolarmente rilevante nell'anziano. Il rischio di ictus ischemico nella popolazione con fibrillazione atriale, infatti, è 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale con una diretta responsabilità di questa aritmia su circa il 20% di tutti gli eventi ischemici cerebrali sintomatici, percentuale che nei pazienti anziani ultraottantenni sale al 25-30% (7,8). La particolare suscettibilità dell'anziano a

sviluppare fibrillazione atriale è in parte da ricondurre ai fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico a carico dell'atrio sinistro legati anche alle modificazioni fisiologiche o "parafisiologiche" del miocardio atriale dovute alla senescenza stessa. Infatti, dal punto di vista anatomico, nel paziente anziano si osserva una progressiva e costante deposizione di tessuto amiloide in atrio, con conseguente perdita di elasticità e contrattilità del miocardio e dilatazione della cavità cardiaca (9). Dal punto di vista elettrico, invece, si verifica un diffuso rallentamento nella conduzione del potenziale elettrico e un aumento dei periodi refrattari dell'atrio associato ad una riduzione della frequenza di scarica del nodo del seno (10). Questi fenomeni involutivi, ovviamente, non sono sempre sufficienti ad innescare una fibrillazione atriale che, se così fosse, dovrebbe interessare tutti gli anziani. Invero, le succitate modificazioni del miocardio rappresentano per lo più condizioni predisponenti che vengono amplificate nelle loro potenzialità aritmogeniche dalla cronica esposizione nel corso della vita ai diversi fattori di rischio cardiovascolare quali l'ipertensione

**Numero di soggetti adulti con fibrillazione atriale previsto tra il 1995 e il 2050 negli USA
(dati provenienti dallo studio ATRIA)**



modificata da Ref. 4

Figura 1

arteriosa o il diabete mellito. L'ipertensione, in particolare, aumenta considerevolmente il rischio di fibrillazione atriale sia negli uomini che nelle donne (2-6). Invero, la fibrillazione atriale rappresenta una sorta di mini-epidemia nell'ambito dell'ampia popolazione degli anziani ipertesi. Peraltro, l'ictus ischemico dovuto alla fibrillazione atriale è spesso devastante negli anziani ipertesi con un enorme impatto prognostico sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam* e ricadute socio-economiche di vaste proporzioni (2-6). Non sorprende, quindi, che le linee guida raccomandino lo screening sistematico della fibrillazione atriale nelle popolazioni a rischio più elevato quali, appunto, gli anziani ipertesi (5,11). Lo screening opportunistico della fibrillazione atriale attraverso la palpazione del polso rappresenta l'approccio più seguito (12), ma la sua accuratezza diagnostica è piuttosto modesta, con una sensibilità dell'87% ed una specificità dell'81% (13). Invero, la fibrillazione atriale ha spesso carattere parossistico e, conseguentemente,

può sfuggire alla singola rilevazione. Non di rado l'ictus embolico rappresenta l'evento con cui viene diagnosticata una fibrillazione atriale fino ad allora misconosciuta in ragione della sua sintomatologia modesta, se non del tutto assente. Per questo motivo le linee guida supportano l'uso di tecniche di monitoraggio per lo screening della fibrillazione atriale negli anziani ipertesi (5,11,14).

Individuazione della fibrillazione attraverso la misurazione domiciliare della pressione arteriosa

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta attualmente uno dei pilastri su cui poggia la gestione dell'ipertensione arteriosa (15,16). La misurazione domiciliare della pressione arteriosa, infatti, se utilizzata sistematicamente ed in modo corretto, presenta numerosi vantaggi gestionali e clinici (15): a) permette un numero di misurazioni sufficientemente alto per un corretto giudizio clinico; b) non risente dell' "effetto camice

bianco" (e quindi ne permette la diagnosi differenziale); c) non è operatore dipendente; d) permette la misurazione della pressione al mattino e prima dell'assunzione del farmaco in modo da valutare la copertura farmacologica delle 24 ore; e) è largamente accessibile ad un costo contenuto; g) può avere un'elevata riproducibilità; f) è in genere ben accettata da parte del paziente (ne migliora la compliance) e può far risparmiare tempo al medico. L'automisurazione della pressione arteriosa consente, inoltre, un fattivo coinvolgimento del paziente nella gestione della propria condizione ipertensiva attraverso la percezione "de visu" dei propri valori pressori ed al tempo stesso consente al medico di poter disporre di un elevato numero di misurazioni pressorie che, peraltro, hanno l'indiscutibile valore aggiunto di essere state rilevate in un contesto reale, quello del vivere quotidiano del paziente e non nell'ambiente "estraneo" per il paziente rappresentato dallo studio medico. Per questo motivo la predittività della pressione arteriosa nei riguardi degli eventi cardiovascolari è migliore di quella della pressione arteriosa misurata in ambiente clinico (20-25). La misurazione domiciliare della pressione arteriosa è anche utile nella gestione a lungo termine dei pazienti con ipertensione arteriosa in trattamento, anche in considerazione del migliore controllo dei valori pressori riscontrato in pazienti che eseguono rispetto a quelli che non eseguono la misurazione domiciliare della pressione arteriosa (26). Alcuni dei moderni strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa sono dotati di specifici algoritmi diagnostici che consentono di porre il sospetto di fibrillazione atriale nel corso della misurazione pressoria rappresentando, quindi, un prezioso ausilio per la identificazione della quota misconosciuta di fibrillazione atriale e per la precoce impostazione di strategie di intervento per la prevenzione dell'ictus embolico (17). L'accuratezza diagnostica dell'identificazione della fibrillazione atriale durante la misurazione automatica della pressione arteriosa dipende molto dal numero di misurazione ottenute (17). Gli strumenti utilizzati per la misurazione domiciliare sono programmati per effettuare 3 misurazioni pressorie in sequenza per poi fornire un valore pressorio medio sul-

Alcuni dei moderni strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa sono dotati di specifici algoritmi diagnostici che consentono di porre il sospetto di fibrillazione atriale nel corso della misurazione pressoria.

Le linee guida raccomandano di effettuare almeno 2 rilevazioni pressorie e di prevedere misurazioni aggiuntive nel caso in cui le prime due differiscano considerevolmente (5 o più mmHg) tra di loro.

le 3 rilevazioni unitamente all'indicazione relativa alla presenza o meno di fibrillazione atriale. Le ragioni alla base di questa triplice rilevazione sono sostanzialmente 3 (17). In primo luogo, gli studi clinici suggeriscono che la ripetizione di 3 misurazioni consente di avere una stima più affidabile della pressione "reale" del paziente. Le linee guida raccomandano di effettuare almeno 2 rilevazioni pressorie e di prevedere misurazioni aggiuntive nel caso in cui le prime due differiscano considerevolmente (5 o più mmHg) tra di loro (15,16). In secondo luogo, l'effettuazione di misurazioni ripetute consente di superare le problematiche relative alla stima esatta della pressione arteriosa nei pazienti con irregolarità del ritmo cardiaco (18). Da ultimo, l'accuratezza diagnostica (in termini di specificità e sensibilità) nell'identificazione di una possibile fibrillazione atriale viene implementata dalle misurazioni ripetute (19). Una meta-analisi di 6 studi finalizzati alla valutazione dell'affidabilità diagnostica della misurazione automatica della pressione arteriosa nell'identificazione della fibrillazione atriale ha evidenziato una sensibilità pari a 0.98 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.95 e 1.00) ed una specificità pari a 0.92 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.88 e 0.96) (Figura 2) (17). L'uso di misurazioni ripetute è risultato associato ad un incremento, sia pur modesto, della sensibilità (da 0.97 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.93 e 1.00 a 0.99 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.97 e 1.00) (Figura 3) e della specificità (da 0.86 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.84 e 0.89 a 0.91 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.89 e 0.93) (Figura 4). E' evidente che l'utilità diagnostica dei dispositivi automatici per la misurazione della pressione arteriosa nell'individuazione della fibrillazione atriale è condizionata dalla validità degli algoritmi utilizzati. A questo riguardo è meritevole di menzione un recente studio condotto in 99 pazienti anziani (età media 70.2 anni) sottoposti simultaneamente a registrazione elettrocardiografica e a misurazione della pressione arteriosa con dispositivo automatico (Omron BP785N) provvisto di uno specifico algoritmo per la rilevazione di una possibile fibrillazione atriale. Questo studio ha dimostrato una accuratezza diagnostica dell'87.88% con una sensi-

