



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 XII - N. 1, 2020

ISSN 2039-8360

La presunzione
e la realtà,
ovvero la lezione
del COVID19

La farmacia
nell'era COVID-19
sempre più al centro
della rete assistenziale

Il valore terapeutico
e sociale
dell'aderenza in
prevenzione
cardiovascolare

01

03

05

02

04

06

COVID-19
e malattie
cardiovascolari

Pressione
normale-alta:
rischi correlati
ed approccio
nutraceutico

Utilizzo degli
anticoagulanti orali
diretti in differenti
scenari clinici



La presunzione e la realtà, ovvero la lezione del COVID19 <i>Claudio Borghi</i>	4
COVID-19 e malattie cardiovascolari <i>Claudio Ferri</i>	6
La farmacia nell'era COVID-19 sempre più al centro della rete assistenziale. <i>Dal progetto "zero eventi cardio cerebrovascolari" conferme del ruolo strategico delle farmacie nella rete territoriale dell'assistenza</i> <i>Giovambattista Desideri</i>	14
Pressione normale-alta: rischi correlati ed approccio nutraceutico <i>Davide Grassi</i>	20
Il valore terapeutico e sociale dell'aderenza in prevenzione cardiovascolare <i>Alessandro Rizzi, Giovambattista Desideri</i>	26
Utilizzo degli anticoagulanti orali diretti in differenti scenari clinici <i>Giuseppe Di Pasquale, Gabriele Catena, Giuseppe Musumeci, Elio Staffiere, Giulio Olindo Del Gusto, Stefania Paolillo, Pasquale Perrone Filardi</i>	42

Editore

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

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

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2020 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

La presunzione e la realtà, ovvero la lezione del COVID19

Claudio Borghi
Divisione di Medicina Interna, Università di Bologna

La attuale pandemia da COVID19 ha innanzitutto stravolto la nostra vita, la struttura della nostra società, il nostro stile di vita, le nostre abitudini più consolidate e soprattutto i nostri affetti più cari senza nemmeno lasciarci il tempo di dirci quanto ci siamo voluti bene. La nostra presunzione di avere lasciato per sempre alle spalle il mondo minaccioso dei microrganismi per dedicarci ad investire in una realtà di rimozione e sostituzione della malattia attraverso strategie genetiche, strumentali e trapiantologiche è stata bruscamente distrutta dalla comparsa di un "vecchio" nemico che sotto forme diverse aveva già inflitto grandi lutti alla umanità in tempi, peraltro, in cui le capacità di difesa personale e ambientale erano probabilmente più limitate. Tuttavia, uno sguardo disincantato alla realtà che ci circonda avrebbe dovuto farci realizzare che essa è basata su un collante che riempie gli spazi interindividuali in maniera universale e rappresentato dagli elementi naturali, che possono trasformarsi in un attimo in una corsia preferenziale per la diffusione di un pericolo che, nel caso del COVID19, ha coinvolto in pochi mesi quasi tutto il mondo. Nei 12 mesi trascorsi molte parole, energie ed esibizioni mediatiche sono state dedicate ad ammonire tutti i cittadini e governanti circa il pericolo secolare legato all'inquinamento senza mai spendere una singola parola circa le molte altre insidie che potrebbero nascondersi negli stessi elementi dei quali volevamo difendere la composizione inorganica senza considerare le insidie di quella vivente. Quindi la logica di pensiero ambientale in senso ecologista, esageratamente apprensiva e minacciosa, ha probabilmente relegato in secondo piano (almeno nella componente politica e mediatica) quella infettivologica che da tempo dà segni evidenti della sua pericolosità incombente attraverso la comparsa di germi con caratteristiche diverse e talora poco conosciute o la crescita esponenziale del rischio

settico che travolge le difese antibiotiche attualmente disponibili. Quell'aria che respiriamo 15-20 volte ogni minuto e dalla quale aspettavamo una minaccia alla nostra salute in una prospettiva pluri-decennale di degrado, è oggi diventata arbitro della vita e della morte di una società attratta solo delle azioni con ricaduta mediatica e invece duramente punita da uno di quegli ospiti indesiderati che utilizzano la stessa aria e che ha dimostrato di sapersi guadagnare la ribalta mediatica senza promotori più o meno prezzolati.

In poche parole, abbiamo umanamente commesso parecchi errori di valutazione investendo solo sul futuribile, ignorando i segnali del presente e considerando ambiente ed esseri viventi come due entità correlate da un rapporto unidirezionale causa-effetto, senza considerare che possono invece rappresentare una sola entità, inscindibile, nel momento in cui l'ambiente non rappresenta uno strumento di offesa, ma un "mezzo di comunicazione" alla cui composizione contribuiscono primariamente gli uomini e non solo le emissioni industriali. Nel caso della pandemia da COVID 19, proprio questa unità inscindibile uomo-ambiente-uomo è oggi il problema principale che ha cambiato e cambierà il volto della nostra società. Imporrà la adozione di precauzioni nei rapporti diretti e indiretti tra le persone, creerà una sensazione di impalpabile sospetto ad ogni colpo di tosse o starnuto, modificherà le manifestazioni di affetto reciproco, limiterà le possibilità di socializzazione sia in ambito ludico e scientifico e farà proliferare in maniera esagerata i contatti a distanza gestiti attraverso strumenti telematici e video-guidati con la perdita pressochè totale della espressività e della tempestività dell'intervento che rappresentano due elementi imprescindibili dei rapporti umani e professionali.

La pratica della medicina diventerà più complicata è influenzata dalla possibilità che ogni sintomo compa-

tibile con la malattia da COVID19 (sono molti e largamente comuni) possa rappresentare il momento "0" di una nuova pandemia con conseguente proliferazione di misure profilattiche e preventive che rallenteranno ulteriormente il dinamismo di una pratica clinica già fortemente minata dalla complessità clinica dei pazienti e dalla necessità di un approccio spesso multi-specialistico.

Tuttavia, come sempre la realtà per quanto difficile, può rappresentare una grande spinta per interpretare il futuro ed anche in questo caso la lezione appresa dalla pandemia COVID19 può diventare una sorgente di opportunità e di sviluppo di nuove soluzioni per una medicina certamente più prudente, ma più adeguata a quella logica della "medicina delle esigenze" che sembra il superamento naturale della medicina basata "solo" sulle evidenze. La capacità di modificare rapidamente la destinazione delle strutture di ricovero è certamente una acquisizione fino ad oggi sconosciuta, come pure la capacità di riconversione di specialisti di natura diversa. La gestione remota della medicina clinica ha ricevuto un grande impulso dalla difficoltà di contatti diretti e rappresenta il presupposto per la crescita di quella gestione domiciliare di tipo "home-hospital" che ben si applicherebbe ai pazienti che possono ricevere una attenzione adeguata sulla base della lettura di pochi parametri domiciliari e di un semplice contatto visivo. Lo sviluppo di strategie di prevenzione attiva delle malattie diffuse può rappresentare un eccellente viatico alla eccessiva promiscuità che rappresenta il substrato ideale per la diffusione di altre patologie a carattere infettivo epidemico (es. pneumococchi) che coinvolgono la popolazione, mentre la applicazione abituale di norme igieniche più stringenti condurrà inevitabilmente a ridurre la circolazione di malattie da contatto involontario (es. infezione da *Klebsiella pneumoniae*), ma anche quella di patologie atopiche che vedono nella cute il

loro punto di innesco.

Ciò che è accaduto e indubbiamente l'esempio più lampante della necessità "annusare" il presente al di là del nostro desiderio di proiettarci nel futuro. Il presente si avvale delle certezze e degli errori passati ed i suoi segnali sono spesso intrisi di evidenze in grado di farci comprendere in quale direzione investire le nostre risorse stabili per permettere alla società di mantenere quell'assetto stabile sul quale costruire la scienza del futuro. In caso contrario, la realtà dei fatti è davanti ai nostri occhi: una caduta verticale delle risorse, un azzeramento delle velleità di sviluppo assistenziale e la scomparsa della medicina del futuro a fronte della necessità cogente di fronteggiare la medicina del presente dovendo rimettere in discussione aspetti di organizzazione diagnostico-terapeutico-assistenziale che si consideravano retaggio della Storia della Medicina e del suo occhio romantico ed eroico.

Errori quindi non come malleadori di colpe e responsabilità, ma come strumento di ricrescita futura in un mondo nel quale non sia più possibile farsi trovare impreparati dal presente perché lo si è dato per scontato e si è rivolto lo sguardo solo al futuro. Un mondo in cui si è ignorato il certo per investire solo sull'incerto di una ricerca che spesso ha inseguito la sensazionalità piuttosto che l'eccellenza del progresso. Una interpretazione positiva dei fatti di questa nostra epoca potrebbe essere trovata nel pensiero poderoso di Karl Popper che nella **Logica della scoperta scientifica** del 1959 (originariamente: **Logik der Forschung** del 1934) celebre saggio di filosofia della scienza, spiega che "la scienza non può avere relazioni con metodologie basate sull'induzione: per quante che siano le osservazioni di un fenomeno non si potrebbe mai dedurre nulla di generale, nulla ci consente di stabilire che il prossimo caso osservato si comporterà come i precedenti", e la pandemia da COVID19 non si è comportata come i precedenti.

COVID-19 e malattie cardiovascolari

Claudio Ferri
Università dell'Aquila – Dipartimento MeSVA

COVID-19 è una patologia prevalentemente polmonare. La polmonite può essere direttamente legata al virus o legata ad una reazione immune iperergica. Al contempo, patologie cardiovascolari pre-esistenti deteriorano la prognosi degli infettati, in cui lo stato trombofilico SARS-CoV2-correlato, può dar luogo a possibili manifestazioni trombotiche e forme di coagulazione intravascolare disseminata.

Antefatto

Il *Rhinolophus hipposideros* (genere di pipistrello comunemente detto "a ferro di cavallo") è molto comune nell'immensa provincia cinese dello Yunnan (1). In una specie di questo pipistrello, con moltissimi dubbi, forse, il *Rhinolophus affinis*, ospite abituale come tutti i pipistrelli a ferro di cavallo dei coronavirus, si sarebbe sviluppato il CoronaVirus 2 della Sindrome Respiratoria Acuta Grave (SARS-CoV-2, secondo quanto indicato dall'International Committee on Taxonomy of Viruses, al fine di distinguerlo dal pur molto simile virus della SARS) (2). Antropizzazione di territori precedentemente incontaminati o quasi, assurdità nell'allevamento intensivo di animali spesso selvatici e "pessime" abitudini alimentari avrebbero consentito al SARS-CoV-2 di fare più di mille chilometri, terminando – purtroppo momentaneamente – la sua corsa a Wuhan, provincia dello Hubei (3). In quella metropoli, la presenza dell'immenso Huanan Seafood Wholesale Market – un mercato assurdo per l'attuale mentalità europea, e non solo per quella, in cui è possibile acquistare e poi cucinare ostriche oppure porcospini, pesci oppure cani, spesso custoditi vivi e quindi macellati al momento (4) – avrebbe determinato la trasmissione da animale a uomo, con successiva trasmissione (solo ?) interumana (2).

Alcuni suggeriscono scenari almeno in parte alternativi – ad esempio con un ruolo importante giocato dalla

trasmissione intraospedaliera del virus (5) oppure altro di cui si scriverà per i prossimi anni (6) – ma quello che conta è che COVID-19 – sia perché presentato dalle autorità cinesi in maniera non consona ad una corretta condivisione delle informazioni (7), sia per la nostra impreparazione di fronte ad una nuova malattia sia, infine, per l'oggettiva imponenza dell'aggressione virale – è scoppiato come una bomba nella nostra penisola, colpendo ferocemente soprattutto il Nord Italia (8). In atto, alle ore 18.00 del giorno 09.04.2020 c'erano 143.626 casi, di cui 18.279 deceduti (9). Un bollettino di guerra.

Malattia cardiovascolare e COVID-19

In tale ambito, l'analisi prodotta il giorno 06.04.2020 dall'Istituto Superiore di Sanità sui pazienti deceduti per COVID-19 (10) mostra chiaramente quanto la patologia abbia falciato gli anziani del nord (anche se non bisogna equivocare: l'infezione può colpire in modo rilevante anche i non anziani) (Figura 1) (10).

Tuttavia, nei 1290 pazienti deceduti per i quali è stato possibile analizzare le cartelle cliniche, il numero medio di patologie osservate era pari a 3.3 (mediana 3, Deviazione Standard 1.9). Complessivamente, solo 42 pazienti (3.3% del campione) presentavano 0 patologie, 186 (14.4%) presentavano 1 patologia, 264 presentavano 2 patologie (20.5%) e 798 (61.9%) presentavano ≥ 3 patologie. Sebbene la mortalità fosse molto più

Tipo di patologia pre-esistente, età e genere 14.860 deceduti per COVID-19 in Italia

Patologie pre-esistenti e grado di comorbidità nei pazienti deceduti per COVID-19

Patologie	Donne		Uomini		Totale	
	N.	%	N.	%	N.	%
Fibrillazione atriale	93	23,5	197	22	290	22,5
Scopenso cardiaco	85	20,6	122	13,4	207	16,0
Ictus	41	10,4	103	11,5	144	11,2
Iperensione arteriosa	296	74,7	615	68,8	911	70,6
Diabete mellito Tipo 2	115	29	294	32,9	409	31,7
Demenza	82	20,7	121	13,5	203	15,7
BPCO	52	13,1	182	20,4	234	18,1
Cancro attivo negli ultimi 5 anni	63	15,9	154	17,2	217	16,8
Epatopatia cronica	10	2,5	39	4,4	49	3,8
Insufficienza renale cronica	75	18,9	223	24,9	298	23,1
HIV	0	0	1	0,1	1	0,1
Malattie autoimmuni	20	5,1	20	2,2	40	3,1
Obesità	48	12,1	81	9,1	129	10,0
Numero di patologie	N.	%	N.	%	N.	%
0 patologie	7	1,8	35	3,9	42	3,3
1 patologia	55	13,9	131	14,7	186	14,4
2 patologie	85	21,5	179	20	264	20,5
3 o più patologie	249	62,9	549	61,4	798	61,9

Comorbidità donne (n=396) 3,3 (mediana 3, DS 1,9).
Comorbidità uomini (n=894) 3,3 (mediana 3, DS 1,9).

26% ACE- inibitori
16% Sartani

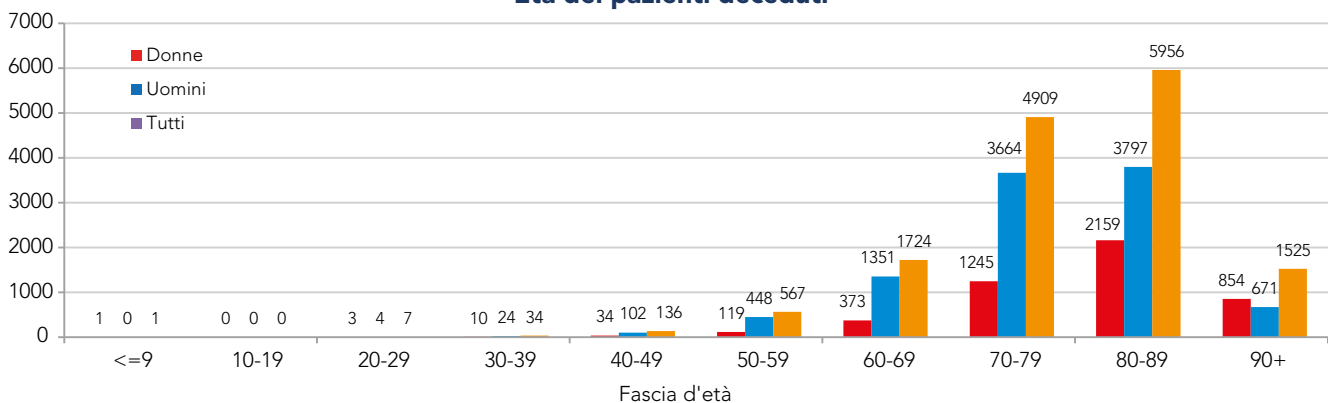
Età media dei pazienti deceduti: 78 anni
(mediana 80, range 5-100, range interquartile -
73-85. Età mediana divisa per genere: donne 82
- uomini 78)

Donne decedute/Uomini deceduti: 32.3%/77.7%

Deceduti <50 anni: 1.2%

Comorbidità nei deceduti <40 anni: n.6 non
rilevata, n.28 con patologie pre-esistenti (CV,
renali, psichiatriche, diabete, obesità) n.8 senza

Età dei pazienti deceduti



Dati dell'Istituto Superiore di sanità relativi al giorno 06.04.2020

* Il 72.3% degli italiani di età >65 anni sono ipertesi. *J Hypertens* 1999,17:1633 -1640

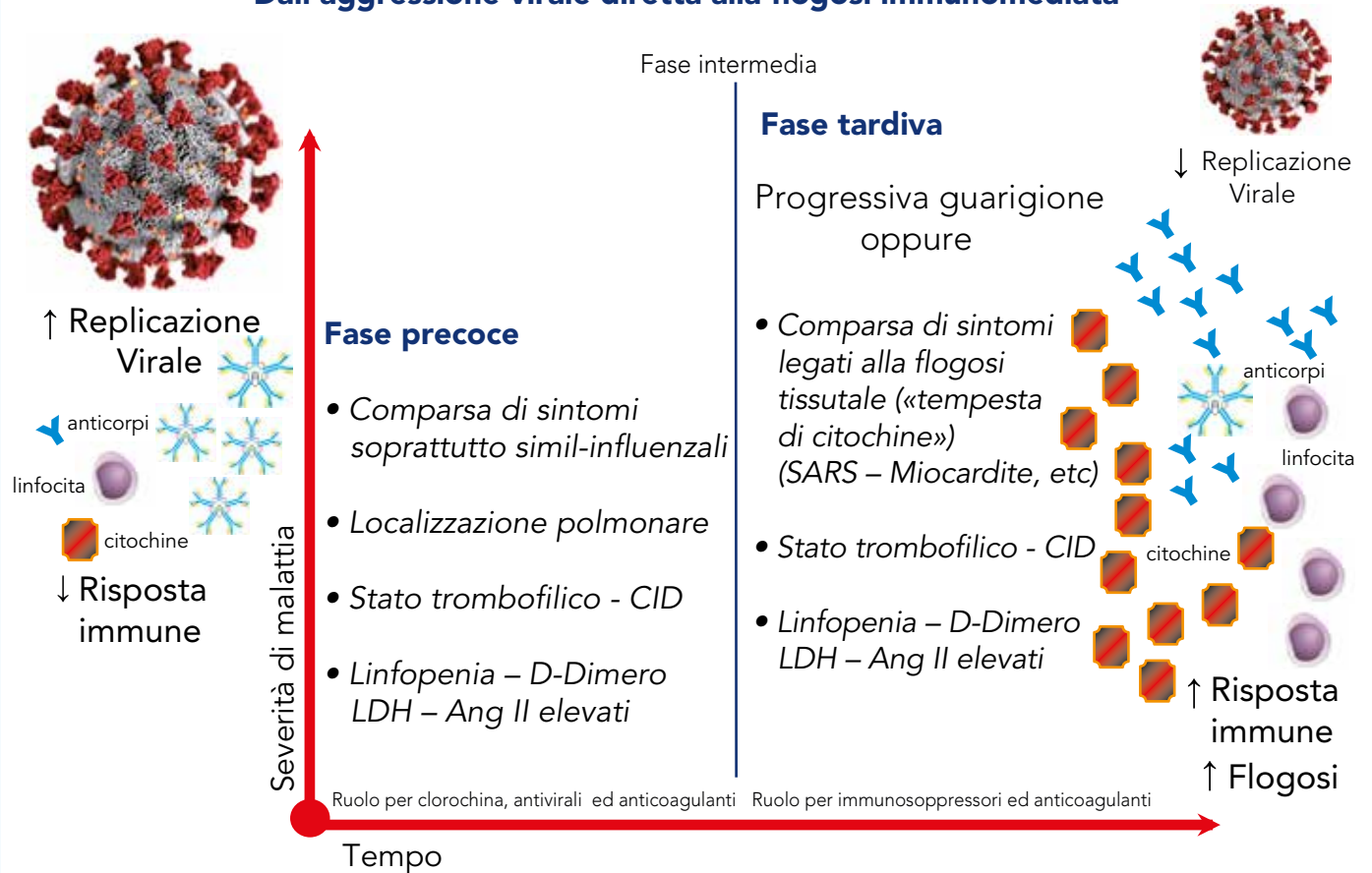
modificata da ref. 10

Figura 1

alta negli uomini, ma senza rilevanti differenze di età al momento del decesso (Figura 1), il numero di malattie pre-esistenti era simile nei due generi (donne, n=396, media 3,3, mediana 3, deviazione standard 1,9; uomini,

n=894, media 3,3, mediana 3, deviazione standard 1,9). Di particolare interesse, una malattia cardiovascolare era la più comunemente pre-esistente nel paziente affetto da COVID-19, determinandone quindi la severità.

Le possibili due fasi fondamentali di COVID-19 Dall'aggressione virale diretta alla flogosi immunomediata



In una prima fase COVID-19 lede polmoni (cuore, encefalo, etc) in ragione della carica e replicazione virali: il sistema immune inizia a generare anticorpi e citochine (per questo, specifici meccanismi virus-indotti limitano numero di linfociti e risposta linfocitaria). In una seconda fase, l'organismo può liberarsi del virus e guarire. Può però comparire una sindrome da citochine (tempesta di citochine) con marcato incremento dell'intensità della flogosi a livello polmonare (e cardiaco, forse anche renale) e comparsa di severa insufficienza respiratoria (e cardio/renale). In tutte le fasi, è presente attivazione di uno stato trombofilico, che può sfociare in trombosi e/o, nei casi severi, coagulazione intravascolare disseminata. L'aumento del livello di angiotensina II, causato dall'occupazione di ACE2 da parte di SARS-CoV-2, è presente ab initio e partecipa all'induzione del danno.

La figura è originale dell'autore.

Figura 1

In accordo con ciò, COVID-19 è soprattutto una malattia polmonare, sostenuta verosimilmente prima dalla replicazione virale e poi da una intensa e spesso relativamente tardiva tempesta di citochine (Figura 2) (11). Tuttavia, è anche vero che COVID-19 può esordire con i segni di una importante ischemia coronarica o di una miocardite in pazienti senza precedenti cardiovascolari

o solo con singoli fattori di rischio, ma non malattia cardiovascolare (12,13). Per converso, COVID-19 può insorgere comunemente in pazienti con precedenti cardiovascolari, contribuendo a precipitare non solo una condizione già in fase problematica di compenso, ma anche una situazione prima ben controllata dalla terapia (13). Pertanto, è evidente come in COVID-19 un

In COVID-19 esista una importante compromissione cardiovascolare, da intendere tanto come pre-esistenza di patologia e suo deterioramento in corso di infezione virale, quanto come comparsa di malattia in pazienti senza una precedente anamnesi positiva per patologie cardiovascolari.

ruolo sia giocato tanto dalla malattia cardiovascolare pre-esistente quanto dalla malattia cardiovascolare che viene favorita o indotta da SARS-CoV2.