Sensibilità (pannello A) e specificità (pannello B) nella diagnosi di fibrillazione atriale in corso di misurazione della pressione arteriosa con dispositivi automatici

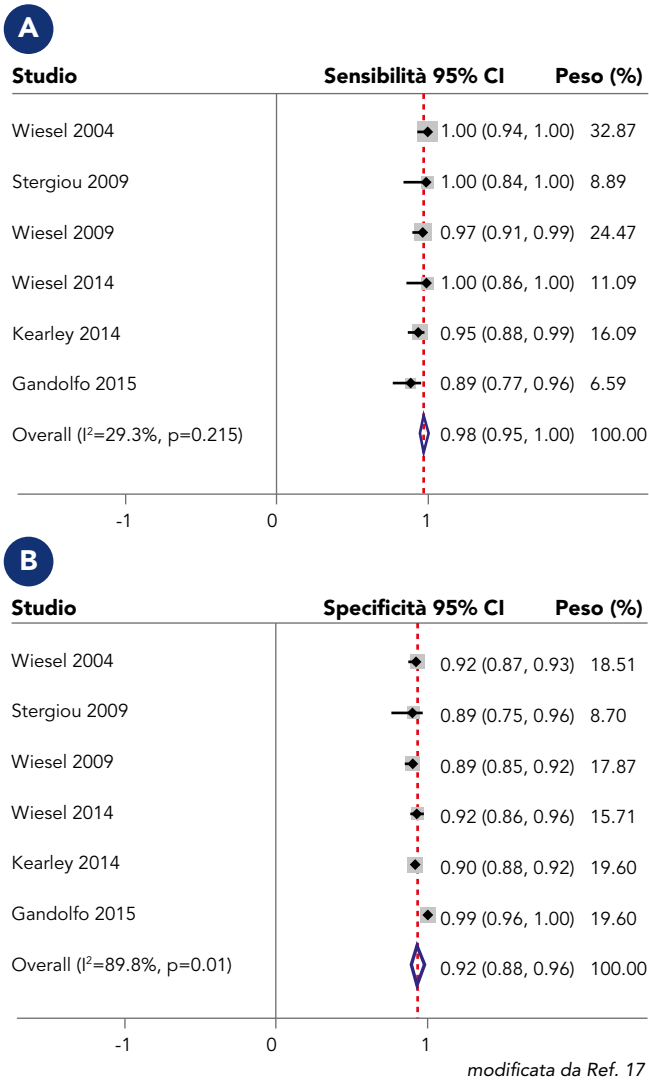


Figura 2

bilità del 100% ed una specificità dell'84.8% (27). In linea con queste evidenze uno studio, anch'esso, condotto in 227 pazienti in trattamento dialitico cronico ha dimostrato per il dispositivo Omron M6 una accuratezza diagnostica pari a 93.4% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 88.0 e 95.0), una sensibilità pari a 83.0% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 59.0 e 96.0) ed una specificità pari a 94% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 90.0 e 97.0) (28). Uno studio di confronto condotto da Marazzi G et al (29) in 503 pazienti ipertesi consecuti-

Sensibilità nella diagnosi di fibrillazione atriale in corso di misurazione della pressione arteriosa con dispositivi automatici utilizzando una (pannello A) o più misurazioni (pannello B)

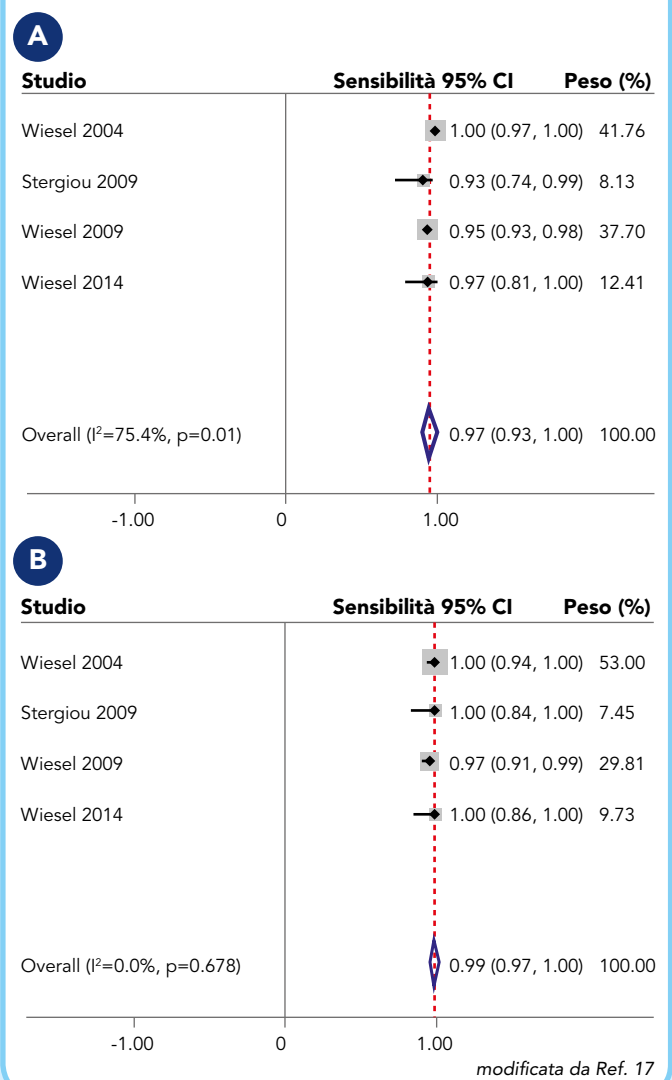


Figura 3

vi sottoposti a misurazione della pressione arteriosa con 2 diversi dispositivi automatici dotati di algoritmo per la identificazione di irregolarità del ritmo cardiaco ha dimostrato per Omron M6 una sensibilità nella identificazione della fibrillazione atriale del 100%, una specificità del 94% ed una accuratezza diagnostica del 95% e per Microlife BP A200 Plus una sensibilità del 92%, una specificità del 97% ed una accuratezza diagnostica del 94%. Ovviamente, parlando di anziani non può non essere sottolineato l'importanza della semplicità degli strumenti automatici

Specificità nella diagnosi di fibrillazione atriale in corso di misurazione della pressione arteriosa con dispositivi automatici utilizzando una (pannello A) o più misurazioni (pannello B)

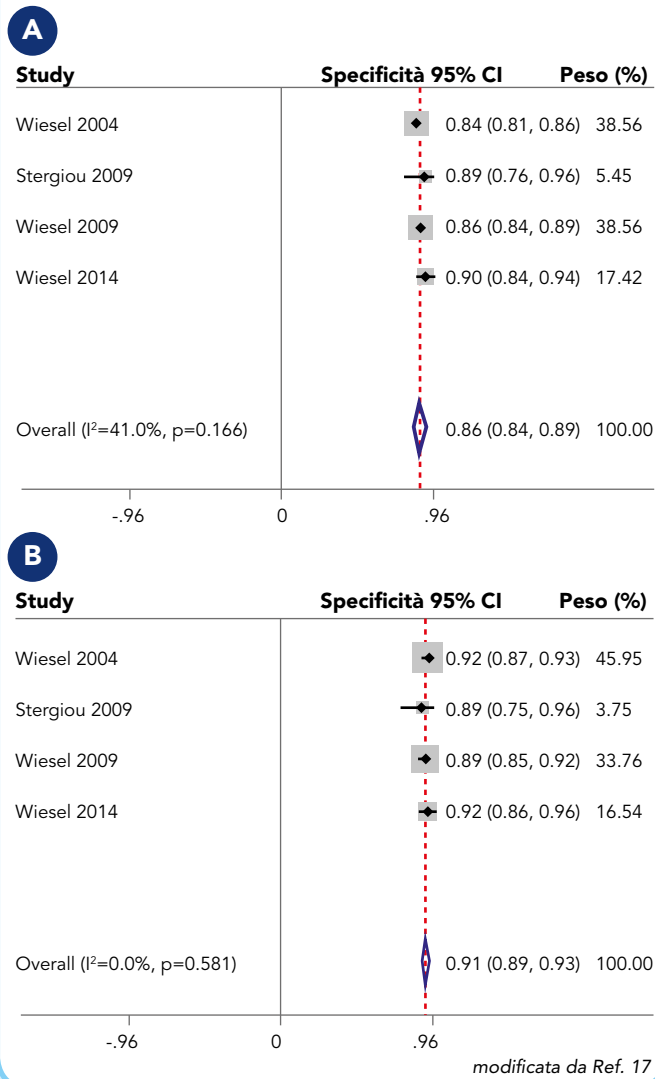


Figura 4

per la misurazione pressoria che ne consenta l'agevole utilizzo in soggetti con diversa circonferenza brachiale e che non risentano di eventuali malposizionamenti dovuti ad una destrezza non sempre ottimale. Fortunatamente la ricerca tecnologica ha reso oggi disponibili speciali manicotti – quali l'Intelli-wrap-cuff in dotazione con il misuratore automatico Omron M6 comfort-IT – in grado di misurare correttamente la pressione arteriosa fino a 42 cm di circonferenza brachiale. Questo speciale manicotto, peraltro, consente di rilevare la pressione con accuratez-

za senza risentire di un eventuale malposizionamento a livello del braccio, elemento che invece può determinare una non trascurabile variabilità delle rilevazioni pressorie. Questo aspetto appare non poco rilevante perché il posizionamento non adeguato del bracciale rappresenta uno degli errori metodologici più spesso compiuti dal paziente e può portare ad una significativa sovrastima dei valori pressori. Mediamente un paziente su tre non posiziona correttamente la zona rilevatrice del bracciale rispetto all'arteria omerale. Un'ulteriore implementazione della misurazione domiciliare della pressione arteriosa è rappresentato dalla possibilità, offerta dai moderni dispositivi, del telemonitoraggio in remoto dei valori pressori misurati a livello domiciliare. In effetti la teletrasmissione a distanza dei dati automisurati si è dimostrata in grado di favorire un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa (30).

Conclusioni

Lo screening della fibrillazione atriale rappresenta una problematica clinica di indiscutibile rilevanza. L'attuale disponibilità di dispositivi automatici per la misurazione della pressione arteriosa dotati di specifici algoritmi per rilevare la possibile presenza di irregolarità del ritmo cardiaco rappresenta una preziosa opportunità per identificare quella quota sommersa di fibrillazione atriale responsabile di una proporzione rilevante di eventi embolici a livello cerebrale e sistemico, soprattutto nella popolazione geriatrica. Questo tipo di approccio diagnostico può essere utilizzato anche e soprattutto in ambito domiciliare dove la possibilità di effettuare misurazioni ripetute della pressione arteriosa in orari diversi, in giorni diversi ed ogni qualvolta il paziente possa presentare una sintomatologia aritmica consente di aumentare considerevolmente la possibilità di identificare le forme parossistiche di fibrillazione atriale. Questo tipo di approccio di screening, decisamente più affidabile dello screening opportunistico con la palpazione del polso, è indicato nei soggetti ultrasessantacinquenni mentre non è consigliabile nei soggetti più giovani in ragione della non disponibilità di specifiche evidenze di validità e della possibilità di falsi positivi dovuti all'eventuale presenza di una aritmia sinusale (17).

I moderni dispositivi per la misurazione della pressione arteriosa permettono il telemonitoraggio da remoto dei livelli pressori misurati a livello domiciliare. Ciò si è dimostrato in grado di favorire un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa.

Bibliografia

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Journal of the American Medical Association* 2001; 285(18):2370-75
2. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost.* 2011;106:1012–1019.
3. McIntyre WF, Healey J. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: beyond the guidelines. *J Atr Fibrillation.* 2017;9:1475. doi: 10.4022/jafib.147
4. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart.* 2014;9:113–119. doi: 10.1016/j.gheart.2014.01.004
5. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;50:e1–e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313
6. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation.* 2014;129:837–847.
7. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins JA, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37(8):1969-74
8. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(11):827-837
9. Rocken C, Peters B, Jeunemann G et al. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2091-97
10. Kistler P, Sanders P, Fynn S et al. Electrophysiologic and Electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *JACC* 2004; 44:109-16
11. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014;130:2071–2104.
12. NICE, Hypertension: Clinical Management of Primary Hypertension in Adults, 2011 CG127. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127> (Assessed 18 Aug. 2015).
13. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study, *Health Technol. Assess.* 9 (iii-iv, ix-x) (2005) 1-74.
14. Jones C, Pollit V, Fitzmaurice D, Cowan C. Guideline Development Group. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ.* 2014;348:g3655. doi: 10.1136/bmj.g3655
15. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39:3021–104.
16. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension.* 2020;75:1334-1357.
17. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A et al. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016; 203:465–473
18. Myers MG, Stergiou GS. Should oscillometric blood pressure monitors be used in patients with atrial fibrillation? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17: 565–566.
19. Verberk WJ, de Leeuw PW. Accuracy of oscillometric blood pressure monitors for the detection of atrial fibrillation: a systematic review. *Exp Rev Med Devices* 2012;9:635–640.
20. Bobrie G, Chatellier G, Genes N, et al. Cardiovascular prognosis of “masked hypertension” detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA.* 2004 Mar 17;291(11):1342-9.
21. Fagard RH, Van Den Broeke C, De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice. *J Hum Hypertens* 2005;19(10):801-7.
22. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation.* 2005 Apr 12;111(14):1777-83.
23. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007;25(8):1590-6.
24. Stergiou GS, Siontis KC, Ioannidis JP. Home blood pressure as a cardiovascular outcome predictor: it's time to take this method seriously. *Hypertension* 2010; 55:1301–1303.
25. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53
26. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, et al. Blood pressure control by home monitoring: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329(7458):145.
27. Balanis T, Sander B. Detection of Atrial Fibrillation Using a Home Blood Pressure Monitor. *Vascular Health and Risk Management* 2021;17 407–414
28. AlAwwa I, Saleh A, Wahbeh AM et al. Accuracy and feasibility of portable blood pressure monitoring in the detection of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021 vol. 22(1), 225-229
29. Marazzi G, Iellamo F, Volterrani M et al. Comparison of Microlife BP A200 Plus and Omron M6 Blood Pressure Monitors to Detect Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Adv Ther* (2012) 29(1):64-70.
30. Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203.

Bracciale Intelli Wrap
MISURAZIONE
SEMPLICE
PER RISULTATI
AFFIDABILI

Così puoi dedicarti
alle cose
che ami fare.