Coagulopatia e COVID-19

In questo contesto, un'omogenea serie di segnalazioni indicano come nel paziente con COVID-19 possa manifestarsi una consistente attivazione della coagulazione. In 94 pazienti con infezione virale accertata, l'antitrombina III è risultata ridotta quando comparata a 40 volontari sani ($p < 0.001$) (14). Il D-dimero circolante ed il rapporto tra fibrina e frammenti di degradazione del fibrinogeno, nonché la fibrinogenemia stessa erano elevati negli stessi pazienti. In 449 pazienti affetti da COVID-19 e 104 con polmonite non-COVID la mortalità risultava doppia nei primi rispetto ai secondi (mortalità dopo 28 giorni: 29.8% versus 15.4%, $p = 0.003$). I pazienti con COVID-19 erano più anziani (65.1 ± 12.0 versus 58.4 ± 18.0 anni, $p < 0.001$) e, a testimoniare una più intensa flogosi, la conta delle piastrine mostrava valori più elevati rispetto ai non COVID-19 (215 ± 100 versus $188 \pm 98 \times 10^9/L$, $p = 0.015$).

L'uso di eparina sembrava migliorare la prognosi, soprattutto nei pazienti con COVID-19 ed un livello circolante di D-dimero $> 3.0 \mu\text{g/mL}$ verso i rimanenti (mortalità dopo 28 giorni: 32.8% versus 52.4%, $p = 0.017$) (15). In accordo con ciò, in 183 pazienti consecutivamente ricoverati per COVID-19, in cui la mortalità era fortemente influenzata da un più elevato livello circolante sia di D-dimero, sia di FDP ($p < 0.05$), il 71.4% dei pazienti deceduti versus lo 0.6% (cioè un singolo paziente) di quelli sopravvissuti incontravano i criteri per la diagnosi di coagulazione intravascolare disseminata della International society on thrombosis and haemostasis (16). Il tempo dal ricovero all'insorgenza della coagulopatia era assai breve (mediana 4 giorni, range 1-12) (16). Gli stessi autori sostanzialmente confermavano quanto rilevato nella precedente casistica, dimostrando però anche, in 449 pazienti con COVID-19 severa,

che il trattamento con eparina a basso peso molecolare (o comunque con un anticoagulante), somministrato per almeno una settimana, migliorava la prognosi nei pazienti con un punteggio Sepsis Induced Coagulopathy (SIC) ≥ 4 versus i rimanenti (40.0% versus 64.2%, $p = 0.029$), oppure un livello circolante di D-dimero > 6 volte il limite superiore della norma versus i rimanenti (32.8% versus 52.4%, $p = 0.017$) (17).

Nel loro insieme, questi dati indicano chiaramente come in COVID-19 esista una importante compromissione cardiovascolare, da intendere tanto come pre-esistenza di patologia e suo deterioramento in corso di infezione virale, quanto come comparsa di malattia in pazienti senza una precedente anamnesi positiva per patologie cardiovascolari. Oltre a questo, tuttavia, va chiaramente indicato come COVID-19 implichi una notevole attivazione della coagulazione, con possibile comparsa di fenomeni trombotici (anche embolici ?) a livello polmonare, in assenza di fattori di rischio predisponenti e/o di comparsa precedente di tromboflebite dell'arto inferiore (13). Per questo motivo, è stata raccomandata la prescrizione di eparina a basso peso molecolare o fondaparinux in tutti i pazienti ricoverati per COVID-19 (18). Una analoga raccomandazione è stata fatta, per lo stesso motivo, anche in Italia (19). In aggiunta, una raccomandazione simile è stata fatta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, ma per motivi non completamente condivisibili, cioè per prevenire eventuali tromboflebiti (20). Questa preoccupazione è corretta, ma non è non in linea con le evidenze indicanti come i pazienti affetti da COVID-19 possano manifestare trombosi, soprattutto in territorio polmonare, anche in assenza di fattori di rischio specifici e/o precedenti emboligeni (21). Pertanto, è opportuno monitorizzare attentamente la coagulazione in tutti i pazienti con COVID-19. Questo per il rischio – presente particolarmente nei pazienti con evoluzione più severa – di manifestare fenomeni trombotici e/o una forma di coagulazione intravascolare disseminata.

COVID-19 e farmaci inibenti il sistema renina-angiotensina-aldosterone

In ultimo, due ulteriori aspetti meritano di essere brevemente approfonditi in merito a COVID-19 e malattie cardiovascolari.

Il primo è quello relato alla ormai vexata quaestio del potenziale ruolo favorente esercitato da ACE-inibitori o sartani nei confronti della replicazione virale. A suppor-

A) ARB ed ACE2, B) ACE-inibitori ed ACE2, C) Assenza di implicazioni prognostiche negative della terapia con ACE-inibitori o ARB, con significativo effetto protettivo nei confronti del pattern linfocitario esercitato da ACE-inibitori o ARB

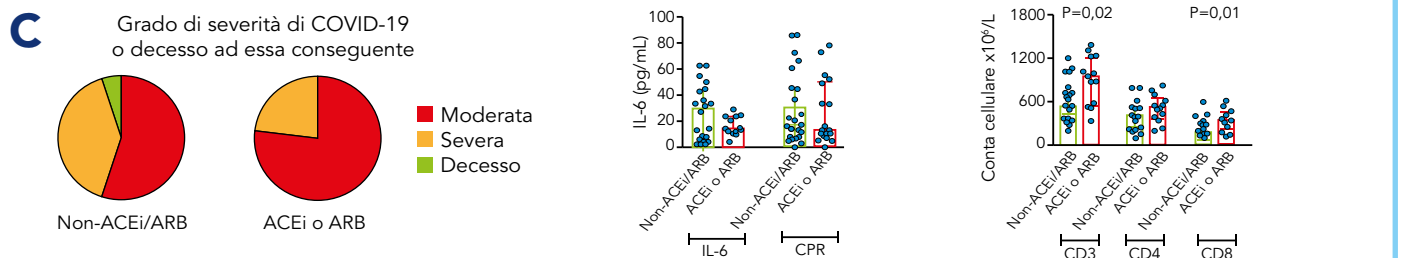
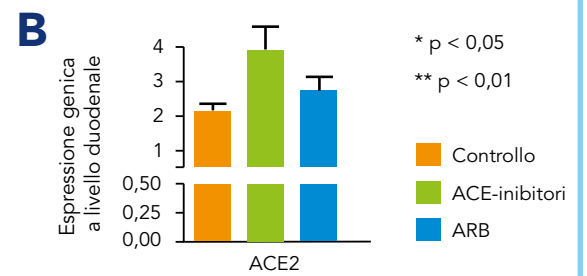
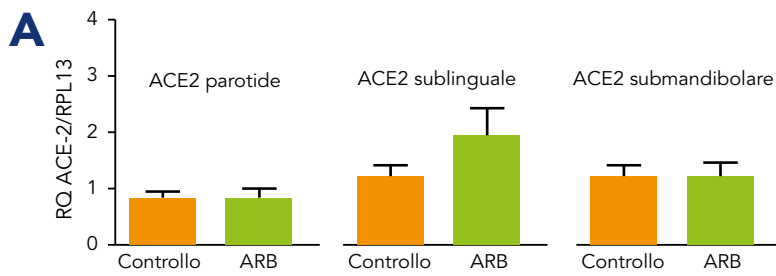
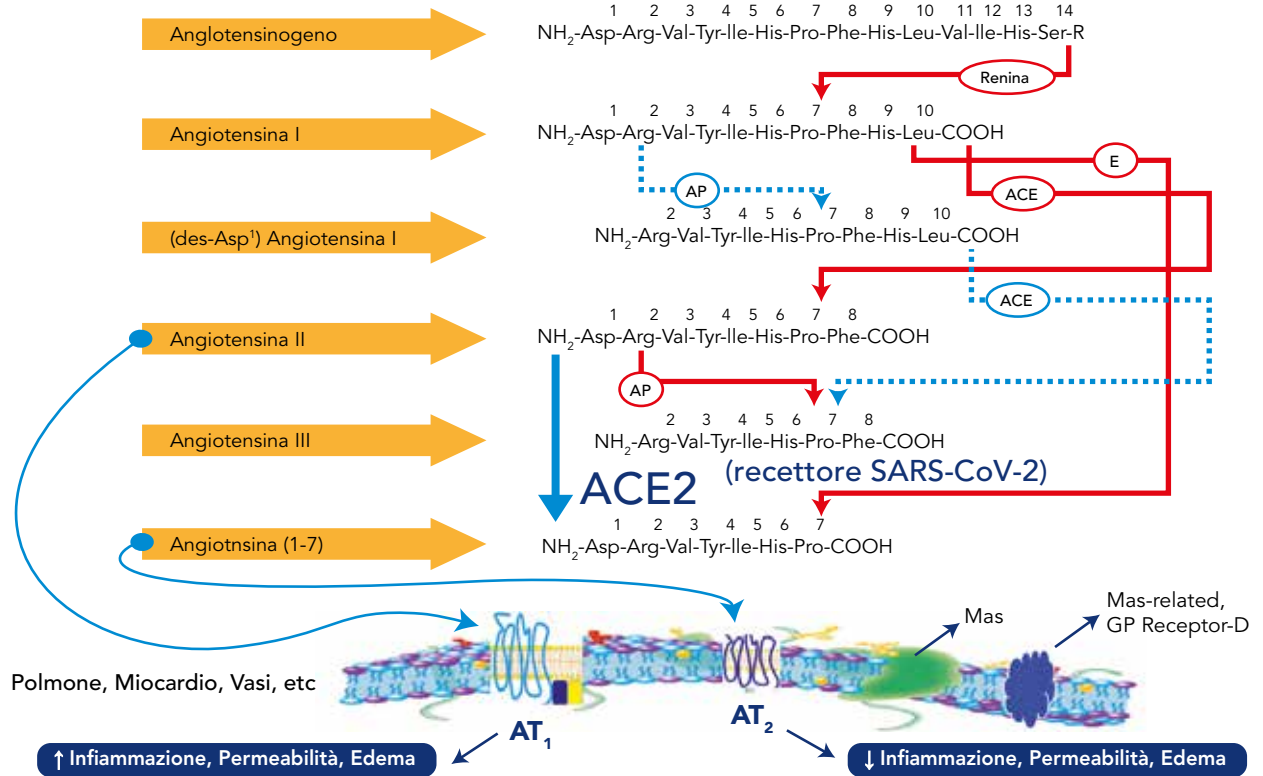


Figura in alto: ACE2 trasforma angiotensina II in angiotensina 1-7, ma costituisce anche il fondamentale recettore funzionale per SARS-CoV-2 (a sinistra). **Figura A:** incremento non significativo di ACE2 a livello delle ghiandole salivari indotto da antagonisti del recettore di tipo 1 per l'angiotensina II, ARB; **Figura B:** incremento significativo di ACE2 indotto da ACE-inibitori a livello intestinale; **Figura C:** dati ottenuti in pazienti colpiti da COVID-19 non mostrano alcun ruolo prognosticamente negativo di ACE-inibitori o ARB (grafico a torta), mentre ne indicano l'uso come seguito da una modesta riduzione di interleuchina-6 e proteina C reattiva (al centro nella immagine C) e ad una significativa protezione nei confronti del pattern linfocitario (all'estrema destra nella stessa immagine), come noto fortemente alterato dal virus. I tre richiami bibliografici sono nel testo.

La figura in alto è originale dell'autore

Figura 3

to di tale ruolo, ACE-inibitori e sartani possono favorire l'espressione di ACE2, cioè dell'enzima che permette la trasformazione di angiotensina II in angiotensina 1-7 ed è il recettore cardine per l'ingresso di SARS-CoV2 all'interno delle cellule (Figura 3) (1,2,22,23,24,25,26). In contrasto con lo stesso, invece, è la non univocità dei dati sperimentali (27,28) ed il ruolo protettivo che ACE2 svolgerebbe nei confronti della flogosi polmonare (29,30). In accordo con ciò, come in precedenza per la SARS (31), anche per COVID-19 è stato suggerito che il blocco del recettore AT1 e l'aumento dell'attività/disponibilità di ACE2 possano svolgere un ruolo protettivo e non lesivo nei confronti delle manifestazioni polmonari conseguenti ad infezione da parte di SARS-CoV-2 (32,33,34). Pertanto, le conclusioni sul ruolo negativo di ACE-inibitori e sartani nei confronti di COVID-19 meritano una accurata valutazione epidemiologica e, in atto, non sono applicabili alla realtà.

A supporto di ciò, i primi dati provenienti dalla Cina non confermano il ruolo negativo degli ACE-inibitori o dei sartani nel paziente affetto da COVID-19 (35) (semai suggeriscono il contrario), mentre indicano una consistente attivazione del sistema renina-angiotensina – forse indotta da SARS-CoV2 a causa della occupazione di ACE2 e, quindi, della minore degradazione di angiotensina II in angiotensina 1-7 – con tutte le implicazioni pro-infiammatorie, e quindi prognosticamente negative, che ciò implica (Figura 3) (36). La incongrua sospensione di farmaci dimostratamente salvavita come ACE-inibitori o sartani, quindi, come ricorda giustamente la Società italiana dell'Ipertensione Arteriosa, è da evitare perché non fondata su alcuna evidenza epidemiologica (37). Il futuro, ovviamente, verrà chiamato a confermare oppure smentire questa conclusione.

COVID-19 ed intervallo QT

Ultima, ma non per ultima, nella lista dei legami tra COVID-19 e malattia cardiovascolare è quella giustamente richiamata dalla Società Italiana di Cardiologia (38). Infatti, molti tra i farmaci utilizzati per COVID-19 possono interferire con l'intervallo QT. In particolare, idrossiclorochina, azitromicina, lopinavir e ritonavir possono interferire con la corrente I_{Kr} ed allungare significativamente il QT. Anche la diarrea eventualmente presente può favorire, attraverso la ipokaliemia, l'effetto negativo dei farmaci sopra listati sull'intervallo QT. Pertanto, è opportuno certo riflettere (Figura 1) sull'enorme numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale che

Sulla relazione ACE-inibitori/sartani e COVID-19 non esiste al momento letteratura e, ne consegue, entrambi vanno di norma continuati se il paziente contrae COVID-19.

vanno incontro a COVID-19, ma anche non dimenticare che eventuali tachiaritmie ventricolari potrebbero essere favorite dalla terapia usata per contrastare l'infezione virale. Pertanto, come giustamente richiamato (38), controllare l'intervallo QT assume particolare rilevanza in corso di pandemia da SARS-CoV-2.

Conclusione

In conclusione, COVID-19 è senz'altro una malattia principalmente polmonare. La polmonite, tuttavia, può essere direttamente legata al virus, ma anche essere conseguente, apparentemente in una fase più tardiva di malattia, a quella che una volta – in modo un po' grossier, ma tutt'altro che lontano dal vero – veniva definita reazione immune iperergica o "*tempesta di citochine*" (Figura 2). Per motivi simili, la polmonite non è l'unica manifestazione di malattia da SARS-CoV-2, poiché patologie cardiovascolari sono spesso pre-esistenti negli infettati, di cui deteriorano la prognosi, o sono indotte dal virus. In questo, va ricordato lo stato trombotico SARS-CoV2-correlato, con possibili manifestazioni trombotiche e forme di coagulazione intravascolare disseminata.

Ultimo, ma non certo per ultimo, l'attenzione nei confronti del QT ed il dibattito – intenso, ma destinato a risolversi, a mio avviso, in una bolla di sapone o in considerazione opposte alle attuali – su una suggerita influenza negativa di ACE-inibitori e sartani sul potenziale lesivo di SARS-CoV-2. In atto, è bene ribadirlo in conclusione: sulla relazione ACE-inibitori/sartani e COVID-19 c'è il nulla e, ne consegue, entrambi vanno di norma continuati se il paziente contrae COVID-19.

Bibliografia

1. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, Chaillon A. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol.* 2020 Feb 27.
2. Ye ZW, Yuan S, Yuen KS, Fung SY, Chan CP, Jin DY. Zoonotic origins of human coronaviruses. *Int J Biol Sci.* 2020;16(10):1686-1697
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan

- G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395(10223):497-506.
4. Page J. Virus Sparks Soul-Searching Over China's Wild Animal Trade. *The Wall Street Journal*. <https://www.wsj.com/articles/virus-sparks-soul-searching-over-chinas-wild-animal-trade-11580055290>
 5. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun*. 2020 Feb 26:
 6. Ignatius D. How did covid-19 begin? Its initial origin story is shaky. *The Washington Post*, 2020. https://www.washingtonpost.com/gdpr-consent/?next_url=https%3a%2f%2fwww.washingtonpost.com%2fopinions%2fglobal-opinions%2fhow-did-covid-19-begin-its-initial-origin-story-is-shaky%2f2020%2f04%2f02%2f1475d488-7521-11ea-87da-77a8136c1a6d_story.html
 7. Thiessen MA. China should be legally liable for the pandemic damage it has done. *The Washington Post*, 2020. <https://www.washingtonpost.com/opinions/2020/04/09/china-should-be-legally-liable-pandemic-damage-it-has-done/>
 8. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A; COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA*. 2020 Apr 6.
 9. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5351&lingua=italiano&menu=vuoto>
 10. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Report-COVID-2019_6_aprile.pdf
 11. Siddiki HK e Mehra S. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal. *JHLT*, 2020
 12. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, Masoumi A, Jain SS, Burkhoff D, Kumaraiah D, Rabbani L, Schwartz A, Uriel N. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2020 Mar 21.
 13. Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, Topkara VK, Clerkin KJ, Horn E, Rabbani L, Brodie D, Jain SS, Kirtane A, Masoumi A, Takeda K, Kumaraiah D, Burkhoff D, Leon M, Schwartz A, Uriel N, Sayer G. The Variety of Cardiovascular Presentations of COVID-19. *Circulation*. 2020 Apr 3.
 14. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, Liu XH, Zhu CL. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Mar 16.
 15. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Apr 3.
 16. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847].
 17. (Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 Mar 27.
 18. Lin L, Lu L, Cao W, Li T Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection-a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):727-732.
 19. (<https://anticoagulazione.it/index.php/news/la-rubrica-del-prof-prandoni/1404-comunicazione-importante-in-merito-alla-diffusione-dell-epidemia-da-coronavirus-covid-19-in-italia>).
 20. (<https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf>).
 21. D Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J*. 2020 Mar 3).
 22. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005;111(20):2605-10.
 23. Ishiyama Y, Gallagher PE, Averill DB, Tallant EA, Brosnihan KB, Ferrario CM. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors. *Hypertension*. 2004;43(5):970-6.
 24. Jessup JA, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Chappell MC, et al. Effect of angiotensin II blockade on a new congenic model of hypertension derived from transgenic Ren-2 rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;291(5):H2166-72.
 25. Cano JP et al *PLoS One*. 2019 May 22;14(5):e0217030
 26. Vuille-dit-Bille RN et al *Amino Acids*. 2015 Apr;47(4):693-705.
 27. Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, Griggs K, Patel SK, Burrell LM. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions. *Clin Sci*. 2012;123(11):649-58.
 28. Walters TE, Kalman JM, Patel SK, Mearns M, Velkoska E, Burrell LM. Angiotensin converting enzyme 2 activity and human atrial fibrillation: increased plasma angiotensin converting enzyme 2 activity is associated with atrial fibrillation and more advanced left atrial structural remodelling. *Europace*. 2017;19(8):1280-7.
 29. Imai Y, Kuba K, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64(15):2006-12.
 30. Supé S, Kohse F, Gemhardt F, Kuebler WM, Walther T.

- Therapeutic time window for angiotensin-(1-7) in acute lung injury. *Br J Pharmacol*. 2016;173(10):1618-28.
31. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2006;6(3):271-6. Epub 2006 Apr 3.
 32. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective Effect of Angiotensin-converting Enzyme 2 and its Effect on the Prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Mar 27.
 33. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res*. 2020 Mar 4.
 34. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ACE-inhibitors and ARBs in COVID-19 patients. *Elife*. 2020;9.
 35. Meng J, Xiao G, Zhang J, He X, Ou M, Bi J, Yang R, Di W, Wang Z, Li Z, Gao H, Liu L, Zhang G. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020 Dec;9(1):757-760.
 36. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, Wang Z, Li J, Li J, Feng C, Zhang Z, Wang L, Peng L, Chen L, Qin Y, Zhao D, Tan S, Yin L, Xu J, Zhou C, Jiang C, Liu L. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020;63(3):364-374
 37. <https://siia.it/notizie-siia/farmaci-antipertensivi-e-covid-19-la-posizione-della-siia-ribadita-da-societa-scientifiche-europee-ed-internazionali/>
 38. <https://www.sicardiologia.it/public/SIC-Covid-e-QT.pdf>

La farmacia nell'era COVID-19 sempre più al centro della rete assistenziale

Dal progetto "zero eventi cardio cerebrovascolari" conferme del ruolo strategico delle farmacie nella rete territoriale dell'assistenza

Giovambattista Desideri

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

Nell'era COVID l'assistenza per le patologie non-COVID, ben più diffuse dell'infezione da coronavirus SARS-CoV-2, è stata dall'oggi al domani completamente "ribaltata" nel territorio, rafforzando la dimostrazione di quanto sia importante il ruolo del medico di medicina generale e del farmacista nel migliorare lo stato di salute della nostra popolazione.

La recente pandemia da Severe Acute Respiratory Syndrome - Coronavirus - 2 (SARS-CoV-2) ha completamente ridisegnato gli scenari assistenziali definendo due principali aree in intervento. Da una parte l'assistenza in urgenza/emergenza ai pazienti con Corona Virus Disease - COVID-19 più gravi all'interno delle strutture ospedaliere, dall'altra uno spostamento pressochè completo a livello territoriale delle prestazioni assistenziali per le forme meno severe di COVID-19 e con esse di tutte le patologie croniche che, ovviamente, non sono sparire con l'arrivo dell'epidemia. I ricoveri non-COVID, invero, si sono sostanzialmente azzerati nel giro di un paio di settimane dal momento in cui la pandemia ha varcato i confini del nostro Paese e le prestazioni ambulatori non urgenti sono state

sospese per limitare al massimo gli spostamenti di persone e centralizzare ogni sforzo assistenziale sull'emergenza COVID-19. Tutta l'assistenza per le patologie non-COVID, ben più diffuse dell'infezione da coronavirus SARS-CoV-2, è stata dall'oggi al domani completamente "ribaltata" nel territorio. Prova ne è l'impegno enorme profuso dai medici di medicina generale per assistere i loro pazienti.

Mentre i riflettori erano tutti puntati sulle strutture di terapia intensiva e di rianimazione e sulle tante "degenze COVID" spuntate dal nulla per fronteggiare l'emergenza, questi professionisti della medicina territoriale hanno garantito una adeguata assistenza sanitaria ai pazienti con patologie croniche: dall'ipertensione alla broncopneumopatia cronica ostruttiva, dal diabete

La storia recente ben ci dimostra il valore centrale della farmacia sia in "tempo di pace che in tempo di guerra".

mellito, alle dislipidemia e alle malattie cardiovascolari. Non meno rilevante è stato il ruolo di tanti giovani medici "arruolati" nelle Unità Speciali di Continuità Assistenziali-USCA con il compito di supportare la rete sanitaria territoriale con interventi direttamente a domicilio nell'assistenza ai pazienti COVID-19, dimessi dalle strutture ospedaliere o mai ricoverati, con bisogni di assistenza compatibili con la permanenza al domicilio, e per la cura a casa di pazienti con sintomatologia simil-influenzale, di cui non era stata certificata l'eventuale positività ma che dovevano essere considerati come sospetti casi COVID.

Questi giovani colleghi hanno messo sul campo robuste conoscenze cliniche, un grosso impegno emotivo e tanta voglia di fare.

Le farmacie si sono trovate coinvolte appieno nella gestione di questa situazione di enorme, e largamente inattesa, criticità in ragione della loro posizione di "prima linea", impegnate nel fronteggiare da un lato la crescente richiesta di igienizzanti e di dispositivi di protezione individuali e dall'altra per fornire agli utenti preziosi consigli gestionali sulle succitate problematiche cliniche croniche.