BRACCIALE INTELLI WRAP

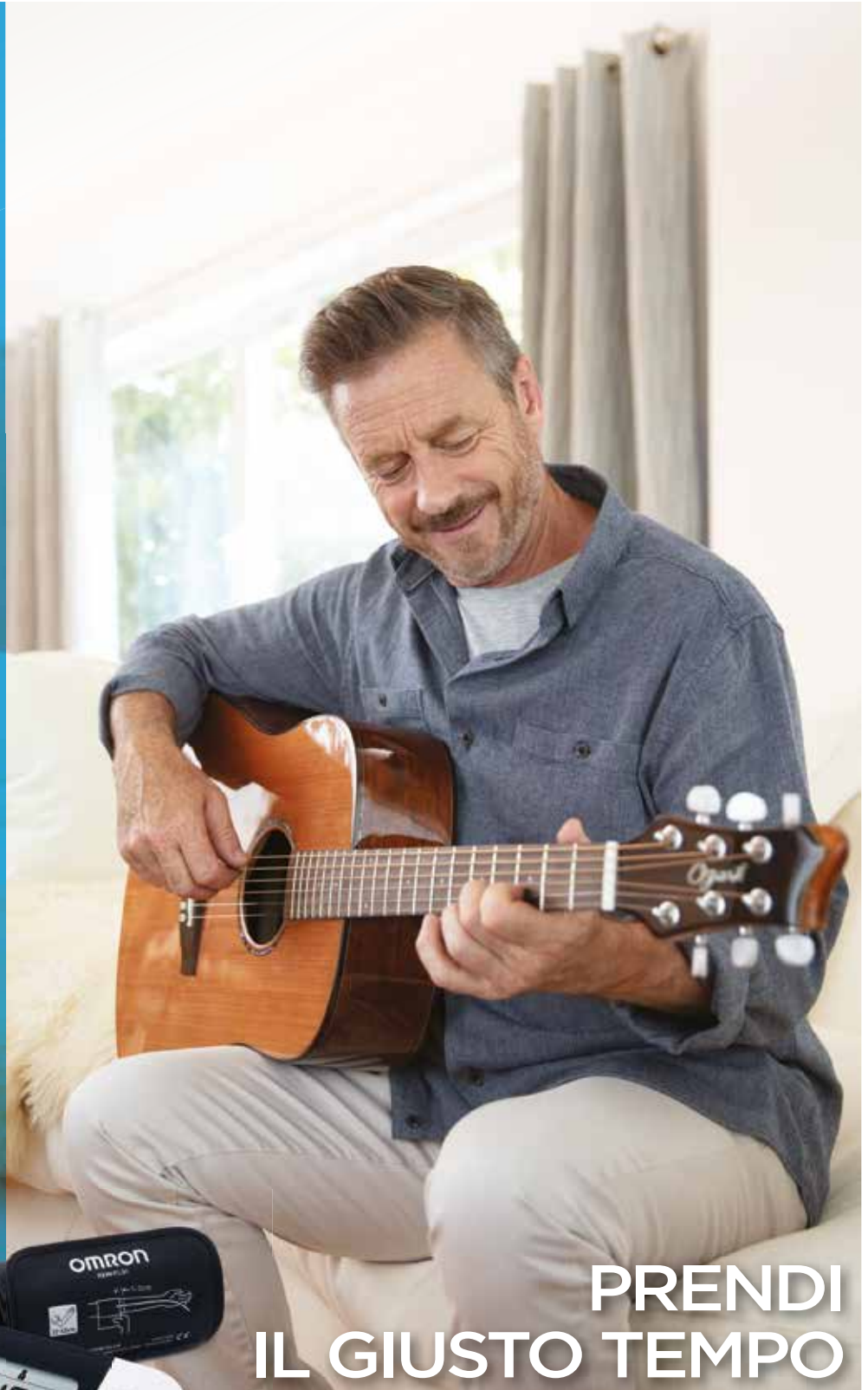
Risultati affidabili in tutte
le posizioni intorno
al braccio.

AFib

Indica la possibile
fibrillazione atriale
e consente di monitorarla
quotidianamente.

OMRON Connect

Misurazioni sempre
a portata di mano.



PRENDI
IL GIUSTO TEMPO

**PER IL TUO
CUORE**



M7 Intelli IT

Misuratore di pressione automatico da braccio.



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

Prevenzione cardiovascolare nell'anziano: quando l'aderenza... fa la differenza

Lorenzo Ghiadoni¹, Giorgia Cecchini², Giovambattista Desideri³

¹ Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Pisa

² Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

³ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente

Aumentare l'efficacia di adesione alla terapia potrebbe avere un impatto molto maggiore sulla salute della popolazione di qualsiasi miglioramento medico specifico

Nel corso degli ultimi decenni il nostro Paese è andato incontro ad un profondo cambiamento della sua struttura demografica a causa del progressivo invecchiamento della popolazione. In Italia, così come nella maggior parte dei Paesi sviluppati, la durata media della vita all'inizio del Terzo Millennio ha raggiunto valori che fino ai primi anni del '900 erano inimmaginabili. Parallelamente a questa transizione demografica si è verificato un cambiamento nosografico caratterizzato dalla diminuzione delle patologie infettive e carenziali e dalla concomitante espansione delle patologie cronico-degenerative che oggi nel mondo occidentale rappresentano la principale causa di mortalità, morbidità e disabilità. Il parallelismo tra cambiamento demografico e cambiamento nosografico ha portato ad ipotizzare che il primo potesse essere una determinante fondamentale del secondo. Gran parte delle patologie più frequenti nell'intera popolazione, in realtà, hanno una prevalenza e un'incidenza crescente in rapporto all'età. Tuttavia, se da un lato è indiscutibile che l'invecchiamento della popolazione abbia costituito il fattore indispensabile per la migliore evidenziazione di queste malattie, dall'altro è fin troppo evidenze che la loro diffusione epidemica sia da ricondurre in modo largamente preponderante alla cronica esposizione nel

corso della vita a tutti quei fattori comportamentali ed ambientali che migliaia di pubblicazioni hanno inequivocabilmente identificato come i principali determinanti del nostro stato di salute. L'attuale disponibilità di trattamenti efficaci e ben tollerati per la gestione della larga maggioranza delle patologie cronico-degenerative è certamente uno dei principali determinanti dei guadagni in termini di sopravvivenza ottenuti negli ultimi decenni e del miglioramento dello stato di salute nella nostra popolazione.

Questi risultati, non poco incoraggianti, sarebbero certamente suscettibili di miglioramento semplicemente implementando l'uso delle risorse terapeutiche attualmente disponibili. A questo riguardo, l'effettiva adesione dei pazienti alle terapie prescritte ha ricevuto negli anni un'attenzione decisamente inferiore da parte della comunità scientifica rispetto alla definizione delle strategie terapeutiche di volta in volta più opportune, ma è indubbio che questa tematica oggi rappresenti un'area di intervento di importanza strategica perché - lapalissianamente parlando - nessun farmaco può funzionare se non viene assunto regolarmente. *Aumentare l'efficacia di adesione alla terapia* - si leggeva già nella relazione del 2003 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - *potrebbe avere un impatto molto mag-*

I dati del Rapporto sull'Uso dei Farmaci in Italia del 2020 dimostrano come l'aderenza ai trattamenti delle patologie croniche, quali l'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterolemia, tenda a decrescere con l'età.

giore sulla salute della popolazione di qualsiasi miglioramento medico specifico (1).

Aderenza terapeutica

Il termine aderenza alla terapia definisce il conformarsi del paziente alle raccomandazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia (2,3). La parola aderenza deriva, infatti, dal latino *ad haerere* (stare attaccato, appoggiarsi), ed indica quindi un'attività che prevede la partecipazione del soggetto perché si aderisce a qualcosa se ci si crede o se si ritiene utile. Il termine aderenza ha progressivamente sostituito quello di compliance, molto usato fino alla fine degli anni '90, che definisce invece il grado in cui il comportamento di una persona (assunzione di farmaci, osservanza di diete, cambiamenti nello stile di vita) coincide con le raccomandazioni del medico (4). L'aderenza alle terapie è, quindi, un patto che viene stabilito tra il paziente, il familiare o il caregiver – se si tratta di pazienti anziani, cronici, con polipatologie – e un operatore sanitario e dipende da diversi fattori che riguardano la malattia in sé, il numero di farmaci, la complessità degli schemi terapeutici che vengono prescritti, le caratteristiche socio-demografiche del paziente e del contesto in cui vive o anche la presenza di qualcuno che si faccia carico della gestione delle terapie, laddove il paziente anziano abbia delle difficoltà nel gestire così tanti farmaci. Gli anziani fragili, spesso polipatologici e politrattati, sono particolarmente a rischio di non essere aderenti alle loro terapie farmacologiche. Un recente studio dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, condotto a partire dal database amministrativo della Regione Lombardia, in una popolazione di soggetti di età compresa tra i 65 e i 95 anni che vivevano in comunità, ha dimostrato che meno del 20% dei soggetti è risultato completamente aderente a terapie di comune utilizzo quali ipoglicemizzanti, antitrombotici, farmaci per il sistema renina-angiotensina, farmaci agenti sui lipidi, farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, antidepressivi e farmaci per

la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) mentre circa il 40% era scarsamente aderente ad almeno una di esse (5). La classe di farmaci che ha registrato un maggior livello di aderenza era rappresentata dagli antipertensivi, mentre la classe di farmaci in cui si è osservata una più scarsa aderenza è stata quella dei farmaci per la BPCO (5,6). Come era facile attendersi, l'età geriatrica e le politerapie sono risultate associate ad un minore aderenza. In linea con queste evidenze, i dati del Rapporto sull'Uso dei Farmaci in Italia del 2020 dimostrano chiaramente come l'aderenza ai trattamenti delle patologie croniche, quali l'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterolemia, tenda a decrescere con l'età (7). La rilevanza clinica della non adeguata aderenza alla terapia croniche è tale da aver indotto alla formulazione, da parte di Italia Longeva, l'Associazione nazionale per l'invecchiamento e la longevità attiva del Ministero della Salute, di una proposta di prevedere un "indicatore sintetico di aderenza" integrato nel Nuovo Sistema di Garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza, per misurare l'aderenza terapeutica nelle malattie croniche in maniera standardizzata a livello nazionale e dare una risposta concreta al problema della scarsa aderenza alle cure, particolarmente rilevante tra gli anziani e fortemente acuito dalla pandemia (8). Con oltre 8 milioni di over-65 affetti da almeno una malattia cronica, 5 milioni e mezzo che ne hanno almeno tre (9) e circa 2 milioni di anziani che assumono 10 o più farmaci al giorno, l'aderenza alle cure rappresenta un fattore chiave per garantire una vecchiaia attiva e il più possibile in salute - le malattie croniche sono responsabili dell'80% degli anni con disabilità (10) e di oltre il 70% delle morti a livello mondiale (11) - e, al contempo, la tenuta del SSN. Prendendo in considerazione alcune tra le più diffuse malattie cardiovascolari, livelli di aderenza almeno pari all'80% consentirebbero di ottenere un risparmio totale annuo di 522 milioni di euro per le dislipidemie e di 898 milioni di euro per l'ipertensione.

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

out-of-pocket e il monitoraggio dell'aderenza tramite interventi ad hoc.

La polipillola è una soluzione?

Il drastico miglioramento della qualità dell'assistenza sanitaria a cui abbiamo assistito negli ultimi decenni ha comportato un aumento dell'età media della popolazione, seguito dall'incremento del numero di pazienti affetti da patologie croniche (12) e da quadri polipatologici (13), quadri che necessitano spesso di schemi terapeutici includenti più farmaci da assumersi cronicamente, farmaci non scevri da effetti collaterali ed in molti casi da interazioni. In quest'ottica è fondamentale la buona aderenza del paziente alle terapie; il ruolo del medico nel momento prescrittivo diventa quindi più ampio, dovendo considerare non solo la miglior terapia in termini clinici, ma anche quanto questa possa essere accettata da parte del paziente. Il 75% degli ultrasessantacinquenni assume 4 o più farmaci al giorno ed il 20% nel assume 10 o più farmaci (14).

Allo scopo di ridurre la complessità del regime farmacologico, soprattutto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, una valida strategia è costituita dal ricorso alle combinazioni di farmaci in pillola singola (o polipillola). Uno studio recentemente condotto nella popolazione geriatrica ha dimostrato come l'aderenza terapeutica si riduca progressivamente all'aumentare del numero di compresse assunte giornalmente mentre aumenti progressivamente al crescere del numero di principi attivi presenti nella stessa compressa (15). L'approccio terapeutico con la polipillola è attualmente agevolato dalla disponibilità di differenti associazioni precostituite di farmaci antipertensivi a diversi dosaggi. Peraltro, una ulteriore semplificazione della strategia terapeutica di volta in volta più opportuna nel paziente iperteso potrebbe essere garantita dalla disponibilità combinazioni fisse di alcuni antipertensivi con una statina e una bassa dose di acido acetilsalicilico, con il rationale che il paziente iperteso spesso presenta anche dislipidemia e frequentemente ha un elevato rischio cardiovascolare (16). Ciò consente anche di sfruttare appieno le sinergie tra i diversi trattamenti di corrente utilizzo in prevenzione cardiovascolare come dimostrato, ad esempio, dalla superiore efficacia protettiva della combinazione perindopril/amlodipina nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare dello studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-LLA) che concomitan-

Nel paziente anziano è di massima importanza la rivalutazione periodica della terapia, dell'aderenza alla terapia e dei fattori modificanti.

temente assumevano anche atorvastatina (17). Il ricorso alla polipillola, indicato una volta che sia stata stabilita la necessità d'impiego di ciascuno dei suoi componenti, non deve essere considerato solo in casi isolati ma come parte integrante della strategia per la prevenzione degli eventi cardiovascolari (18). Innegabilmente il ricorso alla polipillola semplifica lo schema terapeutico consentendo, quindi, di superare alcune rilevanti problematiche connesse al politrattamento, soprattutto negli anziani, che spaziano dagli errori alle dimenticanze dell'assunzione, dall'autogestione della terapia alle interazioni farmacologiche (19,20), a tutto vantaggio della prevenzione cardiovascolare. Peraltro, numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti considerano la polipillola estremamente conveniente e preferiscono assumere un singolo trattamento piuttosto che tanti trattamenti distinti (21). La polipillola, inoltre, fornisce al medico un efficace strumento per mettere in atto in modo semplice le indicazioni sempre più stringenti delle linee guida sulla prevenzione cardiovascolare (16).

La recente dimostrazione dell'efficacia della polipillola non solo nel ridurre i diversi parametri di rischio cardiovascolare, bersaglio dei diversi principi attivi inclusi nella polipillola, ma anche gli outcome cardiovascolari consegna al clinico un prezioso strumento terapeutico per la gestione ottimale del rischio cardiovascolare (22,23). L'impatto di questa strategia sull'aderenza al trattamento è stata valutata negli studi UMPIRE (Use of a Multidrug Pill in Reducing Cardiovascular Events), IMPACT (Improving Adherence Using Combination Therapy), Kanyini GAP (Guidelines Adherence with the Polypill) e FOCUS (Fixed Dose Combination Drug for Secondary Cardiovascular Prevention), che hanno dimostrato come la polipillola aumenti significativamente l'aderenza al trattamento rispetto alla somministrazione dei singoli farmaci separatamente o rispetto alla terapia standard (24,25). È ragionevole pensare che la polipillola possa rappresentare una risorsa efficace nella prevenzione cardiovascolare non solo nei paesi a basso reddito o con sistemi sanitari poco sviluppati, ma anche nei paesi industrializzati in cui la prevenzione cardiovascolare ha un alto impatto economico. Devo-