I pazienti non di rado hanno dovuto confrontarsi con difficoltà oggettive nel raggiungere i loro medici curanti, oberati da un carico assistenziale enorme ed in non pochi casi in quarantena perché essi stessi raggiunti dal coronavirus. Medici di medicina generale e farmacisti hanno contribuito in modo fondamentale ad evitare il tracollo del nostro sistema sanitario in un momento di estrema criticità, garantendo un'adeguata assistenza a livello territoriale ad una moltitudine di pazienti che per minor gravità del quadro clinico o per mancanza di posti letto, non hanno potuto ricevere cure in ambito ospedaliero. Le vittime della COVID-19 tra medici di medicina generale e farmacisti ben dimostrano lo spirito di abnegazione di questi professionisti. Alcuni dei farmacisti esercitavano in piccoli centri, evidente dimostrazione del valore sociale che riveste la rete capillare delle farmacie e la funzione di primo riferimento sul territorio che da sempre svolge il farmacista.

Il progetto "zero eventi cardio- e cerebrovascolari", nato sotto l'egida della Fondazione per la ricerca sull'ipertensione arteriosa della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (SIIA) e della Società Italiana di Medicina Generale e delle cure primarie (SIMG) con l'intento di sensibilizzare gli utenti delle farmacie nei confronti delle problematiche cardiovascolari, ben aveva colto, in tempi non sospetti, il ruolo strategico delle farmacie quali pilastro fondamentale della rete assistenziale territoriale. Il report della seconda fase del progetto, che presentiamo in queste pagine, assume oggi una connotazione ancora più autentica perché la storia recente ben ci dimostra il valore centrale della farmacia sia in "tempo di pace che in tempo di guerra".

Il progetto ha visto la partecipazione di circa 800 farmacie e 51 infermieri su tutto il territorio nazionale che hanno ospitato, in spazi dedicati, infermieri professionali che hanno somministrato agli utenti delle farmacie un questionario sulla stima del rischio cardiovascolare e misurato la pressione arteriosa con apparecchi automatici messi cortesemente a disposizione dalla COR-MAN. Il progetto prevedeva anche la dispensazioni di consigli da parte degli infermieri adeguatamente formati e la distribuzione di materiale informativo.

L'analisi dei dati relativi agli 8.439 utenti delle farmacie arruolati nel progetto fornisce un quadro molto preciso della realtà assistenziale che vede nella farmacia un avamposto assistenziale di riferimento. Gli utenti, prevalentemente donne (63%), erano soprattutto ultrasettantenni (32%) o appartenenti alle fasce di età 60-69 anni (26%) e 50-59 anni (23.3%). La quota di soggetti più giovani era decisamente meno rappresentata (7.4% di età <40 anni, 11.3% di età compresa tra 40 e 49 anni) (Figura 1).

Questa distribuzione anagrafica degli utenti delle farmacie dimostra come soprattutto i soggetti anziani, o più in generale i meno giovani, in ragione delle polipatologie croniche che non di rado li affliggono, possono trovare nelle farmacia un valido supporto informativo/gestionale che soprattutto, ma non solo, in momenti di criticità quale quello attuale è di importanza fondamentale. La prevalenza del fumo di tabacco è risultata pari al 19% degli intervistati, con un consumo medio sigarette inferiore a 10 sigarette/die nel 52% dei casi, tra 10 e 20 sigarette/die nel 33% dei casi e superiore a 20 sigarette/die nel 25% dei casi. Si tratta di dati poco confortanti anche in considerazione del fatto che

Distribuzione per fasce di età degli 8.439 utenti delle farmacie arruolati nel progetto "zero eventi cardio-cerebrovascolari"

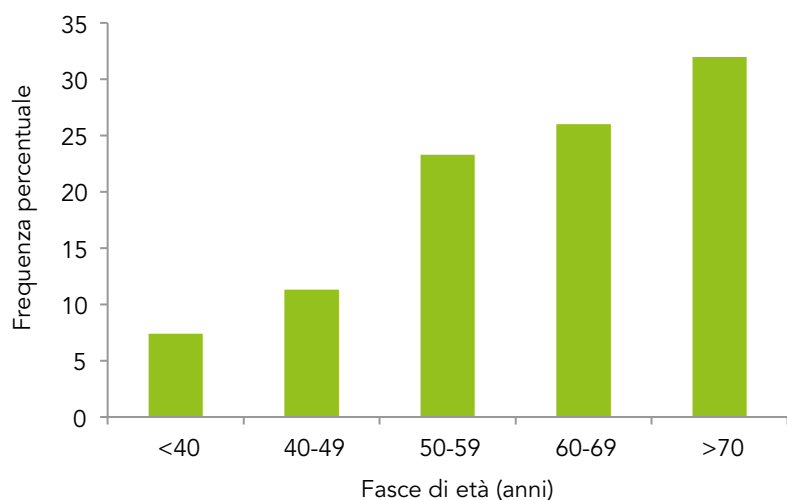


Figura 1

la maggioranza dei fumatori (64%) riferiva un'abitudine tabagica della durata superiore ai 15 anni. La lesività di fattori di rischio cardiovascolare dipende, infatti, non tanto dall'esposizione "puntuale" ai fattori di rischio medesimi quanto dell'intensità dell'esposizione agli stessi che sua volta è legata all'entità dell'esposizione (nel caso specifico il numero di sigarette al giorno) e dalla durata temporale dell'esposizione medesima. Fumare per più di 15 anni certamente lascia dei "segni indelebili" a livello della parete vascolare. Peraltro, circa il 12% degli intervistati ha riferito di essere esposto al fumo passivo, problematica tanto rilevante quanto spesso trascurata. La farmacia rappresenta senza dubbio una sede importante per veicolare ed amplificare il messaggio salutistico di astensione/sospensione dell'abitudine tabagica.

La prevalenza del diabete noto è risultata pari al 12% mentre il 9.4% ha riferito di non sapere se poteva essere affetto o meno da diabete.

Decisamente più elevata la prevalenza dell'ipertensione arteriosa nel campione di utenti delle farmacie; il 44% degli intervistati sapeva di essere iperteso mentre il 9% non sapeva riferire di essere iperteso o meno. Questi dati relativi alla consapevolezza della propria condizione di iperteso o normoteso enfatizzano l'importanza dell'intervento educativo che il proget-

to "zero eventi cardio e cerebrovascolari" si riproponeva. Se si considera, infatti, la semplicità con cui è oggi possibile misurare la pressione in farmacia, o al proprio domicilio, oltre che nello studio del medico, grazie alla disponibilità di misuratori di semplice utilizzo ed affidabili, appare poco giustificabile che qualcuno ancora sia ignaro dei propri valori pressori. Particolarmente significativo il fatto che circa un terzo degli utenti (36.6%) che ha riferito di non essere iperteso o di non sapere se essere iperteso o meno, di fatto assumeva farmaci antipertensivi. Questo dato suggerisce che non di rado i pazienti, soprattutto se anziani, non hanno piena consapevolezza della motivazione alla base dell'assunzione di un determinato farmaco. Anche questa rappresenta una importante area di intervento educativa perché soltanto la consapevolezza della propria condizione di iperteso può permettere il pieno coinvolgimento del paziente nel progetto terapeutico più adeguato

per ottimizzare il controllo pressorio e per evitare errori nell'assunzione dei farmaci. Ancor più rilevante il riscontro di aumentati valori pressori nel 27.8% dei pazienti che riferivano di non essere ipertesi o di non sapere se esserlo o meno. Questo dato purtroppo è piuttosto ricorrente nella letteratura scientifica al punto che ancora oggi la regola della metà relativamente al controllo della pressione arteriosa sembra avere mantenuto (invero inspiegabilmente...) immutata la sua validità: circa la metà dei pazienti ipertesi sa di esserlo, tra questi solo la metà viene trattata e tra i trattati solo la metà raggiunge un adeguato controllo pressorio (1,2,3). La possibilità di misurare la pressione in farmacia, di fornire informazioni su come misurare la pressione al proprio domicilio e sul significato da attribuire ai valori pressori rilevati in ambito domiciliare ed, infine, la sensibilizzazione dei pazienti nei confronti dell'importanza strategica di essere aderenti alle prescrizioni farmacologiche e non farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione fa della farmacia il luogo dove meglio il messaggio di salute può coniugarsi con consiglio gestionali pratici.

La prevalenza della condizione di ipercolesterolemia nota è risultata del 39.6% mentre il 13.% degli intervistati non ha saputo riferire in merito alla propria cole-

Prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare "noti" negli 8.439 utenti delle farmacie arruolati nel progetto "zero eventi cardio-cerebrovascolari"

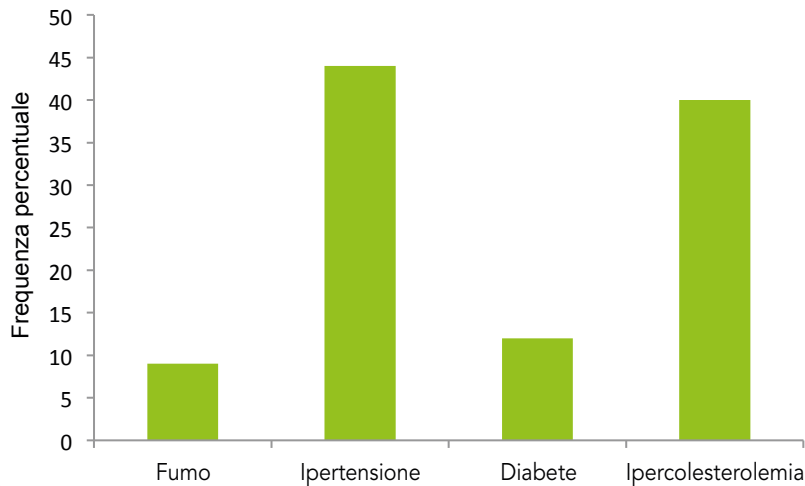


Figura 2

sterolemia. Invero, la consapevolezza del proprio stato di normocolesterolemico o ipercolesterolemico non è agevole come nel caso dell'ipertensione arteriosa, per la quale i valori di normalità sono definiti da un'unica soglia per tutti i pazienti (140/90 mmHg) (4), in quanto i livelli desiderabili di colesterolemia variano in relazione al profilo di rischio del paziente (5).

Il 32% degli utenti intervistati ha riferito di essere affetto da fibrillazione atriale mentre il 6.8% non sapeva fornire indicazioni al riguardo. L'utilizzo di dispositivi automatici per la misurazione pressoria dotati di un algoritmo per l'identificazione di irregolarità del battito cardiaco ha consentito di rilevare una possibile fibrillazione atriale non nota in circa l'1.3% degli utenti delle farmacie coinvolti nel progetto. La presenza di irregolarità del battito cardiaco è stata rilevata grazie agli strumenti utilizzati per la misurazione pressoria nel 92% degli utenti che sapevano di essere affetti da fibrillazione atriale. Peraltro, non è improbabile che nell'esiguo numero di pazienti nei quali lo sfigmomanometro automatico non ha registrato irregolarità del ritmo non si possa parlare di falsi negativi ma semplicemente di periodi di ritmo sinusale in pazienti con fibrillazione atriale parossistica. Questi dati sono di indiscutibile interesse in quanto confermano in un contesto di "mondo reale" l'affidabilità dei moderni automisuratori della

pressione arteriosa. L'uso diffuso di questi misuratori automatici potrebbe consentire di svelare la quota sommersa di pazienti con fibrillazione atriale nei quali l'indicazione all'uso della terapia anticoagulante rappresenta una precisa indicazione da parte delle linee guida (6). È evidente che la decisione se intraprendere (e con quale tempestività) successive indagini diagnostiche è sempre di pertinenza del medico di fiducia al quale è importante che il paziente segnali l'eventuale riscontro ripetuto di irregolarità del battito cardiaco. La precisa caratterizzazione dell'aritmia richiede sempre una valutazione elettrocardiografica (ECG basale, ECG dinamico delle 24 ore, loop recorder) anche se alcuni misuratori possono suggerire la possibile presenza di fibrillazione atriale con elevata sensibilità e specificità. Ciò che viene richiesto ai moderni misuratori della pressione arteriosa, ovviamente, non è la capacità di porre diagnosi certa di aritmia ma di segnalare la presenza di una qualsiasi generica irregolarità del ritmo. Questi molteplici informazioni che possono fornire i moderni dispositivi automatici per la misurazione pressoria implicano, ovviamente, l'uso di apparecchi validati da rigidi protocolli internazionali, requisito imprescindibile per poter sfruttare appieno i molteplici vantaggi derivanti dall'automisurazione della pressione arteriosa. Questo

Distribuzione dei livelli di rischio cardiovascolare "percepito" dagli utenti delle farmacie (A) e stimato con le carte del rischio (B)

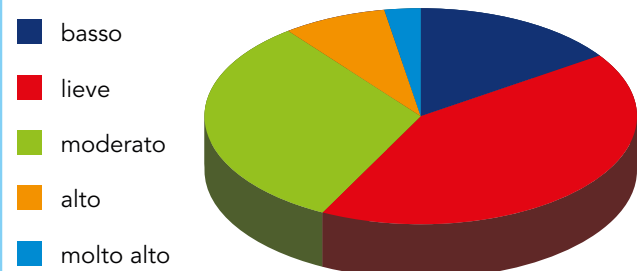


Figura 3

aspetto dovrebbe essere ben sottolineato al paziente che nell'acquisto dell'apparecchio può essere fuorviato da offerte particolarmente vantaggiose, soprattutto nel caso di acquisti online, dietro cui si nascondono apparecchi imprecisi o, comunque, non validati da rigidi protocolli internazionali. L'analisi del livello di rischio percepito dagli utenti ha confermato una certa tendenza ad una "autoindulgenza" nel percepire il proprio profilo di rischio visto che la larga maggioranza ha pensato di inquadrarsi in una scala arbitraria di rischio (da 1 a 5, rispettivamente basso, lieve, moderato, alto e molto alto) in una posizione centrale (rischio lieve nel 42% dei casi e moderato nel 32% dei casi) mentre una minoranza di utenti ha pensato di doversi collocare nelle fasce di rischio basso (15.5%), alto (7.8%) o molto alto (2.7%). Invero, dalla determinazione analitica del profilo mediante le carte del rischio effettuato in un campione di 1500 utenti delle farmacie è emersa una distribuzione del profilo di rischio leggermente meno favorevole (basso 5%, moderato 39.2%, alto 40.3% e molto alto 15.5%). Anche questo aspetto è di notevole rilevanza perché dimostra come il farmacista possano incidere in modo rilevante nella gestione del rischio cardiovascolare dei pazienti sia attraverso una più precisa definizione del livello di rischio sia attraverso una sensibilizzazione degli utenti sull'importanza di un controllo adeguato dei fattori di rischio e di una ottimale osservanza dei suggerimenti al riguardo forniti dal medico curante. Il farmacista, clinico, peraltro, per sua naturale vocazione professionale è sempre molto orientato a fornire consigli sulle strategie di intervento non farmacologiche, tra cui spiccano per rilevanza le modifiche salutari dello stile di vita e, ove opportuno, la supplementazione nutrizionale.

In conclusione, i dati raccolti nell'ambito del progetto "zero eventi cardio e cerebrovascolari" forniscono la chiara dimostrazione di quanto sia importante il coinvolgimento delle farmacie in ogni strategia di intervento che miri a migliorare il controllo dei fattori di rischio

cardiovascolare e, più in generale, lo stato di salute della nostra popolazione. La possibilità di identificare precocemente situazioni misconosciute di aumentato rischio cardiovascolare e di sensibilizzare gli utenti nei confronti delle problematiche cardiovascolari rappresenta una prerogativa della farmacia moderna ed una opportunità da valorizzare al massimo per cercare di ridurre ulteriormente il peso ancora troppo elevato di queste patologie nella nostra società. Questa opportunità era importante prima, lo è ancora di più oggi e lo sarà anche nel prossimo in ragione dell'ampliamento delle distanze sociali imposte da disposti normativi e da atteggiamenti individuali giustamente prudenziali che porterà le farmacie ancora di più al centro della rete assistenziale dei nostri pazienti.

Bibliografia

1. Scheltens T, Bots ML, Numans ME, et al. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rule of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007 Feb;21(2):99-106.
2. Filippi A, Paolini I, Innocenti F, et al. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J Hum Hypertens*. 2009 Nov;23(11):758-63.
3. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a Large Database by the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Dec;23(4):387-393
4. 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 Sep 1;39(33):3021-3104.
5. 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 Jan 1;41(1):111-188
6. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr21;39(16):1330-1393.

Pressione normale-alta: rischi correlati ed approccio nutraceutico

Davide Grassi

Medicina clinica, sanità pubblica, scienze della vita e dell'ambiente, Università degli Studi de L'Aquila

Negli ultimi decenni le linee guida hanno identificato nella "pre-ipertensione" o nella "pressione normale-alta" a seconda della terminologia scelta un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa, di danno d'organo e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine, specie nei soggetti più giovani.

Epidemiologia della pressione normale-alta: correlazioni col rischio cardiovascolare

Nonostante gli sforzi applicati da società scientifiche ed istituzioni per aumentare la sensibilità della popolazione generale all'importanza di mantenere un'adeguata attenzione allo stile di vita, le malattie cardiovascolari rappresentano ancora la prima causa di morte nei paesi industrializzati. Fra i fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiovascolari, specie di cerebrovascolari e scompenso cardiaco, è l'ipertensione arteriosa. E' infatti ampiamente noto a tutti come all'aumento dei valori pressori aumenti il rischio di sviluppare malattia cardio e cerebrovascolare e come, salvo casi particolari, l'ottimizzazione dei livelli pressori si associ ad una riduzione del rischio stesso (1).

Negli ultimi anni la ricerca epidemiologica si è focalizzata sull'effetto di livelli di lievemente alterati rispetto alla pressione ottimale. Nell'accezione delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea dell'Ipertensione (ESH), la pressione "Normale-Alta" è definita dalla presenza confermata in più rilevazioni di valori di pressione sistolica compresi fra 130 e 139 mmHg e/o di pressione diastolica compresi fra 85 e 89 mmHg: questa condizione clinica, che interessa ca. il 30% della popolazione generale, è caratterizzata da un rischio cardiovascolare che sembra crescere in modo proporzionale rispetto ai valori ottimali di 120/80 mmHg (2).

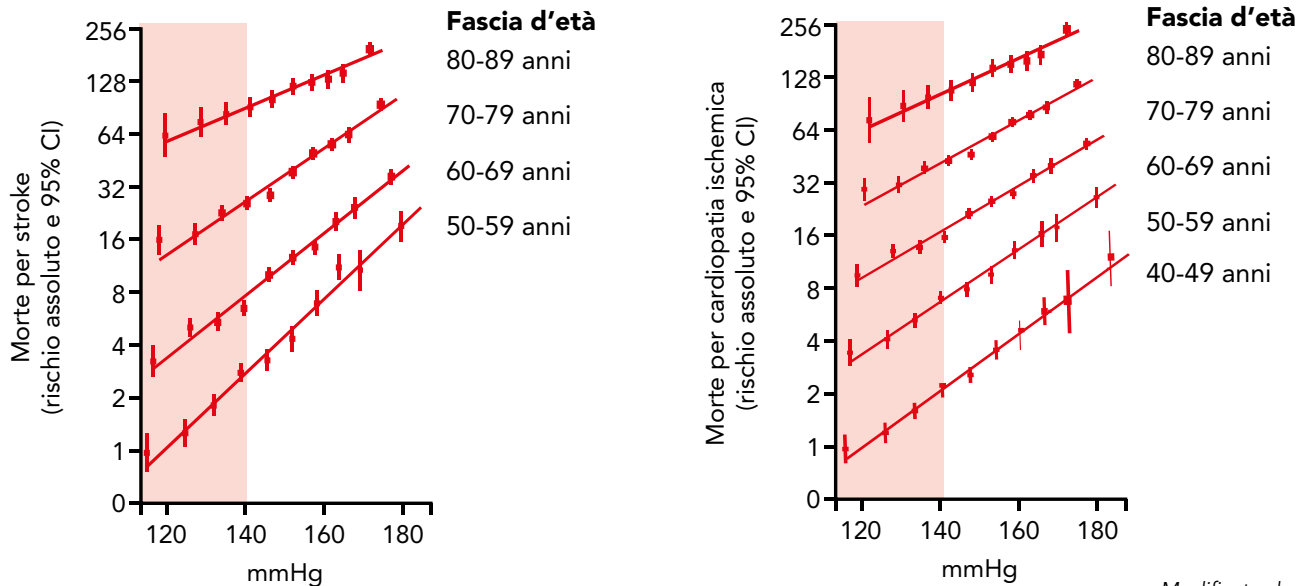
Negli ultimi due decenni quindi le linee guida statuni-

tensi hanno identificato nella "pre-ipertensione" (3) e le linee guida europee nella "pressione normale-alta" (4) un fattore di rischio per lo sviluppo di ipertensione arteriosa (5), di danno d'organo e di complicanze cardiovascolari sul lungo termine, specie nei soggetti più giovani (Figura 1, Box 1).

Pressione normale-alta come fattore di rischio: i numeri (modificato da ref. 1)

- Aumento del rischio di sviluppare ipertensione a breve termine (2-4 anni) dell'8-20%
- Aumento del rischio di sviluppare ipertensione a lungo termine del 4-9%
- É necessario trattare 10 adulti con preipertensione con modificazioni importanti dello stile di vita e 5 con farmaci per prevenire un caso di ipertensione incidente
- Il rischio di eventi cardiovascolari in adulti di mezza età è dell'1%/anno in soggetti senza diabete o malattia cardiovascolare, mentre del 2-4% in soggetti con una o entrambe le comorbidità
- Il rischio viene ridotto dalla terapia antipertensiva in soggetti diabetici o in prevenzione secondaria, mentre è meno chiaro nei soggetti a rischio minore

Correlazione fra rischio di eventi cerebrovascolari e coronarici e pressione arteriosa con particolare riferimento alla pressione normale/normale-alta



Modificato da ref. 6

Figura 1

Per quanto riguarda la correlazione fra pressione subottimale e danno d'organo, una recente meta-analisi di 6 studi clinici che hanno coinvolto 60.949 ha concluso che i soggetti affetti da pressione normale-alta presentano alterazioni ecocardiografiche intermedie fra il pattern sano e quello presente in soggetti francamente ipertesi (7). Un'ulteriore meta-analisi di 7 studi clinici che hanno coinvolto 7645 soggetti conclude con l'osservazione che lo spessore intimo-mediale carotideo (IMT) misurato nei soggetti con pressione normale-alta è intermedio fra quello dei soggetti normotesi e quello dei pazienti affetti da ipertensione consolidata (9).

Seppure basata su meno dati, una conclusione simile è stata tratta anche per quanto riguarda il danno retinico correlato all'ipertensione arteriosa (9).

Questi dati supportano l'importanza di considerare la necessità di prevenire l'innalzamento della pressione a livelli normali-alti e di ridurli quando ormai consolidati (10,11), anche se non vi è al momento un'evidenza di un chiaro rapporto costo-beneficio nel trattare questa tipologia di soggetti con la terapia farmacologica convenzionale (12,13).

Come gestire la pressione normale-alta?