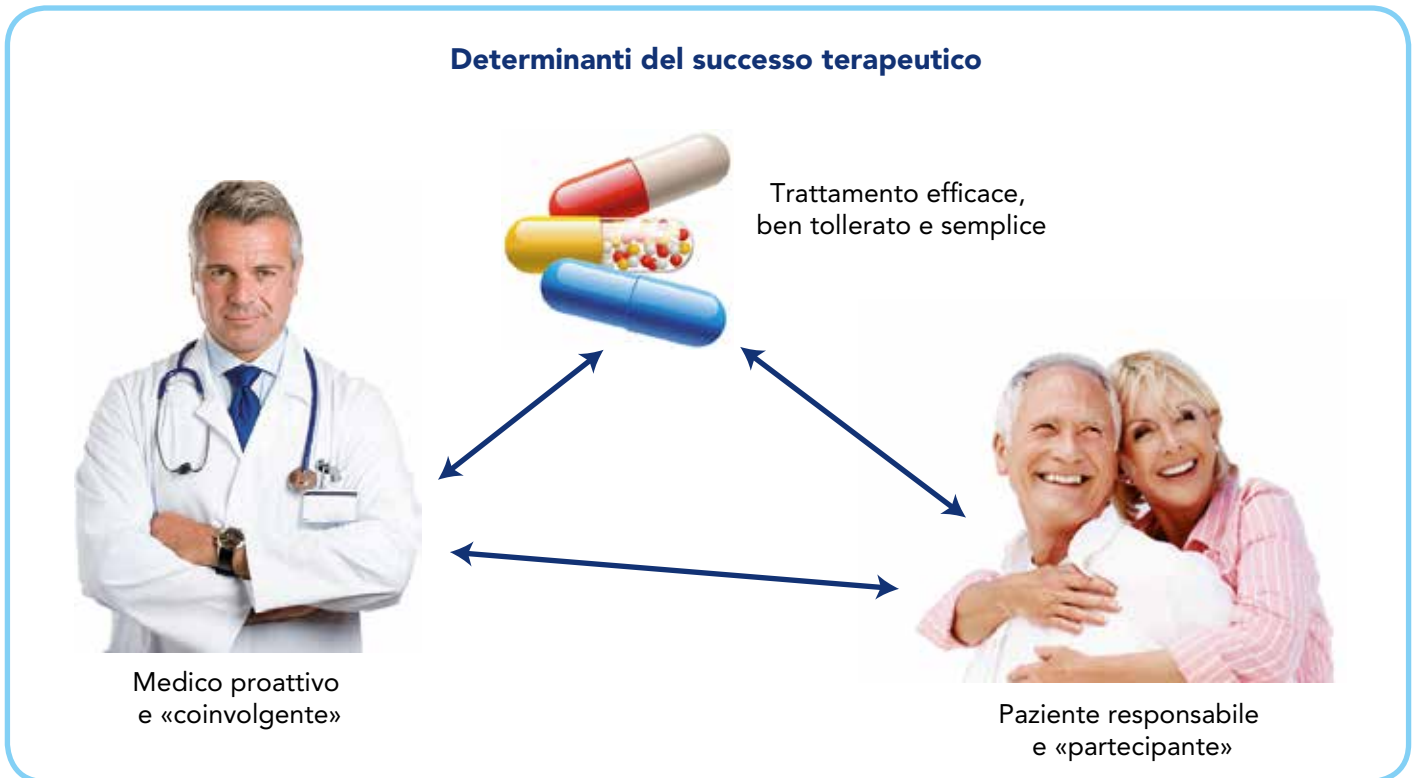


Figura 1

no, ovviamente, essere superate alcune problematiche farmacologico-regolatorie, ad esempio avere la disponibilità di formulazioni di polipillola con dosaggi diversi dei vari componenti in modo da renderla adattabile su base individuale e in grado, quindi, di sostituire le combinazioni estemporanee potendo sempre garantire dosaggi dei singoli principi attivi che siano adeguati alle necessità del singolo paziente.

Conclusione

La non-aderenza alla terapia è un problema tante volte sottovalutato e scarsamente preso in considerazione nella pratica clinica. I pazienti più esposti al rischio della non-aderenza sono i soggetti con patologie croniche, quindi la grande maggioranza dei pazienti anziani, a rischio di eventi potenzialmente evitabili dovuti all'assunzione errata della terapia che si traduce in ricadute cliniche più o meno gravi per la salute del singolo individuo e in costi aggiuntivi per il servizio sanitario. È opportuno che il medico comunichi col paziente al fine di capire se vi è una non-aderenza intenzionale, che spesso può essere evitata rendendo il paziente adeguatamente partecipe dei ragionamenti che hanno portato

alla decisione di consigliare una determinata terapia, con i vantaggi e gli svantaggi che questa può avere, senza che venga percepita come un'imposizione (Figura 1). Il medico ha il compito di guidare il paziente, ascoltandone le necessità e adeguando il più possibile la terapia a queste. Nel paziente anziano è di massima importanza la rivalutazione periodica dei diversi trattamenti, dell'aderenza alla terapia e dei fattori modificanti. Questa rivalutazione dovrebbe sempre includere l'eventuale progressione o insorgenza de novo della demenza e la presenza di variazioni dell'ambiente in cui vive il paziente.

Bibliografia

1. Sabaté E (ed). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003.
2. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health 2008;11:44-7.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. N Engl J Med 2005;353:487-97.
4. Haynes RB. Compliance in health care. John Hopkins University Press, Baltimora, 1979.

5. Franchi C, Nobili A. L'aderenza nel paziente anziano esposto a politerapia cronica. *Recenti Prog Med* 2021;112(9):561-564
6. Franchi C, Ardoino I, Ludergnani M, et al. Medication adherence in community-dwelling older people exposed to chronic polypharmacy. *J Epidemiol Community Health* 2021: jech-2020-214238.
7. Rapporto Nazionale OsMed 2020 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-nazionale-osmed-2020-sull-uso-dei-farmaci-in-italia>
8. D'Angelo D, Onder G, Orso M et al. L'aderenza nella governance della long-term care: proposta di indicatore sintetico. <https://www.italialongeva.it/wp-content/uploads/2020/11/Paper-aderenza-2020-def.pdf>
9. ISTAT, Invecchiamento attivo e condizioni di vita degli anziani in Italia, 2020
10. IHME, Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA, USA; 2018
11. WHO, Noncommunicable diseases, key facts, 2018
12. Burch JB, Augustine AD, Frieden LA, et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014; 69:S1-3.
13. Chronic disease management in ageing populations. *Lancet*. 2012; 379:1851.
14. Rapporto Nazionale OsMed 2020 sull'uso dei farmaci in Italia. https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_OsMed_2017_AIFA.pdf
15. Del Pinto R, Desideri G, Ferri C, et al. Real-world Antihypertensive Treatment Patterns, Treatment Adherence, and Blood Pressure Control in the Elderly: An Italian Awareness-raising Campaign on Hypertension by Senior Italia FederAnziani, the Italian Society of Hypertension and the Italian Federation of General Practitioners. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021 Sep;28(5):457-466.
16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39:3021-104.
17. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipidlowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-2988.
18. Volpe M, Chin D, Paneni F. The challenge of polypharmacy in cardiovascular medicine. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010;24(1):9-17.
19. Bangalore S, Shahane A, Parkar S, et al. Compliance and fixed-dose combination therapy. *Curr Hypertens Rep*. 2007;9:184-9.
20. Laba T, Howard K, Rose J, Peiris D, Redfern J, Usherwood T. Patient preferences for a polypill for the prevention of cardiovascular diseases. *Ann Pharmacother*. 2015;49(5):528-39.
21. Castellano J, Sanz G, Fernandez Ortiz A, Garrido E, Bansilal S, Fuster V. A polypill strategy to improve global secondary cardiovascular prevention: from concept to reality. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(6):613-21.
22. Yusuf S, Phil D, Jospeh P et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:216-228
23. Joseph P, Roshandel G, Gao P et al. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet*, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01827-4)
24. Bramlage P, Sims H, Minguet J, Ferrero C. The polypill: an effective approach to increasing adherence and reducing cardiovascular event risk. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:297-310.
25. Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in Italia 2018. *G Ital Cardiol* 2018;19(2 Suppl. 1):1S-95S

Where ASA... there statin?

Associare sempre una statina per amplificare la protezione cardiovascolare di aspirina?

Arrigo Cicero¹, Giorgia Cecchini², Renata Petroni³, Giovambattista Desideri⁴

¹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Bologna, Ospedale Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

² Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

³ Casa di Cura "Di Lorenzo", Avezzano (AQ)

⁴ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

In caso di discontinuazione dell'assunzione di aspirina a basse dosi si ha un aumento di circa il 40% del rischio relativo di sviluppare un infarto miocardico o un ictus ischemico.

A oltre cento anni dalla sua scoperta l'aspirina è ancora un farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare. Le linee guida internazionali ne raccomandano l'uso in chi ha già avuto un evento (1). L'assunzione di aspirina a basse dosi, infatti, riduce mediamente di un quinto gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e morte per cause vascolari) nei pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus o attacco ischemico transitorio. In termini assoluti si tratta di una riduzione dell'incidenza annuale di eventi non fatali pari a circa 10-20 per 1000 pazienti con una riduzione più contenuta, ma comunque significativa, della mortalità per cause vascolari (2,3). In questi pazienti il beneficio netto derivante dall'assunzione di aspirina in termini di protezione cardiovascolare viene solo minimamente inficiato dall'aumento del rischio emorragico, soprattutto rappresentato dai sanguinamenti gastrointestinali, in quanto quest'ultimo è nettamente inferiore, in media dalle 20 alle 50 volte, rispetto alla riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari (2,3). Una ulteriore conferma del vantaggio protettivo dell'aspirina a basse dosi in prevenzione secondaria deriva dalla dimostrazione di un aumento di circa il 40% del rischio relativo di sviluppare un infarto miocardico o un

ictus ischemico in caso di discontinuazione dell'assunzione di aspirina (4). Quando si tratta di impostare una strategia di prevenzione delle recidive cardiovascolari l'uso dell'aspirina è, quindi, fuori discussione.