La letteratura scientifica ci dice che la pressione normale-alta è un fattore di rischio che dovrebbe essere considerato e gestito. Ma come? Le linee guida della società europea dell'ipertensione definiscono come suggerimenti di classe I, basati su evidenze di livello A i seguenti accorgimenti:

- 1) Ridurre l'assunzione del sale sotto i 5 grammi/die,
- 2) Ridurre l'assunzione di alcool (specie nelle donne),
- 3) Aumentare il consumo di verdure, frutta fresca e secca, olio d'oliva, latticini a basso contenuto in grasso, riducendo l'apporto di carne,
- 4) Cercare di ottimizzare il peso corporeo portando il BMI fra 20 e 25 kg/m² e la circonferenza vita sotto a 94 cm per gli uomini ed 80 cm per le donne,
- 5) Aumentare l'esercizio aerobico regolare (ad es. 30 minuti di esercizio dinamico di intensità moderata 5-7 giorni alla settimana). Ovviamente annullare l'esposizione attiva o passiva al fumo di sigaretta è anche fortemente suggerito (14).

I vari modelli dietetici proposti (Mediterraneo, DASH, Atkin, altri) sembrano avere la stessa efficacia antiper-

Le evidenze cliniche a supporto dell'impiego di nutraceutici modulanti i livelli pressori nell'uomo sono numerose e spesso raccolte in meta-analisi. Anche le società scientifiche che si occupano di ipertensione arteriosa hanno sistematizzato le evidenze disponibili al fine di fornire un'idea chiara della loro applicabilità in pratica clinica.

tensiva, quando questi siano associati a calo ponderale. Ma la prescrizione di diete e programmi di esercizio fisico è spesso complesso, richiede molto tempo e l'efficacia è misurabile solo nei pazienti più complianti dopo mesi di cambiamento dietetico-comportamentale. In questo contesto, ricercatori di tutto il mondo hanno da anni cominciato ad identificare sostanze naturali (Nutraceutici) di origine alimentare o botanica con effetti emodinamici misurabili nell'uomo (15,16).

Linee guida e documenti di indirizzo

Le evidenze cliniche a supporto dell'impiego di nutraceutici modulanti i livelli pressori nell'uomo sono numerose e spesso raccolte in meta-analisi. In modo simile a quanto fatto da società scientifiche e gruppi di studio per i nutraceutici ipolipemizzanti (17,18), anche le società che si occupano di ipertensione arteriosa hanno quindi cercato di sistematizzare le evidenze disponibili e fornire un'idea più chiara della loro applicabilità in pratica clinica.

La Società Italiana Ipertensione Arteriosa (SIIA) infatti nel 2019 ha prodotto un ampio documento di consensus evidence-based sul rationale di impiego e l'evidenza clinica supportiva per un numero elevato di nutrienti, nutraceutici e fitoterapici (19).

A seguire, un panel di esperti della European Society of Hypertension (ESH) ha redatto un documento più snello, focalizzato su molti meno composti attivi, definendo però alcune precise raccomandazioni, qua sotto riassunte:

- Fra gli alimenti, l'evidenza più convincente si ha per la barbabietola rossa, seguito da succo di melograno, infuso di ibisco, sesamo e catechine.
- Fra i nutrienti, i livelli pressori possono essere ridotti da magnesio, potassio (con cautela nei pazienti con insufficienza renale avanzata e/o assumenti diuretici risparmiatori di potassio/antialdosteronici), e vitamina C

- Fra i nutraceutici non-nutrienti sono di interesse gli isoflavoni della soia nelle donne in perimenopausa, il resveratrolo nei soggetti insulino-resistenti, e la melatonina nei soggetti affetti da ipertensione notturna.

In ogni caso, entrambi i documenti promossi da SIIA ed ESH stressano l'importanza di non considerare mai l'approccio nutraceutico in sostituzione di quello farmacologico, quando questo sia indicato.

I nutraceutici più "evidence-based"

A titolo di esempio riportiamo qua sotto qualche dato aggiuntivo in relazione ai nutraceutici valutati come più supportati dai documenti sopra citati (18,19). Altri principi attivi hanno tuttavia dimostrato buone potenzialità.

Barbabietola rossa

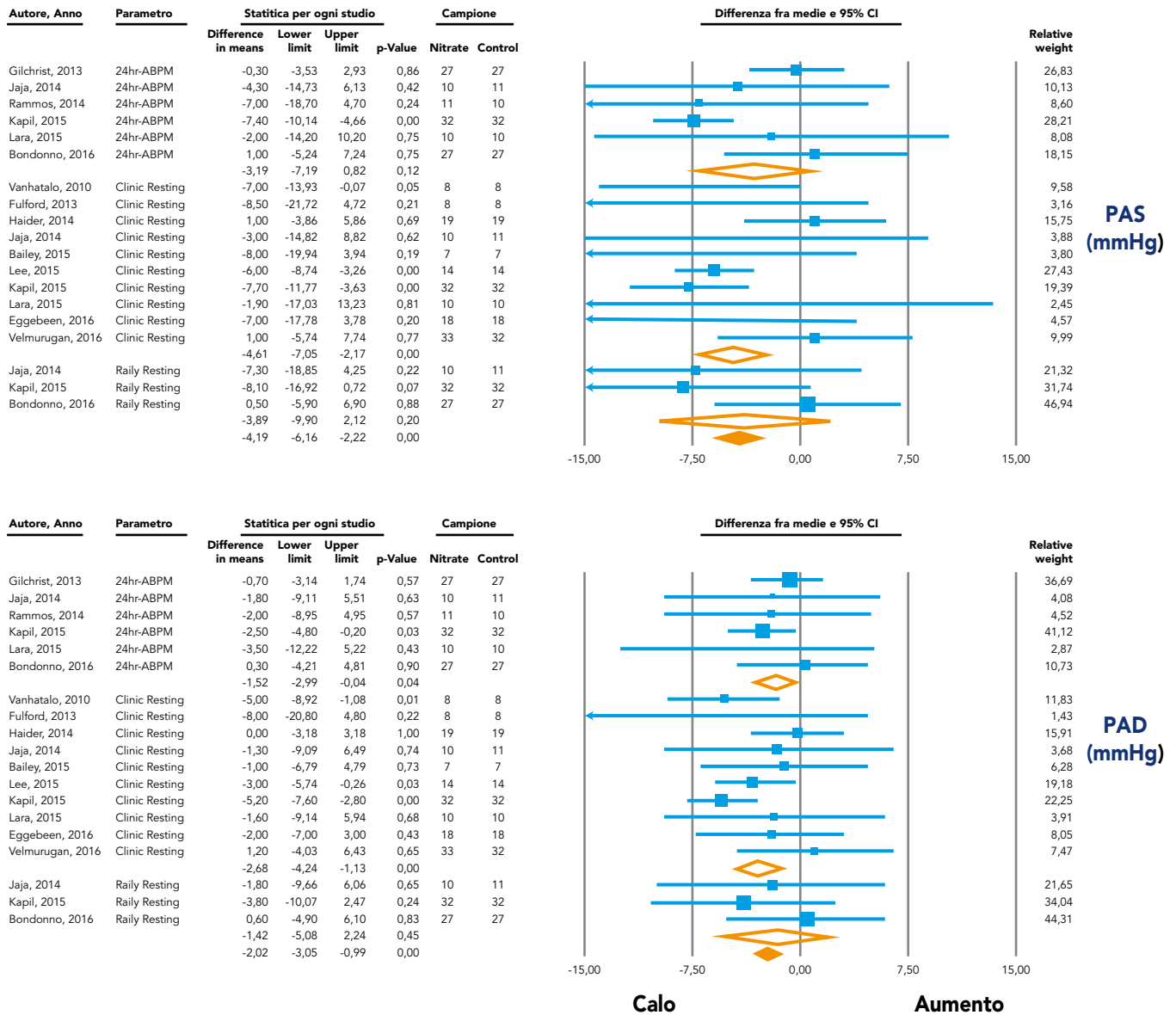
Fra gli alimenti ad azione antipertensiva grande attenzione è rivolta alle fonti naturali di nitrati (NO₃⁻) quali precursori del monossido di azoto (NO). Infatti, una volta ingeriti, i nitrati inorganici vengono metabolizzati alla forma bioattiva (nitriti, NO₂⁻) e successivamente immessi in circolazione (20).

Fra le sostanze più concentrate in nitrati inorganici vi è la barbabietola rossa, il cui consumo, già in acuto, è associato a riduzione dei livelli di pressione arteriosa in soggetti normotesi o affetti da ipertensione di primo grado (21). Dati derivati da una meta-analisi di 13 studi clinici controllati contro placebo (6 dei quali condotti con misurazione ABPM) che hanno coinvolto 324 partecipanti hanno mostrato come la supplementazione di barbabietola rossa fosse 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 mmHg (95%CI -3.0 a -0.9); p<0.001] (22) (Figure 2).

Sali di Magnesio

Fra i nutrienti, il magnesio è uno di quelli che influenza maggiormente la pressione nell'uomo. Evidenze derivate da studi preclinici suggeriscono che il magnesio influenzi la regolazione della pressione arteriosa stimolando direttamente la sintesi di prostaciclina ed ossido nitrico (23), modulando la vasodilatazione endotelio-dipendente ed endotelio indipendente riducendo il tono e la reattività vascolare (24), e prevenendo il danno vascolare tramite effetti antiossidanti ed antinfiammatori (25). Un sempre maggior numero di evidenze suggerisce poi che bassi apporti diete-

Riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) dopo supplementazione con nitrati organici (barbabietola rossa): risultato di una metanalisi di trials clinici randomizzati



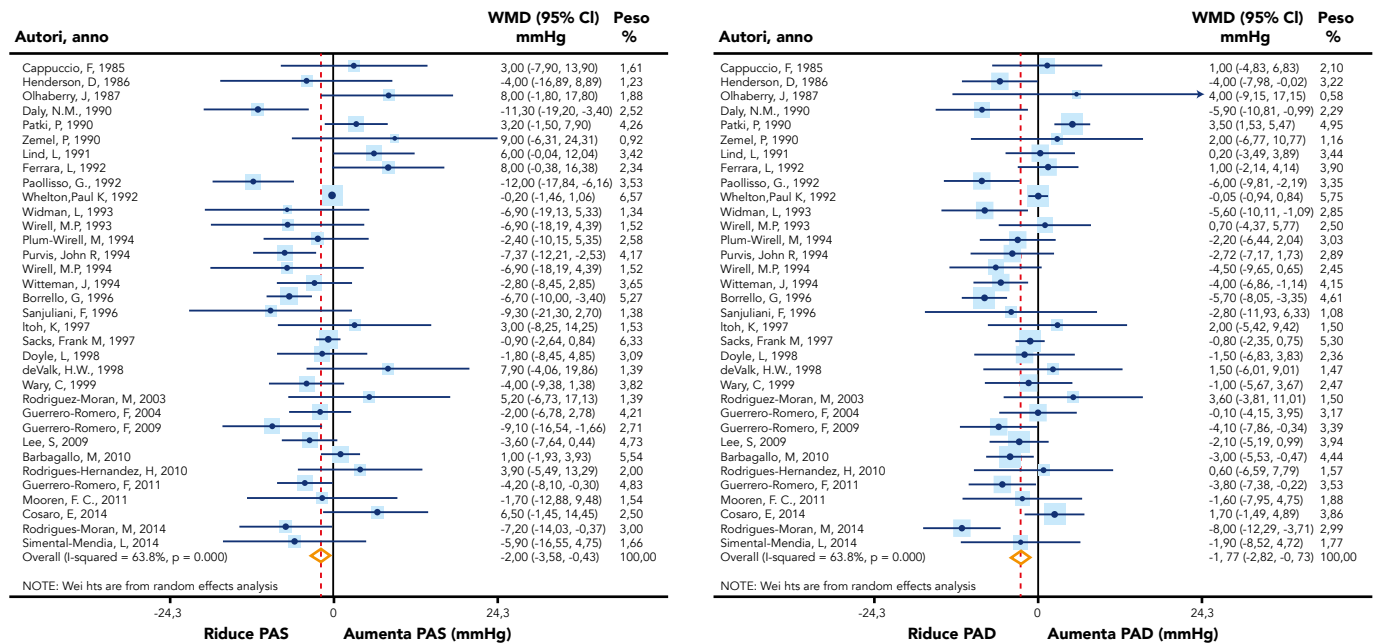
Modificato da ref. 22

Figura 2

tici di magnesio o bassi livelli circolanti dello stesso possano contribuire allo sviluppo di ipertensione per i suoi effetti endoteliali e di tipo calcio-antagonista (26). Nell'uomo, una metanalisi di 34 studi clinici controllati che hanno coinvolto 2.028 soggetti ha confermato l'effetto antipertensivo della supplementazione di ma-

gneseo con una riduzione significativa sia della pressione sistolica (2-3 mmHg, $p < 0,05$) che diastolica (3-4 mmHg, $p < 0,05$) (Figura 3) (27,28). La sicurezza d'impiego si è confermata molto elevata in popolazione generale. La supplementazione sul lungo termine (>6 mesi) sembra anche associata ad un miglioramento

Riduzione della pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) dopo supplementazione con magnesio: risultato di una metanalisi di trials clinici randomizzati



Modificato da ref. 26

Figura 3

della funzione endoteliale (29). Fra gli effetti ancillari del magnesio di interesse in ambito cardiopreventivo vi è l’impatto positivo sull’insulino-sensibilità (30). La riduzione dei livelli plasmatici di hsCRP sembrano essere dose-indipendenti (31). Il problema principale del magnesio in quanto tale è la scarsa biodisponibilità, per cui sono stati sviluppati sali che ne migliorano notevolmente l’assorbimento intestinale, limitando in questo modo anche gli eventuali effetti osmotico-lassativi.

Conclusioni

Per alcuni nutraceutici l’evidenza clinica di efficacia antipertensiva è corroborata da numerosi trials clinici randomizzati in doppio cieco. Tale mole di evidenza ha portato società scientifiche importanti come SIIA ed ESH ad esprimere un parere positivo circa l’impiego di nutraceutici “evidence-based”, sempre con la consapevolezza che questi non potranno mai sostituire la terapia farmacologica standard e che comunque ulteriore ricerca è necessaria per valutare la loro efficacia (anche in termini preventivi) sul lungo termine di somministrazione.

Bibliografia

1. Wolf M, Ewen S, Mahfoud F, Böhm M. Hypertension: history and development of established and novel treatments. Clin Res Cardiol. 2018 Aug;107(Suppl 2):16-29. doi: 10.1007/s00392-018-1299-y.
2. Egan BM, Stevens-Fabry S. Prehypertension--prevalence, health risks, and management strategies. Nat Rev Cardiol. 2015 May;12(5):289-300. doi: 10.1038/nrcardio.2015.17.
3. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, GreenLA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. Hypertension 2003;42:1206-52.
4. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. Hypertension 2017;HYPO0000000000000065.
5. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, et al. Impact of high-normal blood pressure and the risk of cardiovascular disease. N Engl J Med 2001;345:1291-7.
6. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Lancet. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8.
7. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Facchetti R, Grassi

- G, Mancia G. High-normal blood pressure and abnormal left ventricular geometric patterns: a meta-analysis. *J Hypertens.* 2019 Jul;37(7):1312-1319. doi: 10.1097/HJH.0000000000002063.
8. Cuspidi C, Sala C, Tadic M, Gherbesi E, Grassi G, Mancia G. Pre-hypertension and subclinical carotid damage: a meta-analysis. *J Hum Hypertens.* 2019 Jan;33(1):34-40. doi: 10.1038/s41371-018-0114-6.
 9. Grassi G, Buzzi S, Dell’Oro R, Mineo C, Dimitriadis K, Seravalle G, Lonati L, Cuspidi C. Structural alterations of the retinal microcirculation in the “prehypertensive” high-normal blood pressure state. *Curr Pharm Des.* 2013;19(13):2375-81. doi: 10.2174/1381612811319130005.
 10. Huang Y, Wang S, Cai X, Mai W, Yunzhao H, Tang H, et al. Prehypertension and incidence of cardiovascular disease: a meta-analysis. *BMC Med* 2013;11:177.
 11. Huang Y, Cai X, Liu C, Zhu D, Hua J, Hu Y, et al. Prehypertension and the risk of coronary heart disease in asian and western populations: a meta-analysis. *J Am Heart Ass.* 2015;19:e001519.
 12. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *Hypertension* 2017;HYP0000000000000065.
 13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018;36(10):1953-2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
 14. 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. English. doi: 10.1007/s00059-017-4575-0.
 15. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med.* 2015;47(6):447-56. doi: 10.3109/07853890.2015.1078905.
 16. Cicero AF, Colletti A. Nutraceuticals and Blood Pressure Control: Results from Clinical Trials and Meta-Analyses. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2015;22(3):203-13. doi: 10.1007/s40292-015-0081-8.
 17. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablik M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Nutr Rev.* 2017 Sep 1;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
 18. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellesse AA. Joint position statement on “Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia” of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017 Jan;27(1):2-17. doi: 10.1016/j.numecd.2016.11.122.
 19. Cicero AFG, Grassi D, Tocci G, Galletti F, Borghi C, Ferri C. Nutrients and Nutraceuticals for the Management of High Normal Blood Pressure: An Evidence-Based Consensus Document. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2019 Feb;26(1):9-25. doi: 10.1007/s40292-018-0296-6.
 20. Kapil V, Milsom AB, Okorie M, Maleki-Toyserkani S, Akram F, Rehman F, et al. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension.* 2010;56:274-281
 21. Kapil V, Khambata RS, Robertson A, Caulfield MJ, Ahluwalia A. Dietary Nitrate Provides Sustained Blood Pressure Lowering in Hypertensive Patients: A Randomized, Phase 2, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Hypertension.* 2015; 65(2):320-7.
 22. 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 Jul;35(7):1353-1359. doi: 10.1097/HJH.0000000000001305.
 23. Satake K, Lee JD, Shimizu H, Uzui H, Mitsuke Y, Yue H, et al. Effects of magnesium on prostacyclin synthesis and intracellular free calcium concentration in vascular cells. *Magnes Res.* 2004;17:20-27
 24. Soltani N, Keshavarz M, Sohanaki H, Zahedi Asl S, Dehpour AR. Relaxatory effect of magnesium on mesenteric vascular beds differs from normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2005;508:177-181. doi: 10.1016/j.ejphar.2004.12.003
 25. Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem.* 1992;110:169-173
 26. Houston M. The role of magnesium in hypertension and cardiovascular disease. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2011;13:843-847. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00538.x.
 27. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:411-418. doi: 10.1038/ejcn.2012.4.
 28. Zhang Xi, Yufeng Li, Del Gobbo L, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Hypertension.* 2016;68:324-333
 29. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, de Souza Mattos S, de Paula Nogueira L, de Paula T, Corrêa FM, Oigman W, Neves MF. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020 Feb;27(1):19-28. doi: 10.1007/s40292-019-00355-z.
 30. Zhao B, Deng H, Li B, Chen L, Zou F, Hu L, Wei Y, Zhang W. Association of magnesium consumption with type 2 diabetes and glucose metabolism: A systematic review and pooled study with trial sequential analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Mar;36(3):e3243. doi: 10.1002/dmrr.3243.
 31. Mazidi M, Rezaie P, Banach M. Effect of magnesium supplements on serum C-reactive protein: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2018 Jun;14(4):707-716. doi: 10.5114/aoms.2018.75719.

Il valore terapeutico e sociale dell'aderenza in prevenzione cardiovascolare

Alessandro Rizzi, Giovambattista Desideri

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

Il controllo della pressione arteriosa e della colesterolemia continua ad essere ancora oggi largamente insoddisfacente nella maggioranza dei pazienti nonostante la disponibilità di risorse terapeutiche efficaci e ben tollerate che potrebbero consentire di portare senza troppe difficoltà sia la pressione che la colesterolemia ai target raccomandati dalle linee guida.

In Italia e nella maggior parte dei Paesi occidentali la durata media della vita all'inizio del Terzo Millennio ha raggiunto valori che fino ai primi anni del '900 non erano neanche lontanamente immaginabili. Basti pensare che all'inizio del XX secolo un neonato in Italia poteva attendersi di vivere in media poco più di 41 anni, uomo o donna che fosse. Poco dopo più di un secolo, nel 2007, un neonato già poteva attendersi di vivere mediamente 78,7 anni e una neonata ben 84, ponendo così la popolazione italiana tra le più longeve, non solo in Europa, ma anche nel mondo (1). I guadagni in termini di sopravvivenza sono, ovviamente, il frutto combinato delle migliori condizioni di vita della popolazione e dei continui progressi in medicina e nell'organizzazione sanitaria che hanno contribuito a ridurre notevolmente i rischi di morte a tutte le età (1). Attualmente, le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati e si prevede che presto lo diventeranno anche nei paesi in via di sviluppo (2). Nel nostro Paese il peso delle malattie cardiovascolari dal 1971 al 2000 è mediamente diminuito in

tutte le fasce di età pur rimanendo la principale causa di decesso per entrambi i sessi dopo i 65 anni (1). Il più importante determinante del sostanziale dimezzamento della mortalità totale che si è osservato nel corso degli ultimi 40 anni è stato proprio il declino della mortalità per malattie cardiovascolari stimato nella misura del 63%. Circa il 40% di questa riduzione è da ricondurre a trattamenti specifici, principalmente alle terapie per lo scompenso cardiaco (14%) e per la prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione (6%) (3). Non meno rilevante è stato il contributo alla riduzione della mortalità cardiovascolare derivante dall'implementazione del controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, *in primis* ipertensione arteriosa ed ipercolesterolemia che singolarmente spiegano circa il 25% ed il 23%, rispettivamente, della diminuzione dei decessi per cardiopatia coronarica osservata in Italia tra il 1980 ed il 2000 (3). Invero, il controllo di questi due fattori di rischio continua ad essere ancora oggi largamente insoddisfacente nella maggioranza dei pazienti (4,5,6) nonostante la disponibilità di risorse

L'ipertensione arteriosa è attualmente il più importante fattore di rischio cardiovascolare nel mondo con una diretta responsabilità su una larga quota della mortalità e morbilità per patologie cardiache, cerebrali e renali.

se terapeutiche efficaci e ben tollerate che potrebbero consentire di portare senza troppe difficoltà sia la pressione che la colesterolemia ai target raccomandati dalle linee guida (7,8).

Ipertensione e dislipidemia: i "cattivi compagni" del rischio cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa è attualmente il più importante fattore di rischio cardiovascolare nel mondo (9) con una diretta responsabilità su una larga quota della mortalità e morbilità per patologie cardiache, cerebrali e renali (10). Esiste, infatti, una relazione lineare tra valori pressori e mortalità per infarto miocardico ed ictus (11) e tra la riduzione della pressione e la riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari (12,13,14). Una recente ed ampia revisione cumulativa della letteratura ad opera di Thomopoulos e coll. (14) ha dimostrato come una maggiore riduzione pressoria sia immancabilmente associata ad una riduzione di tutte le principali complicanze attribuibili all'ipertensione. Una riduzione di 10 mmHg della pressione sistolica e di 5 mmHg della pressione diastolica determina una corrispondente riduzione di oltre il 25% dell'incidenza di cardiopatia ischemica e di oltre il 35% del rischio di complicanze cerebrovascolari (13). Purtroppo il controllo pressorio viene raggiunto, ancora oggi, soltanto da una quota inaccettabilmente bassa di pazienti ipertesi (4,5,15).

I dati dello studio European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events - EUROASPIRE IV relativi a pazienti in prevenzione secondaria dimostrano come il target pressorio <140/90 mmHg sia raggiunto dal 58% dei pazienti mentre meno di un terzo raggiunge il target più ambizioso <130/80 mmHg (15). La scarsa aderenza da parte dei pazienti alle prescrizioni terapeutiche è senza dubbio una delle principali cause dell'inadeguato controllo della pressione arteriosa. Dalle analisi dei dati del Rapporto OsMed 2018 emerge come la percentuale di soggetti con aderenza (valutata in termini di dose definita giornaliera

- defined daily dose - DDD) alta (DDD \geq 80%) o bassa (DDD <40%) sia, rispettivamente, del 23,8% e del 32,9% (16). Se si prende in considerazione la persistenza al trattamento, ovvero il tempo mediano alla discontinuazione, si osserva che già a 6 mesi dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento con farmaci antipertensivi è di circa il 50% (16).