In prevenzione primaria l'uso di aspirina a basse dosi (75-100 mg) è raccomandato dalle linee guida della European Society of Cardiology (ESC) (1,5) (classe IIb, livello A) in pazienti diabetici di tipo 1 o 2 che abbiano i seguenti criteri: evidenza di almeno un danno di organo (rene o retina), oppure tre o più fattori di rischio tradizionali, indipendentemente dalla durata di malattia, oppure durata di malattia ≥ 10 anni senza danno di organo ed almeno un fattore di rischio tradizionale, oppure diabete di tipo 1 da >20 anni. Questa raccomandazione poggia sui risultati dello studio ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), il più grande trial controllato con placebo di efficacia e sicurezza di aspirina in prevenzione primaria, condotto in 15.480 pazienti con diabete di tipo 1 e 2, di età ≥ 40 anni e senza pregressa trombosi arteriosa, con follow-up >7 anni (6). In questi pazienti aspirina ha ridotto significativamente l'incidenza di infarto, ictus ischemico, attacco ischemico transitorio o morte cardiovascolare (9.6% braccio placebo, 8.5% aspirina, $p < 0.01$) e le

procedure di rivascolarizzazione (periferica o coronarica). Una recente meta-analisi, che ha incluso anche dati tabulari di ASCEND, ha confermato che la riduzione assoluta del rischio cardiovascolare associata ad aspirina nei pazienti diabetici è superiore al rischio emorragico assoluto (7). L'uso di aspirina in prevenzione primaria è anche raccomandato nei pazienti diabetici asintomatici che, tuttavia, presentino o una chiara evidenza strumentale o marcatori di patologia aterosclerotica coronarica, carotidea o agli arti inferiori, indipendentemente da età, durata di malattia e altri fattori di rischio. In particolare, l'evidenza mediante imaging (ecografia o risonanza magnetica) di stenosi significative carotidee, femorali, coronariche, o un punteggio di calcio coronarico elevato o un indice caviglia-braccio ridotto (<0.9) vengono considerati "modificatori del livello di rischio" che aumentano il livello di rischio cardiovascolare e rendono il paziente eleggibile alla prevenzione primaria (8). Questo non solo nella popolazione dia-

betica, ma anche in quella non diabetica (8). In ogni caso deve essere valutato il rischio emorragico che tende a crescere con il rischio ischemico con il quale condivide i determinanti più importanti (9). I modelli di analisi proposti finora circa il rapporto rischio/beneficio attribuiscono la stessa importanza agli eventi ischemici (ictus e infarto) e a quelli emorragici. Tuttavia, gli eventi emorragici prevalentemente a livello gastrointestinale sono spesso di modesta entità o, anche se di maggiore entità, sono gestibili nella generalità dei casi e prevenibili con farmaci gastroprotettori il cui uso è incoraggiato dalle linee guida per ottimizzare il rapporto rischio/beneficio della terapia antitrombotica (8,10,11,12). Inoltre, l'ictus emorragico rappresenta meno del 20% dei sanguinamenti maggiori. Pertanto, il rischio emorragico prevalentemente gastrointestinale è prevenibile e gestibile mentre un infarto o un ictus, spesso disabilitanti, hanno sicuramente un impatto ed una valenza maggiore nella qualità di vita di un pa-

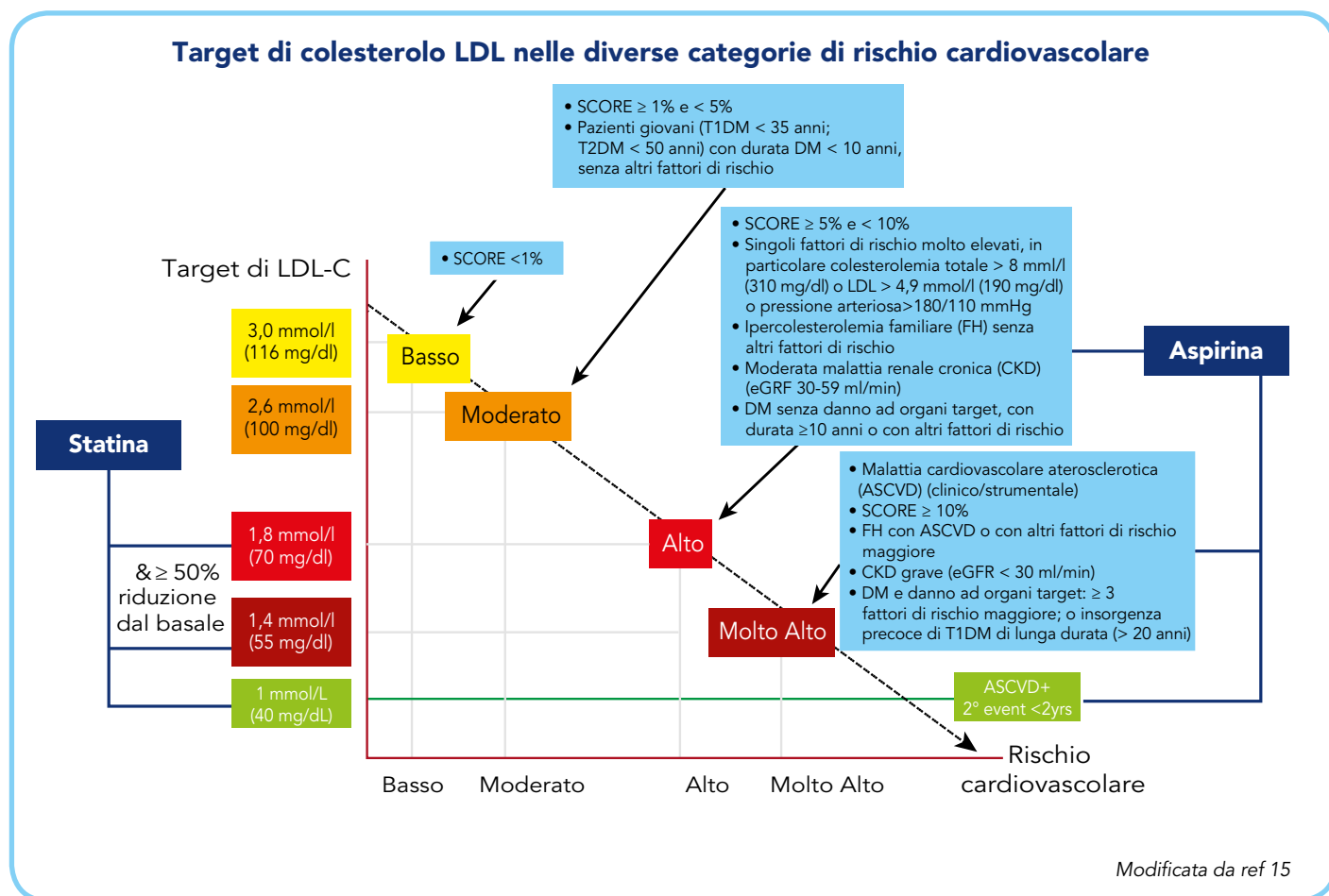


Figura 1

ziente (11,13). Coerentemente, l'American Diabetes Association (ADA) sottolinea l'importanza di discutere con il paziente l'impatto di avere un ictus o un infarto miocardico rispetto ad un evento emorragico gastrointestinale che nella generalità dei casi è prevenibile e comunque meno disabilitante nel lungo termine (11). Appare, inoltre, condivisibile la posizione della U.S. Preventive Service Task Force di condividere con il paziente la decisione terapeutica (14). In questo contesto la riduzione dell'incidenza e della mortalità per cancro, soprattutto del colon-retto, che il trattamento protratto con aspirina a basse dosi parrebbe poter offrire, potrebbe essere di grande rilevanza per estendere l'indicazione del trattamento con aspirina in più ampie fasce di pazienti in prevenzione primaria (10,14).

La tipologia di pazienti per i quali è ipotizzabile l'uso di aspirina a basse dosi per la prevenzione degli eventi cardiovascolari è sostanzialmente sovrapponibile a quella dei pazienti per i quali è ipotizzabile un trattamento ipocolesterolemizzante con statine (1,15). Le linee guida per la gestione delle displidemia, infatti, raccomandano target di colesterolo LDL estremamente ambiziosi in quei pazienti che, in ragione di un elevato livello di rischio cardiovascolare, hanno una precisa indicazione all'assunzione di aspirina a basse dosi. Nei pazienti a rischio molto alto l'obiettivo è una riduzione del colesterolo LDL \geq del 50% rispetto al basale e un valore < 55 mg/dL, in quelli a rischio alto ci si prefigge una riduzione del colesterolo LDL \geq del 50% rispetto al basale e un valore < 70 mg/dL, e, infine, nei pazienti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche che manifestano un secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo) durante l'assunzione di statine al massimo dosaggio tollerato, potrebbe essere considerato un obiettivo di colesterolo LDL < 40 mg/dL (15). Dal punto di vista del trattamento farmacologico le statine rappresentano il farmaco di prima scelta. Il grado di riduzione del colesterolo LDL è dose-dipendente e varia in base al tipo di statina utilizzata. Esistono, infatti, statine ad alta, moderata e bassa intensità. Quelle ad alta intensità riducono il colesterolo LDL, in media, di almeno il 50% mentre quelle a moderata intensità lo riducono del 30-50% (15). La necessità di ridurre la colesterolemia LDL di almeno il 50% nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato - per i quali può essere considerato anche l'uso di aspirina a basse dosi - restringe la scelta alle 2 statine ad alta intensità attualmente disponibili, rosuvastatina ed atorvastatina (15).

La combinazione aspirina + statina ad alta intensità potrebbe rappresentare un esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare.

Il razionale di una terapia di combinazione con aspirina a basse dosi + statina ad alta intensità, a dosaggio differenziato in relazione al target di colesterolo LDL da raggiungere, poggia evidentemente sulla opportunità di semplificare il trattamento dei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare che, in quanto tali, necessitano spesso di schemi terapeutici variamente articolati (1). Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza in quanto in quanto la scarsa aderenza alle diverse strategie di prevenzione cardiovascolare si viene sempre più configurando come un vero e proprio fattore di rischio occulto (16). Le misure preventive, infatti, spiegano i loro effetti favorevoli in un arco di tempo decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono, quindi, che il paziente riceva la terapia in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci. La mancanza di aderenza diventa così un fattore di rischio significativo ma spesso nascosto. In effetti, se un paziente non assume il farmaco prescritto, non potrà ottenerne alcun beneficio. I dati dell'osservatorio sull'uso dei farmaci dimostrano come meno del 50% dei pazienti assumano con sufficiente regolarità i farmaci ipocolesterolemizzanti ed antipertensivi (17).

La complessità dello schema terapeutico rappresenta probabilmente uno dei più importanti determinanti della scarsa aderenza terapeutica, ragione per cui una crescente attenzione viene posta dalle linee guida internazionali all'uso di combinazioni di farmaci della stessa classe o di classi diverse in associazioni precostituite in modo da favorire l'aderenza terapeutica (18). Peraltro, la personalizzazione del trattamento utilizzando la combinazione aspirina+statina ad alta intensità è decisamente agevole in quanto la dose di aspirina è standard mentre quella di statina può essere definita a priori nella generalità dei pazienti (19).

La possibilità di una sinergia protettiva tra aspirina e statina rappresenta un altro elemento di valutazione a favore di questa combinazione farmacologica. La presenza di ipercolesterolemia, infatti, sembra poter condizionare una riduzione della risposta delle piastrine all'effetto antiaggregante di aspirina (20). La riduzione della colesterolemia garantita dalla presenza di una statina potrebbe, quindi, rendere le piastrine maggiormente

responsive all'aspirina (20). L'effetto antinfiammatorio della terapia con statine potrebbe rappresentare un ulteriore fattore di potenziamento dell'efficacia antiaggregante di aspirina (20). Le statine, infatti, svolgono una certa azione antiaggregante inquadabile nell'ambito delle molteplici proprietà farmacologiche, dipendenti e/o indipendenti dalla riduzione del colesterolo LDL (21,22). Numerosi sono i meccanismi fisiopatologici di volta in volta suggeriti per spiegare la riduzione della trombogenicità ematica durante trattamento con statine: le variazioni dei livelli serici di colesterolo LDL e del contenuto cellulare piastrinico di colesterolo; l'induzione della sintesi dell'ossido nitrico piastrinico; l'inibizione della sintesi di tromboxano A₂; l'inibizione dell'espressione del CD40L piastrinico e della liberazione di trombina mediata da CD40L; il legame del farmaco alle piastrine (21,22,23). Evidenze indirette di una possibile interazione favorevole della combinazione aspirina+statina sono state recentemente prodotte dall'International Polycap Study 3 (TIPS-3), i cui risultati sono stati presentati all'American Heart Association 2020 Scientific Sessions virtuali e pubblicati contemporaneamente sul New England Journal of Medicine (24). Nel periodo di follow-up di quasi cinque anni, l'aggiunta di aspirina al trattamento con una polipillola quotidiana contenente simvastatina 40 mg, atenololo 100 mg, ramipril 10 mg e idroclorotiazide 25 mg ha determinato una riduzione addizionale degli eventi cardiovascolari del 31% mentre il trattamento con la sola aspirina ha ridotto la morte cardiovascolare, l'infarto o l'ictus del 14% in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria (24).

Conclusioni

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare nel nostro Paese la principale causa di mortalità e morbilità. La prevenzione efficace di queste patologie poggia sulla combinazione di farmaci che agiscono sui meccanismi fisiopatologici sottesi allo sviluppo e alla progressione della patologia aterosclerotica ed alla comparsa delle sue complicanze trombotiche. Statina e aspirina rappresentano due pilastri fondamentali di ogni strategia di prevenzione nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. La combinazione aspirina + statina ad alta intensità potrebbe rappresentare un esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare in cui il concetto di semplificazione terapeutica si coniuga perfettamente con una sinergia di

efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

Bibliografia

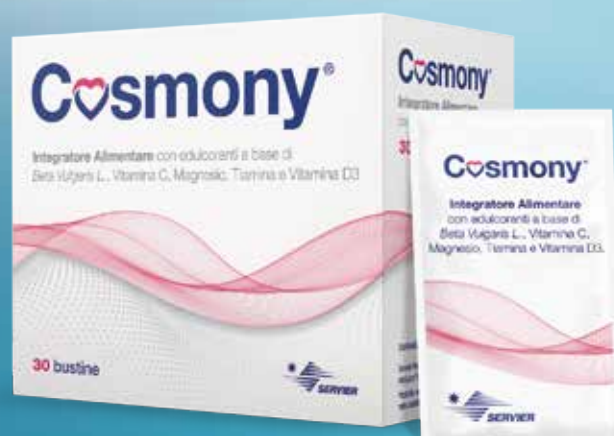
1. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337
2. Trialist Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
3. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*.2009;373:1849-1860.
4. Sundström J, Hedberg J, Thuresson M et al. Low-Dose Aspirin Discontinuation and Risk of Cardiovascular Events. *Circulation*, 2017;136(13):1183-1192.
5. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
6. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529-39.
7. Zheng SL, Roddick AJ. Association of aspirin use for primary prevention with cardiovascular events and bleeding events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2019;321:277- 87.
8. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
9. Volpe M, Battistoni A, Gallo G, et al. Executive summary of the 2018 Joint Consensus Document on Cardiovascular Disease Prevention in Italy. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2018;25:327-41.
10. Patrono C, Morais J, Baigent C, et al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of coronary atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1760-76.
11. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of medical care in diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021;44(Suppl 1):S125-50.
12. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2020 Aug 29. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575
13. Battistoni A, Gallo G, Aragona CA et al. Prevenzione Italia 2021 - Un update del Documento di consenso e raccomandazioni per la prevenzione cardiovascolare in

- Italia. *G Ital Cardiol* 2021;22(5 Suppl. 1):e1-e105 | DOI 10.1714/3605.35841
14. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2016;164:836-45.
 15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
 16. Colivicchi C, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. (*G Ital Cardiol* 2010; 11 (5 Suppl 3): 124S-127S)
 17. Uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2020. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf>
 18. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021-104.
 19. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
 20. De Berardis G, Sacco M, Evangelista V et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21 doi:10.1186/1745-6215-8-21
 21. Puccetti L, Santilli F, Pasqui AL, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2011; 214:122-8.
 22. Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2005;111:412-9.
 23. Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost* 2003;90:476-82.
 24. Yusuf S, Joseph P, Dans A et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:216-228.

PRESSIONE NORMALE-ALTA?

Da oggi
si cambia

Cosmony®



Integratore alimentare per la regolare
funzionalità dell'apparato cardiovascolare