Le criticità gestionali nel controllo dei livelli di colesterolo sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle con cui il medico di confronto nella gestione dell'ipertensione. Se si considera la relazione lineare ed indipendente tra livelli di colesterolemia ed eventi cardiovascolari e la documentata efficacia dei trattamenti ipocolesterolemizzanti nel ridurre gli eventi, sia in prevenzione primaria che secondaria (8), appare fin troppo evidente l'opportunità di definire strategie che possano condurre all'implementazione del controllo della colesterolemia. Il controllo dei livelli di colesterolo purtroppo rimane ancora oggi largamente inadeguato in ampie fasce di popolazione. Le evidenze dell'European Study on Cardiovascular Risk Prevention and Management in Usual Daily Practice (EURIKA), ad esempio, dimostrano che poco più del 40% dei pazienti in prevenzione primaria raggiungano un target adeguato di colesterolemia totale ed LDL nonostante nella maggioranza dei casi i pazienti ricevano un trattamento ipolipemizzante, evidentemente inadeguato rispetto alle necessità del singolo individuo (17). Analoghe evidenze derivano dall'analisi dei dati del già citato studio EUROASPIRE IV che dimostrano come meno di un quinto dei pazienti in prevenzione secondaria raggiungano il target raccomandato dalle linee guida (15). Come per l'ipertensione arteriosa anche per la dislipidemia la scarsa aderenza terapeutica rappresenta uno dei principali determinanti, se non il più importante, dell'inadeguato controllo dei valori di colesterolo LDL. I dati del Rapporto OsMed 2018 rivelano come la percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con statine sia rispettivamente del 20,6% e 41,6% (16).

Se si prende in considerazione la persistenza al trattamento, si osserva che già a 5 mesi dall'inizio della terapia la probabilità di interrompere il trattamento è di circa il 50% (16). Partendo da questi dati non appare inutile ribadire che una buona aderenza al trattamento rappresenta il presupposto imprescindibile del successo di ogni strategia terapeutica perché - lapalissianamente parlando - nessun farmaco può funzionare se non viene assunto regolarmente.

Le evidenze della letteratura scientifica nel corso degli anni hanno sempre descritto una relazione lineare e costante tra riduzione percentuale del colesterolo LDL e riduzione del rischio di eventi cardiovascolari.

Una buona aderenza al trattamento rappresenta il presupposto imprescindibile del successo di ogni strategia terapeutica perché - lapalissianamente parlando - nessun farmaco può funzionare se non viene assunto regolarmente.

Target ambiziosi per una protezione migliore

Le linee guida 2018 per la gestione dell'ipertensione arteriosa, elaborate congiuntamente dall'European Society of Hypertension (ESH) e dall'European Society of Cardiology (ESC), hanno confermato la classificazione dell'ipertensione arteriosa già adottata nelle linee guida 2013 che fissavano la soglia di normalità per la pressione arteriosa a 140/90 mmHg per la pressione misurata in ambito clinico, a 135/85 per la pressione domiciliare e a 130/80 mmHg per la pressione media delle 24 ore (7). Per ciò che attiene il target di pressione arteriosa da raggiungere in corso di trattamento, le nuove linee guida hanno mantenuto il valore <140/90 mmHg (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) già proposto dalle linee guida del 2013 (7). L'elemento di maggiore novità delle linee guida europee è proprio l'individuazione di un target unificato di 140/90 mmHg per tutti i pazienti ipertesi, compresi gli anziani per i quali le precedenti linee guida raccomandavano un target di pressione sistolica <150 mmHg (7). La task force che ha lavorato alla redazione delle linee guida europee probabilmente non ha considerato completamente applicabili alla gestione clinica ordinaria dell'ipertensione arteriosa le evidenze dello studio Systolic Blood Pressure Intervention Trial - SPRINT, che suggerivano target pressori più ambiziosi, anche <120 mmHg, per la pressione sistolica (18). Diversamente dalle linee guida europee, quelle americane hanno completamente recepito i risultati dello studio SPRINT, suggerendo per la generalità dei pazienti il raggiungimento di un target pressorio inferiore a 130/80 mmHg, con classe di evidenza I in presenza di malattia cardiovascolare manifesta oppure rischio cardiovascolare a 10 anni $\geq 10\%$ e classe di evidenza IIb in assenza di tali condizioni, precisando che specifiche popolazioni, quale quella degli ipertesi ad elevato rischio cardiovascolare, potrebbero beneficiare di un target pressorio inferiore (pressione arteriosa sistolica <120 mmHg) (19). Invero, evidenze derivanti da meta-analisi rigorose dimostrano in modo piuttosto convincente come decrementi pressori più

spinti (130/80 mmHg) si traducano in riduzioni incrementali degli outcome cardiovascolari (14,20).

Tuttavia, il beneficio incrementale derivante dalla riduzione pressoria più aggressiva tende progressivamente a ridursi per valori pressori via via più bassi mentre il rischio di effetti indesiderati seri o di discontinuazione del trattamento tende a crescere molto rapidamente. Peraltro, le evidenze a favore di riduzione pressorie <130/80 mmHg non sono poi così robuste in alcune importanti categorie di pazienti ipertesi quali gli anziani, i coronaropatici, i nefropatici o i diabetici (7).

Le linee guida europee considerano, tuttavia, la possibilità di raggiungere target pressori anche <130/80 mmHg nei pazienti che siano in grado di tollerarli adeguatamente (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A). Invero, al di là del target generale <140/90 mmHg, le evidenze disponibili possono suggerire anche target pressori differenziati in specifici contesti clinici quali la malattia coronarica, il diabete mellito o la malattia renale cronica (7). Un ulteriore elemento di novità delle linee guida ESH/ESC 2018 nella definizione dei target pressori è, infine, rappresentato dalle soglie minime di 120 mmHg per la pressione sistolica e di 70 mmHg per la pressione diastolica al di sotto delle quali non è consigliabile scendere (7).

Per ciò che attiene l'assetto lipidico, l'entità della riduzione del rischio cardiovascolare associata alla riduzione dei livelli circolanti di colesterolo è funzione diretta della colesterolemia pre-trattamento, del livello di rischio globale del paziente, della precocità dell'intervento ipocolesterolemizzante e dei livelli di colesterolemia LDL che si raggiungono in corso di trattamento (8). L'intensità dell'intervento ipocolesterolemizzante deve essere, quindi, adeguata non solo rispetto al valore assoluto iniziale della colesterolemia, ma anche al livello di rischio cardiovascolare globale del paziente (8). Inoltre, maggiore è il livello di rischio del paziente, più ambizioso dovrà essere l'obiettivo terapeutico da raggiungere per il colesterolo LDL (8). Non sorprende, quindi, che le linee guida europee 2019 per la gestione

delle dislipidemie abbiamo rimodulato verso il basso i target di colesterolemia in relazione al livello di rischio del singolo paziente arrivando a prevedere per il paziente a rischio cardiovascolare molto elevato un target di colesterolo LDL <55 mg/dl e una riduzione dei livelli di colesterolo del 50% rispetto al valore basale (Figura 1) (8).

Invero, le evidenze della letteratura scientifica nel corso degli anni hanno sempre descritto una relazione lineare e costante tra riduzione percentuale del colesterolo LDL e riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, tale per cui ad ogni riduzione di 1 mmol/l di colesterolo LDL (corrispondente a circa 40 mg/dl), mantenuta durante la intera durata degli studi, ovvero per periodi di trattamento di circa 5 anni, corrisponde una riduzione relativa del 21% degli eventi cardiovascolari (21). Tale relazione appare indipendente dalle caratteristiche demografiche dei pazienti, dalla condizione di prevenzione primaria o secondaria dei soggetti arruolati, dai livelli di partenza di colesterolo LDL e dal tipo di

trattamento utilizzato (22). La non evidenza di un livello soglia di colesterolo LDL al di sotto del quale cessa di osservarsi un ulteriore beneficio clinico derivante dalla ulteriore riduzione della colesterolemia, costituisce il fondamento del concetto noto come the lower the better che vede nella riduzione intensiva del colesterolo LDL il principale fattore di protezione cardiovascolare.

Aderenza terapeutica: un concetto in evoluzione

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 (23,24). 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 (25). La compliance im-

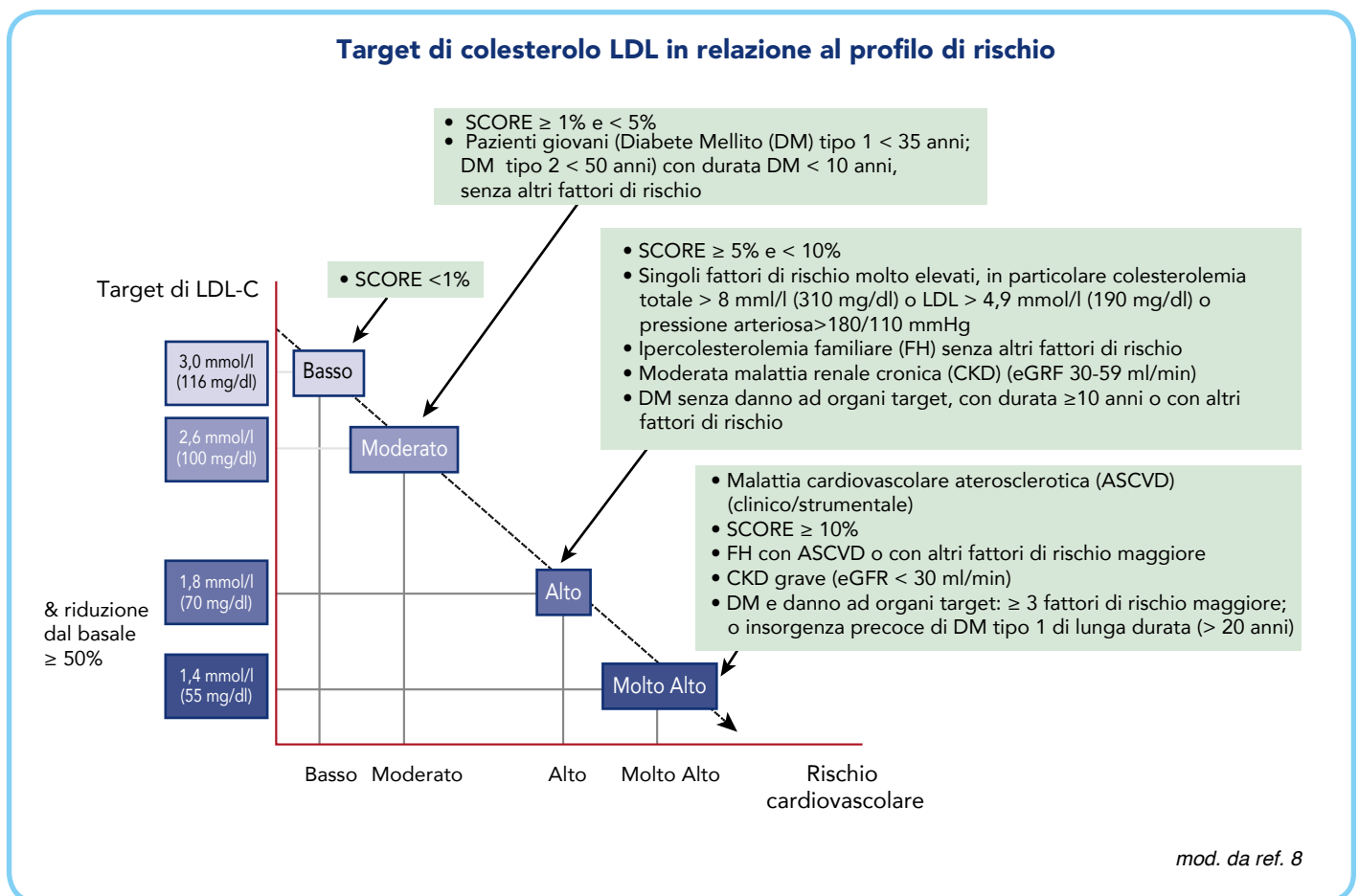


Figura 1

La scarsa aderenza è associata a un aumento degli interventi di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno sia per i pazienti che per il sistema sanitario e per la collettività.

plica, quindi, un'asimmetria decisionale tra il medico, che pone indicazione al trattamento, ed il paziente, che deve attenersi alle prescrizioni, ricoprendo, quindi, un ruolo sostanzialmente passivo.

Il termine aderenza, più moderno, implica invece un coinvolgimento attivo e collaborativo del paziente a cui si chiede di partecipare alla pianificazione e all'attuazione del progetto terapeutico elaborando un consenso basato sull'accordo (26). Il concetto di un coinvolgimento fattivo del paziente trova la sua espressione probabilmente più felice nella definizione di concordanza terapeutica che esprime una sorta di processo di negoziazione tra medico e paziente e che necessariamente prevede il pieno rispetto delle esigenze di entrambi. Il termine concordanza è stato introdotto dalla Royal Pharmaceutical Society of Great Britain nel 1997 (27) ma la sua definizione si è modificata nel corso tempo ampliando il concetto di centralità del rapporto medico-paziente, in cui si concordano decisioni terapeutiche che tengano conto dei rispettivi punti di vista, per estenderlo dalla comunicazione della prescrizione al sostegno sulle modalità di assunzione dei farmaci (28).

L'aderenza alle terapie viene comunemente espressa in termini di "tasso medio di aderenza", che considera il fenomeno come una variabile continua che varia dallo 0% (sospensione del trattamento) al 100% (assunzione completa e continua della terapia), o di "giorni di disponibilità del farmaco", ottenuta dal rapporto tra il totale dei giorni coperti dalla terapia (giorni in cui il paziente dispone del farmaco) rispetto al totale dei giorni di trattamento in un dato periodo di tempo. Il paziente viene definito "aderente" al trattamento se assume almeno l'80% delle dosi di farmaco previste dallo schema terapeutico, "parzialmente aderente" se ne assume dal 20 all'80% e "non aderente" se ne assume meno del 20%. Queste soglie rappresentano sostanzialmente uno strumento di descrizione del fenomeno e non un elemento di giudizio nei riguardi dell'efficacia che può

La complessità dello schema terapeutico rappresenta uno dei principali determinanti della scarsa aderenza del paziente alle prescrizioni.

essere attesa per un determinato trattamento. Nella realtà clinica l'importanza di raggiungere una determinata soglia, peraltro, potrebbe dover variare considerevolmente in relazione alla tipologia di trattamento. Fermo restando il fatto che si dovrebbe mirare sempre ad un'aderenza del 100% è evidente che tale obiettivo massimale è senza dubbio più importante per alcuni trattamenti quali, ad esempio, i farmaci anticoagulanti nei pazienti con fibrillazione atriale (29) o i farmaci antiaggreganti nei pazienti sottoposti recentemente ad una procedura di stenting coronarico (30), rispetto ad altri quali, ad esempio, i trattamenti per l'osteoporosi. Quanto sopra esposto rende ragione dell'enorme valenza terapeutica di una aderenza ottimale in quanto il convinto coinvolgimento del paziente nel progetto terapeutico finisce per avere lo stesso livello di importanza della prescrizione medica.

I costi socio-sanitari della non aderenza

L'aderenza non ottimale dei pazienti alle diverse prescrizioni terapeutiche rappresenta uno degli elementi di maggiore criticità nell'ottimizzazione del trattamento delle patologie croniche e del controllo dei loro determinanti patogenetici. Nella generalità dei casi i pazienti affetti da patologie croniche ricevono una prescrizione terapeutica per la specifica condizione clinica da cui sono affetti, ad esempio l'ipertensione arteriosa o la dislipidemia, ma nella larga maggioranza dei casi il successo terapeutico è modesto. I risultati del già citato studio EURIKA, ad esempio, dimostrano che la larga maggioranza degli ipertesi (94,2%) riceve una prescrizione terapeutica che, tuttavia, in meno del 40% dei casi si traduce in un controllo adeguato della pressione arteriosa (17).

Lo stesso studio dimostra anche come l'87,2% dei pazienti con diabete di tipo 2 riceva un trattamento farmacologico che, tuttavia, riesce riesce ad ottimizzare il controllo metabolico soltanto in una minoranza di pazienti (7,2%) (17). Questi numeri, certamente non soddisfacenti, lasciano, tuttavia, intravedere ampie prospettive di miglioramento attraverso una continua

Le linee guida europee 2018 per l'ipertensione arteriosa hanno definitivamente consacrato le terapia di combinazione come approccio terapeutico di riferimento per la larga maggioranza dei pazienti. ipertesi.

implementazione di quei trattamenti che attualmente raggiungono comunque la larga maggioranza dei nostri pazienti, sia pur in modo non completamente efficace. Numerose evidenze scientifiche hanno dimostrato, infatti, una diffusa sottoutilizzazione dei trattamenti farmacologici raccomandati dalle diverse linee guida per la gestione clinica delle più diffuse patologie croniche e da ciò, inevitabilmente, deriva il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati. La scarsa aderenza è certamente la principale causa di non efficacia delle terapie farmacologiche ed è associata a un aumento degli interven-

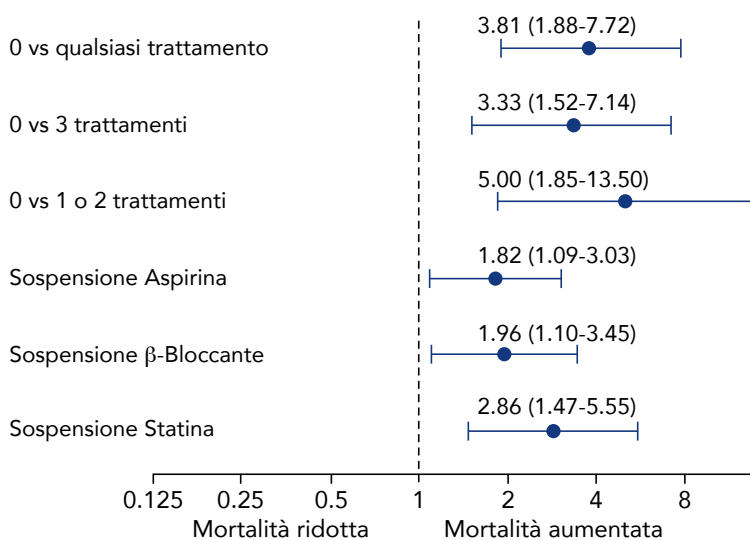
ti di assistenza sanitaria, della morbilità e della mortalità, rappresentando un danno sia per i pazienti che per il sistema sanitario e per la collettività (25,31-33). La mancata aderenza costituisce un aspetto non secondario non soltanto nel trattamento delle patologie croniche ma anche della loro prevenzione efficace. Le misure preventive dispiegano, infatti, 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 dimostratesi efficaci.

La mancanza di aderenza finisce, quindi, per diventare una sorta di "fattore di rischio occulto" (Figura 2) (24,32,33). Per quanto provocatoria possa sembrare questa affermazione, certamente è sostenuta da evidenze scientifiche. Nel paziente diabetico, ad esempio, la scarsa aderenza ai suggerimenti terapeutici del medico si associa ad un peggior controllo metabolico (34) mentre nei pazienti con malattia coronarica stabile l'Heart and Soul Study ha dimostrato come la non-aderenza esplicitamente dichiarata dai pazienti si associ ad un raddoppio del rischio di sviluppare successivamente eventi cardiovascolari (35).

È bastato porre ai pazienti la semplice domanda "nel mese scorso quanto spesso hai assunto le medicine che il medico ti aveva prescritto" per definire un livello di rischio aumentato. All'opposto, maggior aderenza significa minor rischio di ospedalizzazione, minori complicanze associate alla malattia, maggiore sicurezza ed efficacia dei trattamenti e, parallelamente, riduzione dei costi assistenziali (Figura 3) (36-38).

Quanto sopra esposto fa ben comprendere come l'aderenza del paziente al progetto terapeutico rappresenti un momento di assunzione di grande responsabilità nei riguardi della propria salute e, di conseguenza, delle ricadute socio-economiche che potrebbero derivare da una sua non adeguata osservanza dei regimi terapeutici proposti. Peraltro, l'attuale disponibilità di farmaci a brevetto scaduto che copre l'intero spettro di necessità terapeutiche per la generalità delle patologie croniche ha consentito di minimizzare la quota di non aderenza legata a ridotte disponibilità economiche (39).

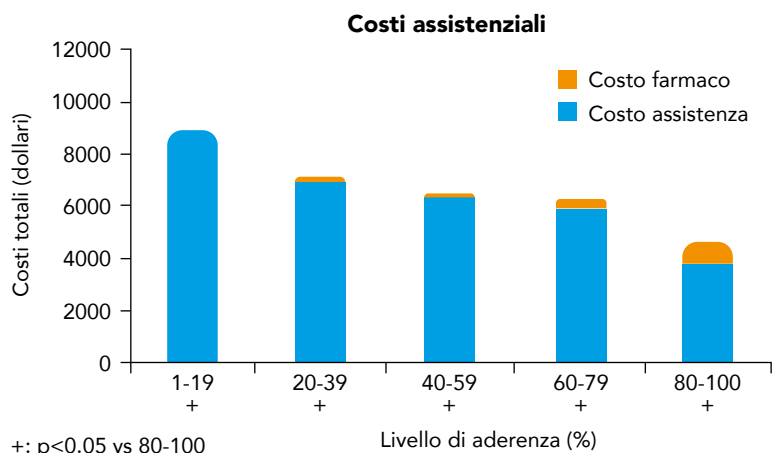
Hazards ratio relativi alla sospensione della terapia antischemica distinti per tipologia di farmaco e per numero di farmaci non assunti adeguatamente



mod. da ref. 33

Figura 2

Costi socio-sanitari annui per i pazienti con diabete stratificati per livello di aderenza



mod. da ref. 36

Figura 3

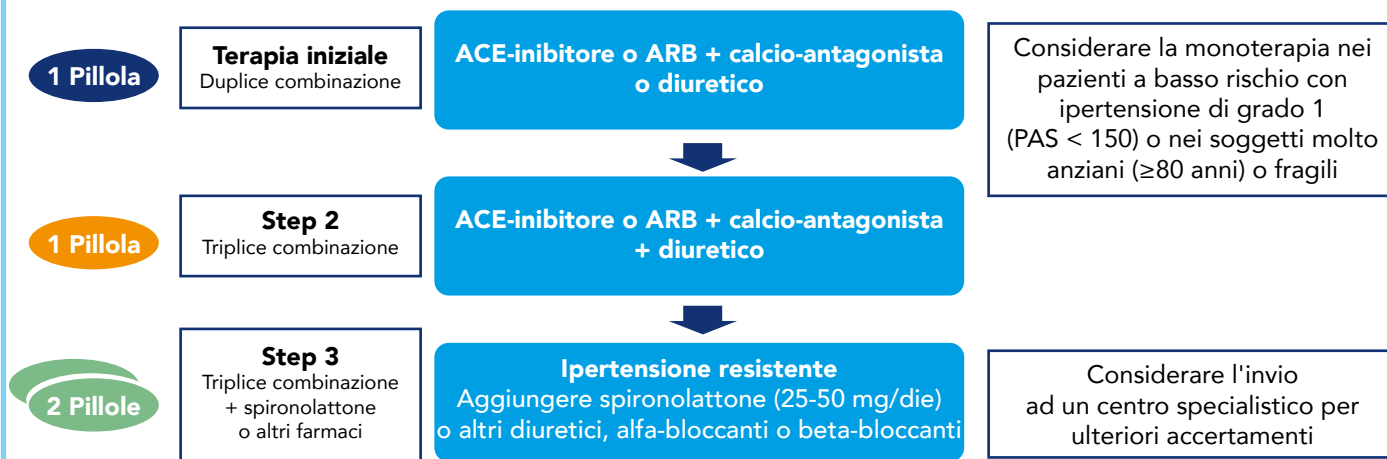
La terapia di combinazione per migliorare l'aderenza

La complessità dello schema terapeutico rappresenta uno dei principali determinanti della scarsa aderenza del paziente alle prescrizioni (25,31). La semplificazione della terapia rappresenta, quindi, un intervento strategico per implementare l'aderenza terapeutica e con essa il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare (31).

Le linee guida ESH/ESC 2018 hanno definitivamente consacrato le terapie di combinazione come approccio terapeutico di riferimento per la larga maggioranza dei pazienti ipertesi (Figura 4) (7).

Le evidenze derivanti dalla letteratura trialistica e quelle del mondo reale dimostrano, infatti, che la larga maggioranza dei pazienti ipertesi necessita di una terapia di combinazione per raggiungere un adeguato controllo pressorio.

Algoritmo terapeutico per il trattamento dell'ipertensione non complicata - linee guida ESH/ESC 2018



Beta-bloccanti

Considerare l'uso di beta-bloccanti in ogni fase del trattamento laddove esistano specifiche indicazioni quali lo scompenso cardiaco, l'angina, il post-infarto, la fibrillazione atriale o giovani donne in gravidanza o che stiano pianificando una gravidanza

L'algoritmo di trattamento è appropriato anche nei pazienti con danno d'organo da ipertensione, malattie cerebrovascolari, diabete mellito o arteriopatia periferica

mod. da ref. 7

Figura 4

In ambito lipidologico, il ricorso alla terapia di combinazione rappresenta molto spesso una necessità ineludibile.

Le associazioni precostituite di due farmaci antipertensivi vengono oggi raccomandate dalle linee guida per tutti i pazienti ipertesi, eccezion fatta per i pazienti con ipertensione di grado 1 e basso rischio cardiovascolare o molto anziani (>80 anni) o fragili (7). La combinazione di tre classi di farmaci, ancora una volta in associazione precostituita, rappresenta il successivo livello di intervento in caso di inadeguata risposta alla duplice terapia di combinazione (7). Questo approccio terapeutico viene proposto sia per la popolazione generale dei pazienti ipertesi che per alcuni contesti clinici specifici, quali la malattia coronarica, o l'insufficienza renale cronica, privilegiando di volta in volta le associazioni precostituite dei diversi farmaci antipertensivi che in tali contesti clinici hanno dimostrato una particolare efficacia protettiva. L'indicazione ad un uso esteso della terapia di combinazione nel paziente iperteso poggia su robusti principi teorico-pratici (40):

- 1) la maggioranza dei pazienti ipertesi necessita di tale strategia per raggiungere il controllo pressorio;
- 2) l'associazione di 2 farmaci di natura diversa produce effetti superiori al raddoppio della dose di un solo farmaco;
- 3) il più precoce controllo pressorio che si ottiene con la terapia di combinazione si associa ad un evidente vantaggio soprattutto nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

L'uso *ab initio* della terapia di combinazione, invero, rappresenta un approccio terapeutico efficace, rapido e ben tollerato per raggiungere e mantenere nel tempo una riduzione pressoria consistente. I vantaggi della terapia antipertensiva di associazione sono oggi amplificati dall'ampia disponibilità di associazioni precostituite di farmaci che consente di implementare l'efficacia terapeutica anche attraverso un miglioramento della individuale aderenza e persistenza al trattamento in ragione della semplificazione dello schema di terapia. L'attuale disponibilità di associazioni precostituite di 2 o 3 farmaci antipertensivi a dosaggi differenziati consente di modulare il trattamento antipertensivo adattandolo alle specifiche esigenze terapeutiche del

singolo paziente ed al tempo stesso di semplificare lo schema terapeutico, aspetto non trascurabile nei pazienti ipertesi in ragione delle frequenti comorbidità e delle relative politerapie. Questa ampia disponibilità di terapie di combinazione consente un approccio pragmatico che ha tutte le potenzialità per consentire il raggiungimento del target pressorio nella larga maggioranza dei pazienti ipertesi.

La terapia di combinazione con associazioni precostituite di farmaci antipertensivi rappresenta senza dubbio un elemento imprescindibile del trattamento moderno ed efficace della ipertensione arteriosa (7). Gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAS) – inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-I) ed inibitori recettoriali dell'angiotensina II (ARB) – i beta-bloccanti, i calcio-antagonisti ed i diuretici (tiazidici e simil-tiazidici, quali indapamide e clortalidone) rappresentano i farmaci di riferimento nel trattamento dell'ipertensione arteriosa (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) (7). Le linee guida europee per l'ipertensione arteriosa del 2018 pongono sullo stesso livello le varie classi di farmaci antipertensivi sottolineando, tuttavia, l'importanza dell'uso di un inibitore del sistema renina-angiotensina - ACE-I o ARB – come terapia di fondo nel paziente iperteso. Il valore terapeutico di queste due classi di farmaci è talmente consolidato nella comunità scientifica da non essere stato minimamente messo in discussione dall'ipotesi, fortemente speculativa, recentemente formulata di una possibile associazione tra l'uso questi farmaci ed un decorso più aggressivo dell'infezione da SARS-Cov2 (41). Sia le società scientifiche più direttamente interessate dall'uso di questi farmaci che l'agenzia regolatoria europea, infatti, hanno ribadito con fermezza l'opportunità di continuare ad usare questi farmaci (42-46).

La terapia di combinazione con una associazione precostituita di un inibitore del RAS e un calcio-antagonista o un diuretico viene proposta come step terapeutico iniziale per la generalità dei pazienti ipertesi con il massimo grado di raccomandazione (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A), in ragione della documentata efficacia di questa terapia nel ridurre la pressione arteriosa e gli eventi cardiovascolari (7,47,48). La triplice terapia di combinazione con un inibitore del RAS, un calcio-antagonista ed un diuretico (tiazidico o similtiazidico), in associazione precostituita, rappresenta il secondo step terapeutico nei pazienti che non raggiungono il target con la duplice terapia di combinazione (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) (7). La triplice terapia

Superiore efficacia della combinazione amlodipina/valsartan/idroclorotiazide rispetto alla combinazione amlodipina/idroclorotiazide nel ridurre la pressione arteriosa in diversi sottogruppi di pazienti con ipertensione di grado 2

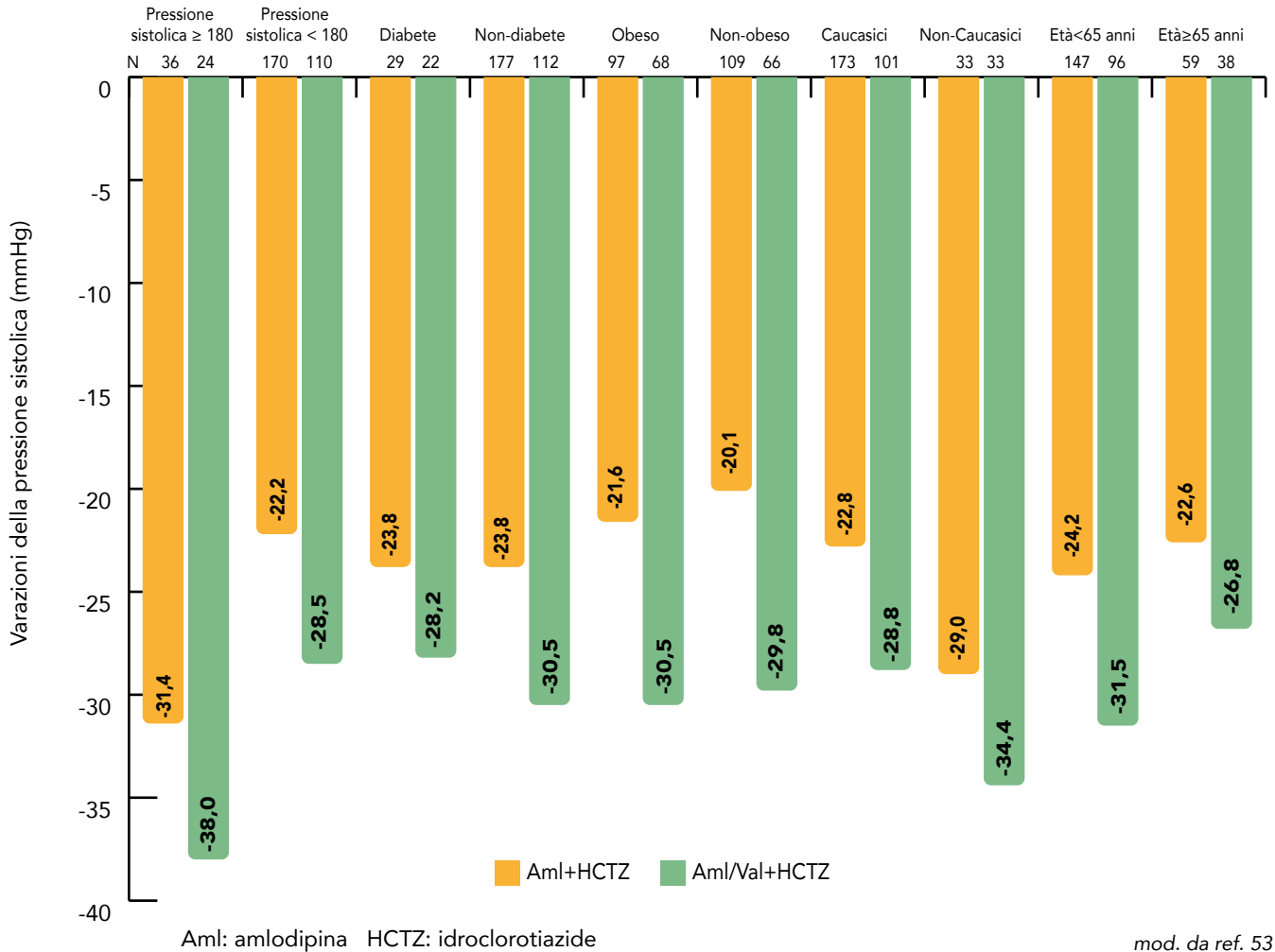


Figura 5

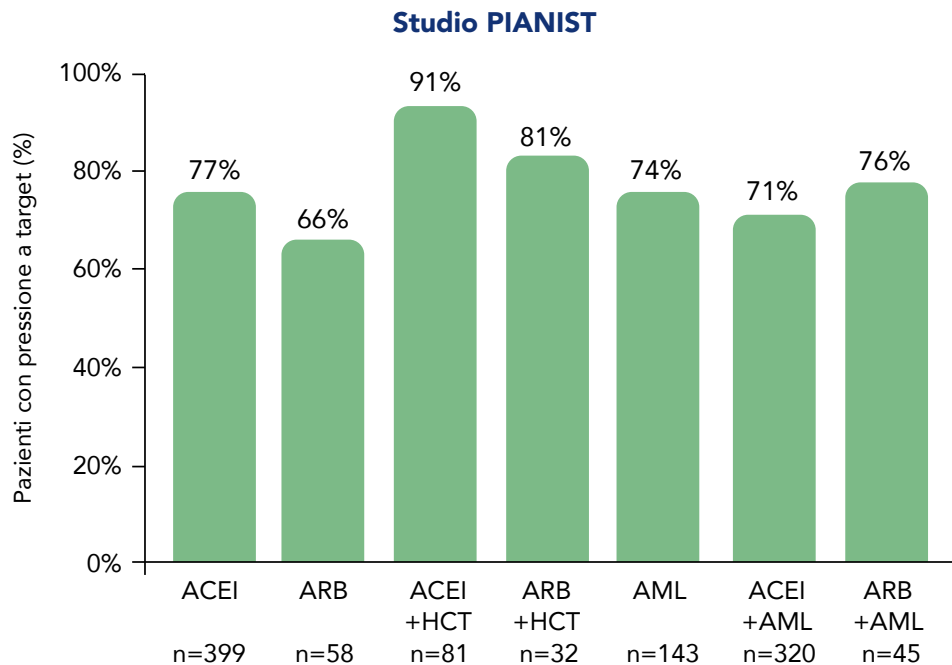
di combinazione permette, infatti, di ottenere consistenti riduzioni pressorie, tali da consentire il raggiungimento del target nella maggioranza dei pazienti (Figura 5) (49-54).

Nello studio Perindopril-Indapamide plus AmlodipiNe in high rISk hyperTensive patients – PIANIST, condotto in pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato affetti da ipertensione non adeguatamente controllata, ad esempio, la triplice terapia di combinazione perindopril/indapamide/amlodipina si è dimostrata efficace nel determinare una notevole riduzione della pressione arteriosa dopo 4 mesi di trattamento, indipendentemente dal grado di ipertensione e dal tipo di

trattamento precedentemente seguito (Figura 6) (54). La combinazione razionale di farmaci antipertensivi consente anche di sfruttare le sinergie farmacologiche che permettono di minimizzare gli effetti indesiderati di alcune molecole, quale l'edema periferico da calcio-antagonisti (Figura 7) (55), a tutto vantaggio della tollerabilità e della persistenza terapeutica (56), o anche di favorire la regressione del danno d'organo (57).

L'attuale disponibilità di diverse combinazioni di 2 e 3 farmaci antipertensivi nella stessa pillola a dosaggi differenziati consente, quindi, al clinico di operare nel singolo paziente la scelta terapeutica più opportuna,

Raggiungimento del target pressorio con la triplice combinazione perindopril/indapamide/amlodipina in ipertesi a rischio elevato o molto elevato distinti in base al trattamento pregresso



ACEI: ACE-inibitori; ARB: inibitori recettoriali dell'angiotensina;
HCT: idroclorotiazide; AML: amlodipina

mod. da ref. 54

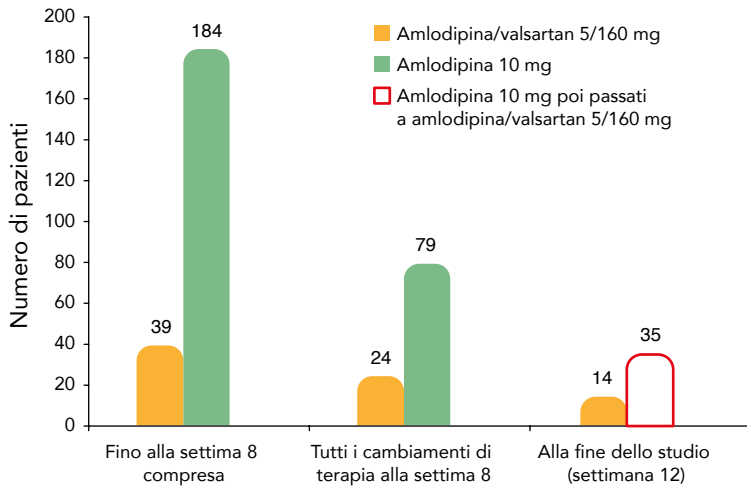
Figura 6

scelta che deve necessariamente poggiare sulla propria esperienza clinica e sulle evidenze di efficacia (7).

In ambito lipidologico, il ricorso alla terapia di combinazione rappresenta molto spesso una necessità ineludibile. Le linee guida europee 2019 sulla gestione delle dislipidemie, invero, raccomandano in prima battuta l'uso di statine ad alta potenza alla massima dose raccomandata/tollerata per raggiungere l'obiettivo terapeutico per poi passare, ove necessario, alla terapia di combinazione statina+ezetimibe (8). A questo riguardo non appare inutile sottolineare che, anche se l'intensità della risposta di una determinata statina ad una determinata dose è abbastanza prevedibile, esiste una variabilità individuale nella risposta al trattamento con statine che potrebbe giustificare una risposta inferiore o superiore alle attese. La naturale conseguenza di un eventuale approccio "a scalini", che preveda la progressiva titolazione della dose, è che possono es-

sere necessari vari passaggi di dose che a loro volta possono in qualche misura minare il convincimento del paziente sulla reale efficacia del trattamento prescritto. Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza se si considera il ruolo centrale della partecipazione convinta del paziente nel percorso terapeutico al fine di ottenere una aderenza ottimale. Peraltro, non appare inutile ricordare che l'aumento delle dosi di statina espone il paziente ad un aumentato rischio di effetti indesiderati (58) a fronte di un guadagno in termini di riduzione delle colesterolemia piuttosto modesto (Figura 8) (59,60). Un terzo elemento da considerare è rappresentato dal vantaggio in termini di efficacia terapeutica che deriva dall'uso di farmaci con meccanismo di azione complementare, come nel caso di statine ed ezetimibe, con conseguente possibilità di usare dosaggi più bassi di statina. L'utilizzo "ab initio" alla terapia di combinazione statina+ezetimibe, ad esempio nei pazienti in cui si

Minore incidenza di edema periferico in corso di trattamento con amlodipina/valsartan rispetto alla monoterapia con amlodipina in pazienti ipertesi



Risoluzione dell'edema alla 12° settimana

Amlodipina/valsartan 5/160 mg: 41.7%

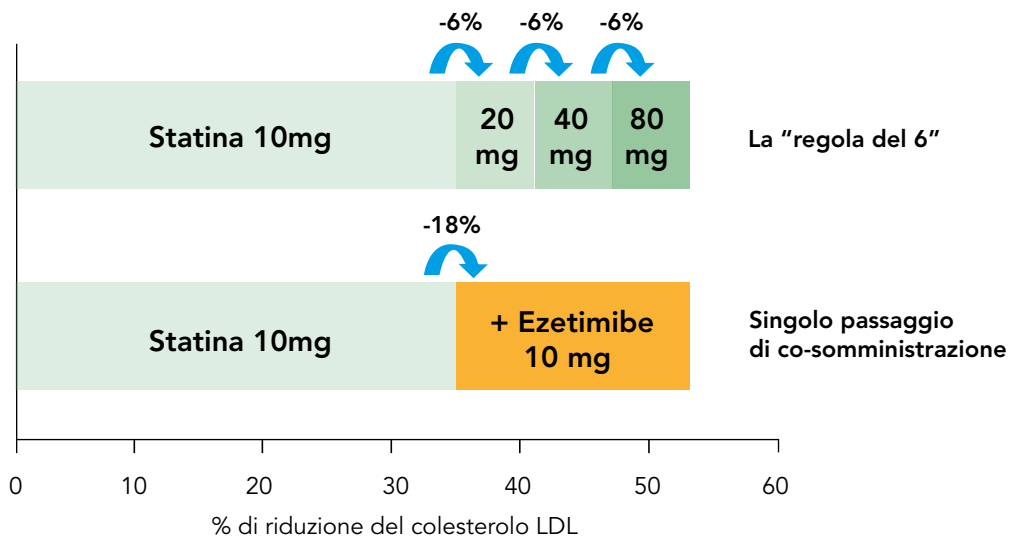
Amlodipina 10 mg passata a amlodipina/valsartan 5/160 mg: 55.6%

mod. da ref. 55

renda necessario ottenere una riduzione della colesterolemia particolarmente importante o il paziente presenti un profilo di rischio elevato, può apparire, quindi, giustificato, tanto più se si considera che ad oggi non esiste alcuna evidenza di un potenziale pericolosità derivante da riduzioni della colesterolemia particolarmente importanti (22,61). A questo riguardo non appare inutile sottolineare come le raccomandazioni dell'American College of Cardiology Expert Consensus Decision Pathway sul ruolo delle terapie non statiniche per ridurre la colesterolemia nei pazienti con malattia cardiovascolare su base aterosclerotica propongano di considerare indifferentemente l'aggiunta di ezetimibe o di inibitori di PCSK9 in caso di risposta ipocolesterolemizzante inadeguata in corso di trattamento con statine (62) in ciò riconoscendo la rilevante efficacia terapeutica della combinazione statina+ezetimibe. L'attuale disponibilità di associazioni precostituite di statine a dosaggi differenziati ed ezetimibe fornisce al clinico un armamen-

Figura 7

Co-somministrazione di ezetimibe con statine: efficacia nel controllo del colesterolo LDL

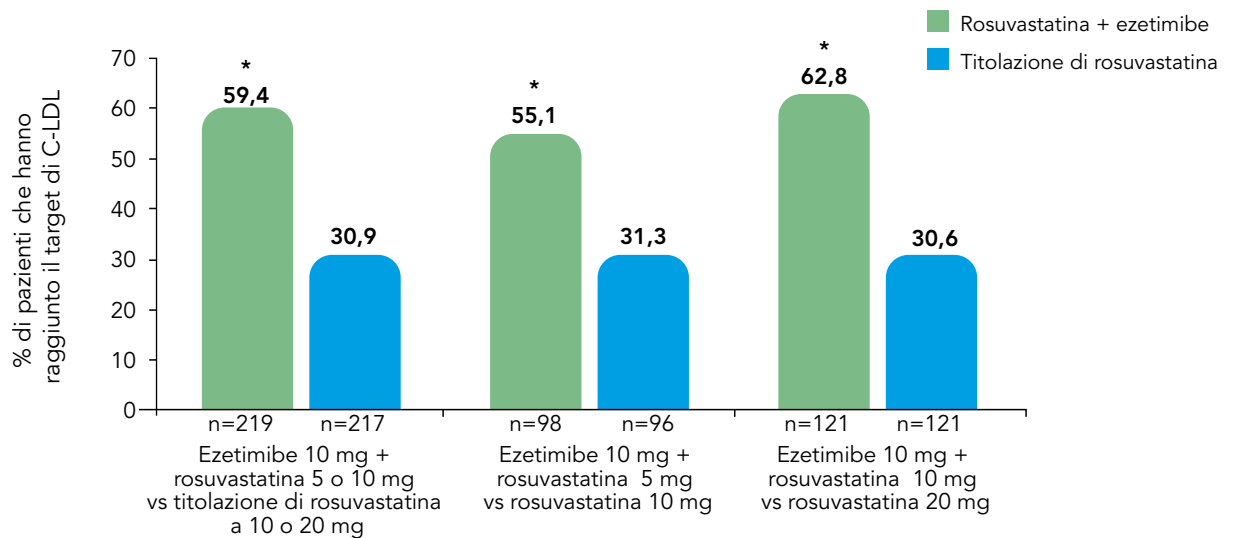


• Un singolo passaggio di co-somministrazione di ezetimibe ha effetti simili alla duplicazione della dose di statina per 3 volte

mod. da Ref. 60

Figura 8

Raggiungimento dei target prespecificati di colesterolo LDL (C-LDL) dopo 6 settimane di trattamento

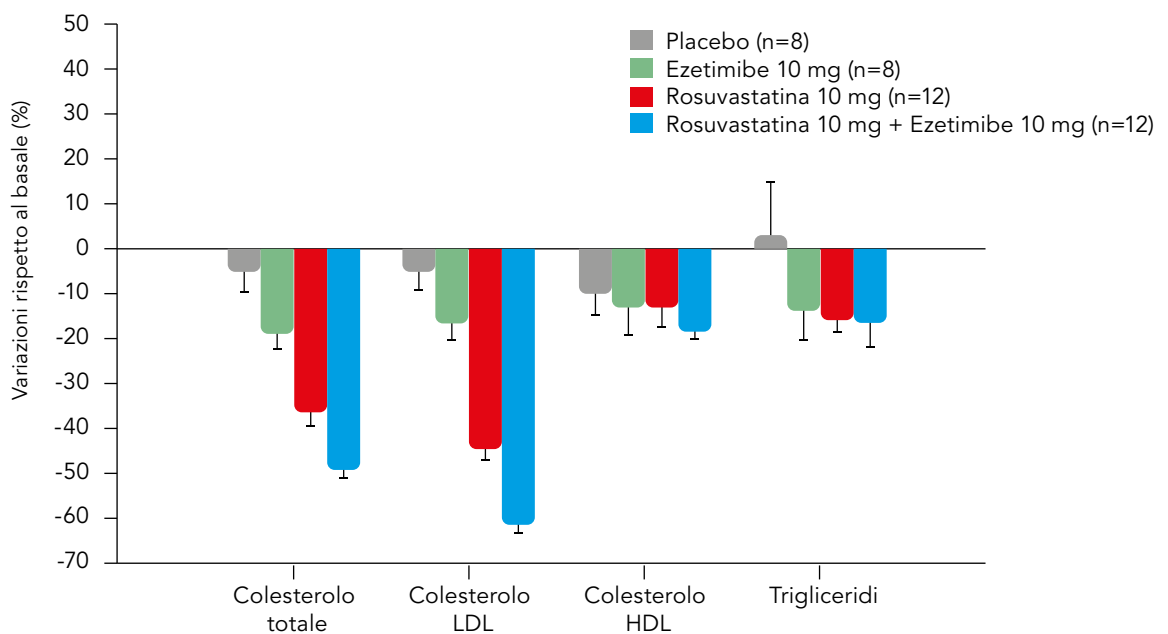


LDL-C < 100 mg/dL – Pazienti con malattia aterosclerotica
 LDL-C < 70 mg/dL – Pazienti senza malattia aterosclerotica
 * p < 0.001

mod. da ref. 64

Figura 9

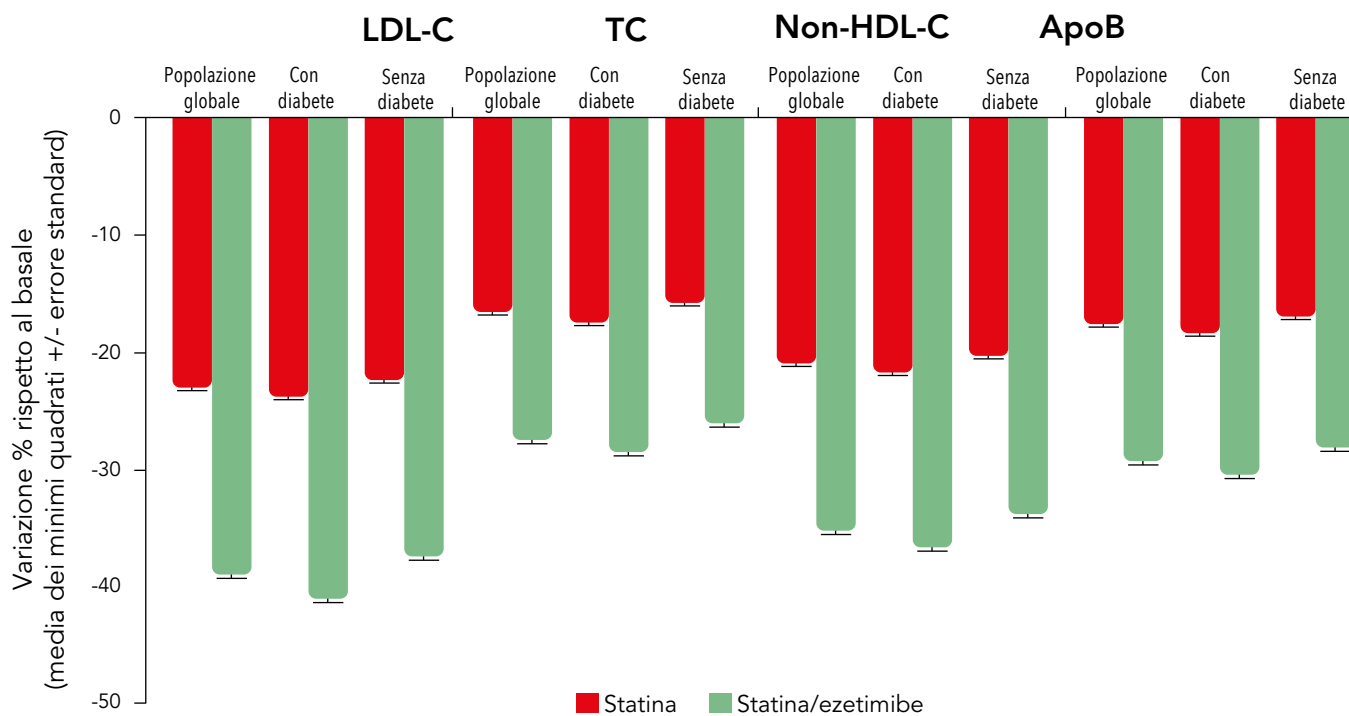
La terapia di combinazione con una statina ad alta efficacia, quale la rosuvastatina, ed ezetimibe può ridurre la colesterolemia LDL anche di 60 mg/dL



mod. da ref. 67

Figura 10

Analisi complessiva di 27 trial che hanno comparato l'efficacia della terapia di combinazione ezetimibe/statina vs statina in monoterapia in pazienti con e senza diabete



mod. da ref. 71

Figura 11

tario terapeutico tale da consentire di raggiungere il target di colesterolo suggerito dalle linee guida virtualmente in tutti i pazienti (Figure 9,10,11) (8,63-71).

Conclusioni

L'implementazione del controllo della pressione arteriosa e della colesterolemia rappresenta oggi più che mai un obiettivo irrinunciabile per ridurre la rilevante quota di mortalità e morbilità per malattie cardiovascolari, ancora oggi inaccettabilmente elevata. La cronica esposizione dei pazienti nel corso della loro vita ai diversi fattori di rischio cardiovascolare, ipertensione ed ipercolesterolemia *in primis*, è causa di una progressiva riduzione della riserva funzionale di organi ed apparati che rappresenta il presupposto fisiopatologico su cui poggiano le problematiche cliniche che

tipicamente si osservano con il progredire degli anni. Il decorso clinico particolarmente aggressivo che tristemente ha dimostrato di assumere l'infezione da coronavirus SARS-Cov2 nel corso della recente pandemia COVID-19 nei pazienti con patologie croniche rappresenta una ulteriore forte raccomandazione, semmai ce ne fosse ancora bisogno, a preservare al meglio delle nostre possibilità lo stato di salute dei nostri pazienti ottimizzando il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari nel corso della vita. Schemi di trattamento semplificati attraverso l'uso estensivo della terapia di combinazione ed un convinto coinvolgimento del paziente nel progetto terapeutico sono funzionali a questa missione di salute che ha valenza terapeutica per il singolo e sociale per la collettività.

Bibliografia

1. Quaderni del Ministero della Salute. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. n. 6, novembre-dicembre 2010 - ISSN 2038-5293 http://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=1703
2. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990- 2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498-504.
3. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009;99:1-9
4. Filippi A, Paolini I, Innocenti F, et al. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J Hum Hypertens*. 2009 Nov;23(11):758-63.
5. Tocci G, Nati G, Cricelli C, et al. Prevalence and Control of Hypertension in Different Macro-Areas in Italy: Analysis of a Large Database by the General Practice. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2016 Dec;23(4):387-393
6. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-48.
7. 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 Sep 1;39(33):3021-3104.
8. 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 Jan 1;41(1):111-188.
9. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, Anderson HR, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Dec 5;386(10010):2287-323.
10. Hozawa A. Attributable fractions of risk factors for cardiovascular diseases. *J Epidemiol*. 2011;21(2):81-6.
11. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13.
12. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009;338:b1665 doi:10.1136/bmj.b1665
13. Zanchetti A, Thomopoulos C, Parati G. Randomized controlled trials of blood pressure lowering in hypertension: a critical reappraisal. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):1058-73.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension: 7. Effects of more vs. less intensive blood pressure lowering and different achieved blood pressure levels - updated overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens*. 2016 Apr;34(4):613-22.
15. Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, et al. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol*. 2016 Apr;23(6):636-48.
16. Rapporto OSMED 2018 - "L'uso dei farmaci in Italia". <https://www.aifa.gov.it/web/guest/-/rapporto-osmed-20-1>
17. Banegas JR, E Lòpez-García, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. *Eur Heart J* 2011;32:2143-2152.
18. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116.
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/ AAPA/ABC/ ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018 Jun;71(6):1269-1324.
20. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):957-967.
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet*, 2015; 385:1397-1405.
22. Silverman MG, Ference BA, Im K, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-1297.
23. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7.
24. Haynes RB. Compliance in health care. John Hopkins University Press, Baltimora, 1979.
25. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
26. Majani G. Compliance, adesione, aderenza. I punti critici della relazione terapeutica. McGraw - Hill, Milano, 2001
27. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. From compliance to concord- ance: towards shared goals in medicine taking. London: RPS, 1997.
28. Mullen PD. Compliance becomes concordance. *BMJ* 1997; 314(7082): 691-692.
29. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2103;15:625-651.
30. Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 55:590-600.
31. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119:3028-35.
32. Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (5 Suppl 3): 124S-127S.
33. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication

- therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842-7.
34. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ.* 2005;31(2):240-50.
 35. Gehi AK, Ali S, Beeya Na B, et al. Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease. The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med.* 2007;167(16):1798-1803.
 36. Sokol MC et al. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Medical Care* 2005; 43 (6): 521-530.
 37. Bansilal S, Castellano JM, Garrido E, et al. Assessing the Impact of Medication Adherence on Long-Term Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Aug 23;68(8):789-801
 38. Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy.* 2014 Feb 20;7:35-44.
 39. Khera R, Valero-Elizondo J, Das SR, et al. Cost-Related Medication Nonadherence in Adults With Atherosclerotic Cardiovascular Disease in the United States, 2013 to 2017. *Circulation.* 2019 Dec 17;140(25):2067-2075.
 40. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al, 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013 Jul;31(7):1281-357.
 41. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
 42. Farmaci antiipertensivi e rischio di COVID-19. Il comunicato della SIIA. <https://siai.it/notizie-siai/farmaci-antiipertensivi-e-rischio-di-covid-19-il-comunicato-della-siai/>
 43. Guida clinica COVID-19 per cardiologi. <https://www.sicardiologia.it/public/Documento-SIC-COVID-19-Agg.2.pdf>
 44. Documento Informativo della Società Italiana di Farmacologia - Uso di Ace-Inibitori/Sartani ed infezione da COVID-19. https://www.sifweb.org/documenti/document_2020-03-13_documento-informativo-della-societa-italiana-di-farmacologia-uso-di-ace-inibitori-sartani-ed-infezione-da-covid-19
 45. European Medical Agency - EMA advises continued use of medicines for hypertension, heart or kidney disease during COVID-19 pandemic. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-continued-use-medicines-hypertension-heart-kidney-disease-during-covid-19-pandemic>
 46. NEW Patients with COVID-19 Should Continue ACE Inhibitors and ARBs: A Joint Statement from U.S. Heart Groups. <http://www.salute.gov.it/portale/nuovocoronavirus/dettaglioContenutiNuovoCoronavirus.jsp?area=nuovoCoronavirus&id=5364&lingua=italiano&menu=vuoto>
 47. Sung J, Jeong JO, Kwon SU, et al. Valsartan 160 mg/ Amlodipine 5 mg Combination Therapy versus Amlodipine 10 mg in Hypertensive Patients with Inadequate Response to Amlodipine 5 mg Monotherapy. *Korean Circ J.* 2016 Mar;46(2):222-8.
 48. Oparil S, Giles T, Ofili EO, et al. Moderate Versus Intensive Treatment of Hypertension With Amlodipine/Valsartan for Patients Uncontrolled on Angiotensin Receptor Blocker Monotherapy. *J Hypertens* 2011;29 (1), 161-70
 49. Destro M, Cagnoni F, D'Ospina A et al. Role of valsartan, amlodipine and hydrochlorothiazide fixed combination in blood pressure control: an update. *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 253–260.
 50. Ofili EO, Oparil S, Giles T et al. Moderate Versus Intensive Treatment of Hypertension Using Amlodipine/Valsartan and With the Addition of Hydrochlorothiazide for Patients Uncontrolled on Angiotensin Receptor Blocker Monotherapy: Results in Racial/Ethnic Subgroups. *J Am Soc Hypertens* 2011;5 (4), 249-58
 51. Ábrahám G , András Dézsi CA. The Antihypertensive Efficacy of the Triple Fixed Combination of Perindopril, Indapamide, and Amlodipine: The Results of the PETRA Study. *Adv Ther* 2017; 34 (7), 1753-1763.
 52. Assaad-Khalil SH, Najem R, Sison J, et al. Real-world effectiveness of amlodipine/valsartan and amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide in high-risk patients and other subgroups. *Vasc Health Risk Manag.* 2015 Jan 21;11:71-8.
 53. Destro M, Crikelair N, Yen J, et al. Triple combination therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide vs dual combination therapy with amlodipine and hydrochlorothiazide for stage 2 hypertensive patients. *Vasc Health Risk Manag.* 2010 Sep 7;6:821-7.
 54. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014;14:137-14.
 55. Schrader J, Salvetti A, Calvo C, et al. The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg. *Int J Clin Pract.* 2009 Feb;63(2):217-25.
 56. Tsioufis K, Douma S, Kallistratos MS, et al. Effectiveness and Adherence to Treatment with Perindopril/Indapamide/ Amlodipine Single-Pill Combination in a Greek Population with Hypertension. *Clin Drug Investig.* 2019 Apr;39(4):385-393.
 57. Mazza A, Townsend DM, Schiavon L, et al. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects. *Biomed Pharmacother.* 2019 Dec;120:109539. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109539.
 58. Jacobson TA. Statin safety: lessons from new drug applications for marketed statins. *Am J Cardiol* 2006; 97: 44–51.
 59. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol*, 1997;80(1): 106-7.
 60. Stein E. Results of phase I/II clinical trials with ezetimibe, a novel selective cholesterol absorption inhibitor. *Eur Heart J Supp* 2001; 3(Supplement E):E11–E16.
 61. Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better - LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* 2015;372:2448-2450.
 62. Lloyd-Jones DM, Morris PB, Ballantyne CM, et al. 2017 Focused Update of the 2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of

- Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(14):1785-1822.
63. Ma YB, Chan P, Zhang Y, et al. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother.* 2019 Jun;20(8):917-928.
 64. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, et al. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol.* 2011;108(4):523-30.
 65. Ai C, Zhang S, He Q, Shi J. Comparing the combination therapy of ezetimibe and atorvastatin with atorvastatin monotherapy for regulating blood lipids: a systematic review and meta-analyse. *Lipids Health Dis.* 2018 Oct 17;17(1):239.doi: 10.1186/s12944-018-0880-8.
 66. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al; GRAVITY Study Investigators. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis.* 2014 Jan;232(1):86-93. 2014
 67. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(8):1185-95.
 68. Kim KJ, Kim SH, Yoon et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROsuvastatin and eZETimibe). *Cardiovasc Ther.* 2016 Oct;34(5):371-82.
 69. Yang YJ, Lee SH, Kim BS, et al. Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk. *Clin Ther.* 2017 Jan;39(1):107-117.
 70. Ballantyne CM, Weiss R, Moccetti T, et al. Efficacy and Safety of Rosuvastatin 40 mg Alone or in Combination With Ezetimibe in Patients at High Risk of Cardiovascular Disease (Results from the EXPLORER Study). *Am J Cardiol* 2007;99:673–680.
 71. Leiter LA, Betteridge DJ, Farnier M, et al. Lipid-altering efficacy and safety profile of combination therapy with ezetimibe/statin vs. statin monotherapy in patients with and without diabetes: an analysis of pooled data from 27 clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2011 Jul;13(7):615-28.

Utilizzo degli anticoagulanti orali diretti in differenti scenari clinici

Giuseppe Di Pasquale¹, Gabriele Catena², Giuseppe Musumeci³, Elio Staffiere², Giulio Olindo Del Gusto², Stefania Paolillo⁴, Pasquale Perrone Filardi⁵

¹ Specialista in Cardiologia, Editor Giornale Italiano di Cardiologia;

² Cardiologo SISMED (Società Italiana Scienze mediche);

³ Direttore Cardiologia Ospedale Mauriziano di Torino, past president GISE (Società Italiana di Cardiologia Interventistica);

⁴ Ricercatrice, Università degli Studi di Napoli Federico II;

⁵ Professore Ordinario di Cardiologia Università degli Studi di Napoli Federico II

I pazienti con fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica sono a più alto rischio di stroke, sanguinamento e mortalità rispetto a quelli con funzione renale conservata. In questi pazienti la gestione della terapia anticoagulante richiede un monitoraggio clinico attento e costante nel tempo dal momento che il volume di filtrazione glomerulare tende a peggiorare nel tempo.

Fibrillazione atriale e insufficienza renale cronica

Fibrillazione atriale (FA) e insufficienza renale cronica (IRC) sono patologie entrambe caratterizzate da una prevalenza in continuo aumento, in relazione all'invecchiamento della popolazione. Molteplici fattori di rischio sono in comune alle due malattie e la riduzione della funzione renale si associa ad un incremento dell'incidenza di FA (1-4).

I pazienti con FA e IRC sono a più alto rischio di stroke, sanguinamento e mortalità rispetto a quelli con funzione renale conservata (5,6). In questi pazienti la gestione della terapia anticoagulante richiede un monitoraggio clinico attento e costante nel tempo dal momento che, soprattutto nel paziente anziano e con comorbidità, il volume di filtrazione glomerulare (GFR) tende a peggiorare nel tempo. La terapia anticoagulante migliora la prognosi dei pazienti con FA e IRC lieve-moderata, mentre il beneficio clinico dell'anticoagulazione nei pazienti con IRC severa è meno evidente.

Va considerato inoltre che il trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK) può associarsi ad una diminuzione del GFR dal momento che i fattori vitamina

K-dipendenti hanno un effetto protettivo nei confronti della calcificazione vascolare e reno-vascolare. A tale proposito, una sottoanalisi dello studio RE-LY ha valutato i cambiamenti della funzione renale nei pazienti trattati con dabigatran o warfarin. Il GFR si è ridotto progressivamente nel tempo in entrambi i bracci di trattamento, ma dopo 30 mesi, rispetto ai pazienti trattati con warfarin, nel gruppo di pazienti trattati con entrambe le dosi di dabigatran la riduzione del GFR è stata significativamente inferiore (7).

Le linee guida nefrologiche definiscono l'alterazione della funzione renale come segue (8):

- stadio 1 - funzione renale normale (GFR > 90 ml/min)
- stadio 2 - lieve riduzione della funzione renale (GFR 60-89 ml/min)
- stadio 3 - moderata riduzione della funzione renale (GFR 30-59 ml/min)
- stadio 4 - severa riduzione della funzione renale (GFR 15-29 ml/min)
- stadio 5 - funzione renale end-stage (GFR < 15 ml/min)

Per la stima del GFR sono disponibili diverse formule, ma quella da utilizzare nelle scelte terapeutiche do-

vrebbe essere la formula di Cockcroft-Gault dal momento che questa è stata utilizzata negli studi registrati degli anticoagulanti orali diretti (DOAC).

Terapia anticoagulante orale in pazienti con disfunzione renale lieve o moderata (CrCl \geq 30 ml/min)

In questi pazienti il beneficio degli AVK in termini di riduzione di stroke e mortalità è ben documentato. In confronto al warfarin tutti e quattro i DOAC hanno dimostrato una consistenza di efficacia e sicurezza nei pazienti con IRC lieve-moderata in confronto ai pazienti con funzione renale conservata. Nello studio RE-LY nei pazienti con clearance della creatinina (CrCl) $<$ 50 ml/min il dabigatran ha dimostrato una riduzione simile del rischio di stroke in confronto al warfarin, ma con una perdita del beneficio sui sanguinamenti (9). Nello studio ROCKET AF 2950 pazienti (20,7%) aveva una CrCl 30-49 ml/min e sono stati trattati con una dose ridotta di rivaroxaban 15 mg. In questo sottogruppo di pazienti con IRC moderata è stata osservata un'incidenza più elevata di stroke e sanguinamenti rispetto ai pazienti con funzione renale normale, ma l'aggiustamento della dose ha comportato risultati consistenti con quelli del trial complessivo (10).

Nello studio ARISTOTLE apixaban è risultato più efficace del warfarin per la prevenzione dello stroke e la riduzione della mortalità indipendentemente dalla funzione renale. Inoltre apixaban è risultato associato a minori sanguinamenti in tutti i range di GFR con una riduzione relativa del rischio di sanguinamenti che è risultata maggiore nei pazienti con GFR \leq 50 ml/min (11). Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 gli eventi trombotici ed emorragici nei pazienti con CrCl 30-50 ml/min, nei quali il dosaggio veniva ridotto a 30 mg, hanno mostrato risultati consistenti con quelli complessivi del trial nel quale l'alta dose di edoxaban è risultata confrontabile al warfarin per la prevenzione dello stroke e associata a meno sanguinamenti maggiori (12).

Nei pazienti con IRC è fondamentale l'utilizzo dei dosaggi appropriati indicati nella scheda tecnica e dalla guida pratica EHRA (13). Per i farmaci inibitori del fattore Xa i rispettivi dosaggi di rivaroxaban, apixaban e edoxaban sono stati ridotti nei trial registrati in relazione alla riduzione della funzione renale (rivaroxaban 15 mg, apixaban 2,5 mg x 2, edoxaban 30 mg) mentre i pazienti dello studio RE-LY sono stati randomizzati a dabigatran 110 o 150 mg x 2 senza attuare una riduzione

In considerazione delle caratteristiche farmacocinetiche e dei criteri di riduzione della dose dei rispettivi trial, apixaban e edoxaban sono verosimilmente i farmaci di scelta in questi pazienti.

ne della dose per l'insufficienza renale. Le linee guida europee raccomandano tuttavia l'utilizzo di dabigatran 110 mg nei pazienti con ClCr $<$ 50 ml/min e alto rischio emorragico. In questa popolazione di pazienti è comunque preferibile l'utilizzo degli inibitori del fattore Xa che hanno un'eliminazione renale inferiore rispetto al dabigatran.

Terapia anticoagulante orale in pazienti con disfunzione renale severa (CrCl 15-29 ml/min)

Non sono disponibili dati sull'utilizzo dei DOAC in questi pazienti perché tutti i trial hanno escluso i pazienti con CrCl $<$ 30 ml/min. Va comunque sottolineato che neppure gli AVK sono mai stati testati in trial clinici randomizzati in questa popolazione di pazienti.

Rivaroxaban, apixaban e edoxaban sono approvati in Europa per l'utilizzo nei pazienti con IRC severa (stadio 4, CrCl 15-29 ml/min) con il regime di riduzione della dose. In considerazione delle caratteristiche farmacocinetiche e dei criteri di riduzione della dose dei rispettivi trial, apixaban e edoxaban sono verosimilmente i farmaci di scelta in questi pazienti.

Terapia anticoagulante orale in pazienti con funzione renale end-stage (CrCl \leq 15 ml/min) e in dialisi

Allo stato attuale il farmaco comunemente utilizzato in questi pazienti è il warfarin per il quale tuttavia efficacia e sicurezza non sono mai state dimostrate. Una metanalisi di 11 studi osservazionali per un totale di 25.407 pazienti con FA in dialisi ha dimostrato che gli AVK riducono il rischio di stroke senza tuttavia avere effetti sulla mortalità (14). Una successiva metanalisi che ha incluso 20 studi osservazionali per un totale di 56.146 pazienti con FA e IRC stadio 5, end-stage ha dimostrato che il warfarin non riduce il rischio di stroke e comporta un aumentato rischio di sanguinamenti (15). L'efficacia e la sicurezza dei DOAC nei pazienti con IRC end-stage o in dialisi sono dubbie ed in corso di valutazione in studi dei quali si attendono i risultati (16). Negli USA apixaban 5 mg x 2 è approvato nei pazienti con FA e IRC in stadio 4-5 sulla base di un piccolo stu-

dio di farmacocinetica (17). In questa categoria di pazienti, in presenza di un elevato profilo di rischio emorragico, può essere presa in considerazione la chiusura percutanea dell'auricola sinistra in alternativa alla terapia anticoagulante orale.

Fibrillazione atriale nel paziente anziano

Il paziente anziano è di per sé un paziente complesso, a causa della coesistenza di differenti fattori e condizioni che contribuiscono a definirne lo stato di "fragilità", quali la presenza di comorbidità, l'elevato rischio di ospedalizzazione ed istituzionalizzazione, la polifarmacoterapia, il rischio o la presenza di dipendenza funzionale e lo stato socio-ambientale critico. L'età avanzata, in particolare, ha un rapporto molto stretto e bidirezionale con la FA, in quanto la prevalenza di FA aumenta con l'avanzare delle età, indistintamente in entrambe i sessi, con stime per il 2050 di prevalenza di FA di circa il 50% nella popolazione di età > 80 anni (18). D'altro canto, l'età rappresenta un fattore di rischio per stroke e mortalità nel paziente con FA, nonché una condizione che predispone ad un maggior rischio di sanguinamento (19).

Si rende, quindi, indispensabile un'ottimale scelta del-

la terapia anticoagulante nel paziente anziano con FA al fine di bilanciare adeguatamente i rischi ed i benefici. In linea generale, il net clinical benefit della terapia anticoagulante è tanto più evidente quanto più avanzata è l'età dei pazienti, con un significativo beneficio anche oltre i 90 anni (20). Riguardo ai farmaci specifici, una metanalisi sullo uso di warfarin nell'età avanzata, riporta una superiorità del warfarin vs. non trattamento o aspirina nella riduzione di stroke/embolismo sistemico, ma con un possibile incremento dei sanguinamenti maggiori (21). I trial sui DOAC hanno arruolato pazienti con età media di circa 70 anni e con una quota di pazienti di età ≥ 75 anni variabile dal 31% dell'ARISTOTLE al 44% del ROCKET AF (40% sia per RE-LY che per ENGAGE-AF TIMI 48), quindi ben rappresentata rispetto a quanto avviene normalmente nei trials clinici (Figura 1). Una pooled analisi su efficacia e sicurezza dei DOAC, dimostra che tali farmaci mantengono una maggiore efficacia rispetto a warfarin sia nei pazienti con età <75 anni (Rischio Relativo, RR 0,85, intervalli di confidenza IC al 95% 0,73-0,99), ma soprattutto nei pazienti con età ≥ 75 anni (RR 0,78, IC 95% 0,68-0,88, p per interazione 0,38) (22). Relativamente al rischio di sanguinamenti maggiori, i DOAC si mantengono supe-

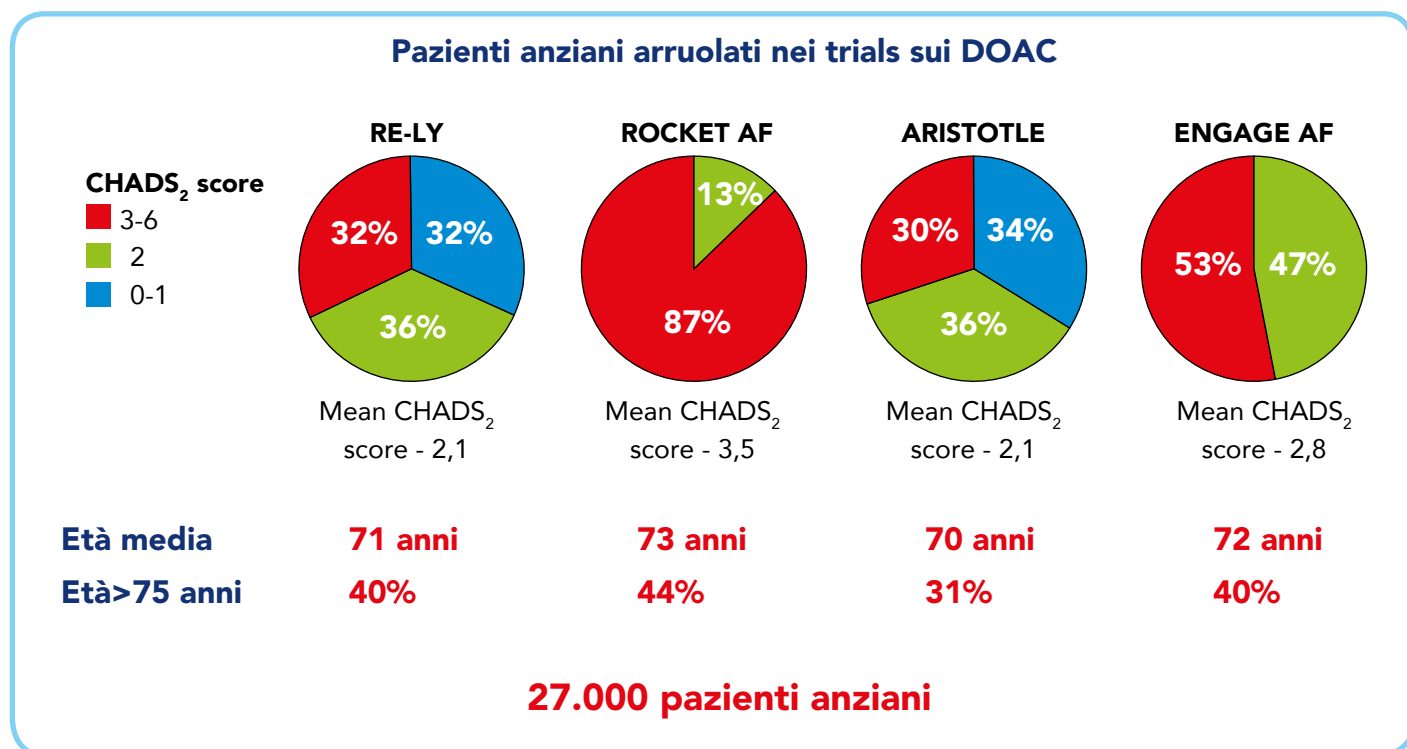


Figura 1

Lo studio ETNA-AF Europe (27) recentemente pubblicato ha arruolato pazienti con un'età media (75 anni) tra le più alte degli studi di real-life sui DOAC, includendo in Italia 1901 soggetti di età ≥ 75 anni, pari al 56,9% della popolazione e poco meno del 15% aveva almeno 85 anni. In questa popolazione ad elevato rischio, edoxaban ha confermato il bilancio tra efficacia e sicurezza.

riori al warfarin nei pazienti di età <75 anni (RR 0,79, IC 95% 0,67–0,94), ma sovrapponibili in caso di età ≥ 75 anni (RR 0,93, IC 95% 0,74–1,17) (22).

Ma quale DOAC scegliere nell'anziano?

Studi randomizzati di confronto sui vari DOAC non ve ne sono, né saranno mai disponibili dati gli elevati costi e la numerosità dei pazienti richiesta, quindi per valutare il beneficio dei singoli DOAC ci affidiamo alle sotto-analisi dei grandi trials e ai dati di real-life.

Una sottoanalisi dello studio ARISTOTELE (19) ha dimostrato che l'efficacia di apixaban vs. warfarin diviene rilevante al di sopra dei 65 anni di età, mantenendo un netto beneficio anche nei soggetti con età ≥ 75 anni. Nel contempo, il tasso assoluto di sanguinamenti maggiori diviene gradualmente minore con l'avanzare dell'età, con il miglior profilo di rischio in caso di età ≥ 75 anni. Considerando solo il gruppo di pazienti con età > 80 anni, il beneficio clinico di apixaban diviene comparabile al warfarin, ma si mantiene un netto vantaggio in termini di sanguinamenti maggiori, sanguinamenti intracranici ed in generali di tutti i sanguinamenti (19). Riguardo al dabigatran, gli effetti in confronto warfarin su prevenzione dello stroke e sanguinamenti intracranici sono consistenti in tutti i gruppi di età, mentre gli effetti sui sanguinamenti maggiori extracranici sono età-dipendenti, con un'interazione altamente significativa tra età e trattamento nei riguardi di tali eventi avversi (p per interazione $<0,001$) (24). Tale dato supporta l'uso della bassa dose di dabigatran (110 mg x 2/die) nel paziente con età ≥ 80 anni.

Rivaroxaban mantiene un beneficio pari al warfarin nei confronti della prevenzione dello stroke in tutti i gruppi di età, con tassi simili di sanguinamenti maggiori, ma una più elevata frequenza di sanguinamenti minori non clinicamente rilevanti (25). Nonostante ciò, il farmaco presenta vs. warfarin un minor rischio di sanguinamen-

to intracranico, elemento rilevante nell'anziano, soprattutto nel caso in cui vi sia necessità di semplificare il regime terapeutico.

In ultimo, per edoxaban non c'è significativa interazione tra trattamento ed età in relazione all'outcome primario di efficacia e safety dell'ENGAGE-AF TMI 48 trial. Il tasso assoluto di sanguinamento maggiori è inferiore rispetto al warfarin in tutti i gruppi di età, anche se nel paziente anziano (≥ 75 anni) vi è un tasso assoluto più elevato di sanguinamenti gastrointestinali maggiori (26).

I dati di real-life sono molto interessanti nei riguardi dell'età avanzata, soprattutto perché dimostrano quanto questi pazienti siano rappresentati nella vita reale. Lo studio ETNA-AF Europe (27) recentemente pubblicato ha arruolato pazienti con un'età media (75 anni) tra le più alte degli studi di real-life sui DOAC, includendo in Italia 1901 soggetti di età ≥ 75 anni, pari al 56,9% della popolazione e poco meno del 15% aveva almeno 85 anni. In questa popolazione ad elevato rischio, edoxaban ha confermato il bilancio tra efficacia e sicurezza. Come atteso, è stata osservata una frequenza crescente di sanguinamenti maggiori rispetto ai pazienti più giovani, ma con un rischio di eventi ischemici comparabile con le fasce di età più basse e addirittura una quota di sanguinamenti intracranici nei pazienti con età ≥ 75 anni che in quelli di età <65 anni. Tale dato conferma, come già riportato nello studio registrativo, la nozione che edoxaban è un farmaco molto efficace nei confronti di questo temibile evento avverso.

Fibrillazione atriale e patologia neoplastica

Studi recenti hanno evidenziato un aumento dell'incidenza di FA nei pazienti con patologia neoplastica (28). Uno studio condotto negli USA su dati provenienti dalle cartelle cliniche di oltre 800.000 pazienti ha mostrato che il rischio di FA nei casi di tumori di nuova diagnosi è 4,4 volte più alto nel primo anno dalla diagnosi di cancro e maggiore del 22-30% dopo il primo anno (29).

I meccanismi alla base della stretta associazione tra cancro e FA sono multifattoriali e comprendono i fattori di rischio comuni alle due patologie (età, infiammazione, obesità, fumo di sigaretta, alcool), le complicanze del cancro (metaboliche, paraneoplastiche, del sistema nervoso autonomo), la localizzazione primitiva o secondaria del cancro (cardiaca, pericardica, pleuri-

Il rischio tromboembolico della fibrillazione atriale nei pazienti con cancro è verosimilmente simile a quello della popolazione generale dei pazienti con fibrillazione atriale. Nello studio ENGAGE-AF TIMI 48 che ha incluso il maggior numero di pazienti neoplastici (1.153 pazienti) con FA e cancro di nuova insorgenza nel follow-up a varia localizzazione il profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban rispetto al warfarin è risultato preservato.

ca, mediastinica) e le stesse terapie oncologiche (chemioterapia, radioterapia, chirurgia) (30).

Il rischio tromboembolico della FA nei pazienti con cancro è verosimilmente simile a quello della popolazione generale dei pazienti con FA, imponendo pertanto le indicazioni alla terapia anticoagulante. Gli AVK che fino a non molti anni fa costituivano il gold standard per la profilassi tromboembolica della FA presentano tuttavia importanti criticità nei pazienti oncologici, prevalentemente in relazione alla difficoltà di raggiungere un tempo in range terapeutico (TTR) adeguato e ad un eccesso di complicanze emorragiche (31).

Studi eseguiti nel setting del tromboembolismo venoso (TEV) hanno dimostrato una superiorità dell'eparina a basso peso molecolare (EBPM) rispetto al warfarin, sia in termini di efficacia che di sicurezza. Sono tuttavia evidenti le difficoltà di gestione di una terapia con EBPM, in particolare nei pazienti con FA nei quali la terapia anticoagulante va condotta a lungo termine.

Gli anticoagulanti orali diretti (DOAC) hanno aperto una nuova più agevole prospettiva di trattamento nei pazienti con TEV grazie allo studio HOKUSAI VTE Cancer che ha fatto in qualche modo da apripista (32). In questo studio 1.050 pazienti con cancro e TEV sono stati randomizzati a EBPM per almeno 5 giorni seguita da edoxaban 60 mg (braccio edoxaban) o dalteparina sottocute al dosaggio di 200 UI/kg/die per 1 mese seguita da dalteparina alla dose di 150 UI/Kg/die (braccio dalteparina). Edoxaban è risultato non inferiore alla dalteparina sottocutanea rispetto all'endpoint primario composto di recidiva di TEV o emorragia maggiore. L'incidenza di recidiva di TEV è risultata più bassa mentre l'incidenza di emorragie maggiori, prevalentemente gastrointestinali, è risultata più alta con edoxaban rispetto a dalteparina.

Risultati analoghi sono stati dimostrati nello studio SELECT-D di confronto rivaroxaban vs dalteparina condotto in 406 pazienti con cancro attivo e TEV con la dimostrazione di una riduzione delle recidive di TEV nel braccio rivaroxaban, associata ad una maggiore incidenza di sanguinamenti maggiori che hanno coinvolto in particolare pazienti con tumori dell'esofago e dello stomaco (33).

La possibilità di utilizzare i DOAC con efficacia e sicurezza nei pazienti con TEV ha aperto una finestra di opportunità anche per i pazienti con FA. Nel contesto di FA e cancro mancano ancora le evidenze provenienti da studi dedicati con i DOAC, ma esistono comunque ampie evidenze di efficacia e sicurezza provenienti da sottoanalisi dei megatriali di confronto DOAC vs warfarin condotti nella popolazione generale dei pazienti con FA e da diversi studi osservazionali (34).

I trial registrativi di fase III sui DOAC hanno incluso una piccola quota di pazienti con neoplasia, eccetto il RE-LY in cui era criterio di esclusione. Nello studio ARISTOTLE apixaban ha mantenuto l'efficacia anche in questo sottogruppo di pazienti determinando una riduzione del 18% del rischio relativo di sanguinamenti nei pazienti con cancro anamnestico, mentre in quelli con cancro attivo non si evidenziava alcuna differenza rispetto al warfarin in termini di sanguinamento ma con una preservazione del beneficio nell'endpoint composto di efficacia (35). Nello studio ROCKET AF non è stata dimostrata alcuna differenza di efficacia e sicurezza di rivaroxaban vs warfarin nei pazienti con cancro rispetto al resto della popolazione arruolata, a parte una significativa riduzione dei sanguinamenti in organi critici (36). Anche nello studio ENGAGE-AF TIMI 48 che ha incluso il maggior numero di pazienti neoplastici (1.153 pazienti) con FA e cancro di nuova insorgenza nel follow-up a varia localizzazione il profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban rispetto al warfarin è risultato preservato. Inoltre è stata osservata un'interazione significativa tra i trattamenti per l'endpoint ischemico composto (stroke ischemico/embolia sistemica/infarto miocardico), con una maggiore efficacia dell'edoxaban rispetto al warfarin nei pazienti con cancro (HR 0,54) (37).

Nel database di 16.096 pazienti con cancro attivo in terapia anticoagulante per FA inclusi nel database retrospettivo MarketScan (USA) rivaroxaban, dabigatran e apixaban sono risultati associati ad un'incidenza più bassa o simile di sanguinamenti e stroke rispetto al

Nei pazienti con fibrillazione atriale e patologia neoplastica viene incoraggiato l'uso dei DOAC, pur essendo raccomandata cautela. È fondamentale considerare la lista dei farmaci chemioterapici, biologici, ormonali e di supporto, che modulano il citocromo epatico CYP3A4 e la P-glicoproteina intestinale. Dal momento che la via del citocromo CYP3A4 è quella percentualmente più coinvolta nel metabolismo dei farmaci oncologici, i DOAC come edoxaban e dabigatran che hanno scarsa interazione con il citocromo CYP3A4 sono quelli che garantiscono una maggiore facilità d'uso.

warfarin e ad una più bassa incidenza di TEV (38). Un'analisi retrospettiva di 163 pazienti con cancro attivo in terapia con rivaroxaban per FA ha mostrato simile efficacia e sicurezza rispetto a quelle riportate nel trial registrativo ROCKET AF (39). Anche nell'ampio registro danese di pazienti con FA non si evince alcuna differenza di efficacia e sicurezza dei DOAC nei pazienti con e senza cancro (40). Infine, in uno studio di coorte prospettico italiano che ha incluso 2304 pazienti con FA trattati con DOAC è stata eseguita un'analisi in 289 (12,6%) pazienti che avevano una patologia neoplastica (41). Nei pazienti con cancro è stata riscontrata un'incidenza doppia di sanguinamenti maggiori, prevalentemente determinata da un eccesso di sanguinamenti a livello gastrointestinale e genitourinario. L'incidenza di eventi tromboembolici ed emorragie maggiori è stata più frequente nei pazienti con cancro attivo rispetto a quelli senza cancro, mentre nessuna differenza è stata osservata tra i pazienti con storia di cancro ed i pazienti senza cancro.

È in corso lo studio osservazionale prospettico, multicentrico internazionale BLITZ AF Cancer, coordinato dall'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e Fondazione per il tuo Cuore Heart Care Foundation in pazienti con FA e cancro diagnosticato entro tre anni dal momento dell'arruolamento. L'obiettivo primario dello studio è quello di raccogliere informazioni sull'epidemiologia clinica e la gestione dei pazienti con FA e cancro in un contesto di real-world, con un focus specifico sull'uso dei trattamenti antitrombotici.

Obiettivi secondari sono quelli di valutare l'associazione tra i diversi trattamenti antitrombotici e gli eventi ischemici o emorragici. Lo studio si propone di arruo-

lare 1.500 pazienti in circa 90 centri italiani e 40 centri di altri paesi europei e la durata del follow-up è di 12 mesi.

Sulla base delle evidenze sopra riportate e di quelle che verosimilmente presto si aggiungeranno è possibile oggi considerare l'utilizzo dei DOAC nei pazienti con FA e patologia neoplastica. Nel recente update della guida pratica HERA sull'uso dei DOAC, sebbene sia raccomandata cautela, viene incoraggiato l'uso dei DOAC nei pazienti con FA e cancro (13).

La decisione di attuare un'anticoagulazione con i DOAC nel paziente oncologico con FA è comunque un'opzione che deve essere attentamente vagliata sulla base delle caratteristiche cliniche individuali del paziente e della terapia oncologica in atto che può interferire sulla scelta dell'anticoagulante. Il tipo e la localizzazione del cancro possono fare la differenza in termini di sanguinamento e va tenuto inoltre presente che i DOAC sono più prone a fare sanguinare dal tratto digerente. Inoltre, diversa è la diatesi emorragica di un cancro attivo rispetto ad uno stabilizzato.

Vanno infine considerate la possibile piastrinopenia indotta dalla chemioterapia e le interazioni farmacologiche dovute alla stessa che per quanto riguarda i DOAC sono solo parzialmente note.

È fondamentale considerare la lista dei farmaci chemioterapici, biologici, ormonali e di supporto, che modulano il citocromo epatico CYP3A4 e la P-glicoproteina intestinale. Dal momento che la via del citocromo CYP3A4 è quella percentualmente più coinvolta nel metabolismo dei farmaci oncologici, i DOAC come edoxaban e dabigatran che hanno scarsa interazione con il citocromo CYP3A4 sono quelli che garantiscono una maggiore facilità d'uso (42).

Uso di DOAC a basse dosi

Dall'analisi degli studi con warfarin appare ben chiaro come gli stroke ischemici avvengano nel gruppo in terapia anticoagulante prevalentemente per INR inferiori ai target terapeutici (Figura 2) (43). Avendo gli anticoagulanti diretti (DOAC) una farmacocinetica e farmacodinamica prevedibile e riproducibile, un rapporto lineare tra dose, concentrazione plasmatica ed effetto anticoagulante (44) appare evidente come una dose congrua sia di fondamentale importanza per una corretta prevenzione dello stroke nei pazienti portatori di fibrillazione atriale.

La dose di DOAC da proporre ai pazienti con fibrilla-

zione atriale aventi indicazioni al trattamento anticoagulante la si desume dai 4 studi registrativi dei DOAC da cui le linee guida (13) hanno attinto.

Le informazioni che ci provengono dallo studio RE-LY (45) circa l'uso delle dosi ridotte di dabigatran sono discrezionali in quanto non erano stati previsti criteri per scegliere nella randomizzazione l'uso del 150 mg bis in die (bid) oppure il 110 mg bid. La lettura da fare è che la scelta tra i due dosaggi dev'essere clinica, basata su un rapporto di maggior efficacia a parità di rischio emorragico con il warfarin per il dosaggio maggiore oppure di pari efficacia e minor rischio emorragico per il dosaggio minore.

È comunque prassi consolidata proveniente da successive sottoanalisi (46) l'uso delle dosi ridotte di dabigatran per i pazienti al di sopra degli anni 80 e per quelli che in maniera concomitante assumono verapamil, farmaco che ne aumenta la concentrazione plasmatica. Il dabigatran essendo eliminato prevalentemente per via renale è controindicato per filtrati inferiori a 30 ml/min. Più semplici sono le informazioni provenienti dallo studio ROCKET AF (47) circa le indicazioni al corretto uso

delle basse dosi di rivaroxaban. A guidarne la scelta è la sola funzione renale che per filtrati tra 30-49 ml/min vede come unica indicazione rivaroxaban a 15 mg die in monosomministrazione.

Abbiamo dati confortanti circa la pari efficacia e pari sicurezza tra le due dosi se proposte per la corretta funzione renale (48).

Lo studio XANTUS (49), trial internazionale, prospettico e osservazionale ha valutato la sicurezza e l'efficacia del rivaroxaban per la prevenzione di stroke in 6.784 pazienti affetti da FA non-valvolare nel real-world. I pazienti trattati con i 15 mg/die erano circa il 20% e avevano un tasso di complicanze maggiore, ma questo era probabilmente dovuto alle loro caratteristiche di rischio basali che avevano fatto propendere per la dose più bassa.

Le indicazioni sull'uso della bassa dose con edoxaban ci vengono fornite dallo studio ENGAGE-AF (50).

La riduzione della dose da 60 mg a 30 mg in monosomministrazione è destinata ai pazienti con un filtrato reale tra 30-50 ml/min oppure con un peso corporeo inferiore a 60 kg oppure per un uso concomitante

Analisi dei pazienti in warfarin con INR al di fuori del target terapeutico

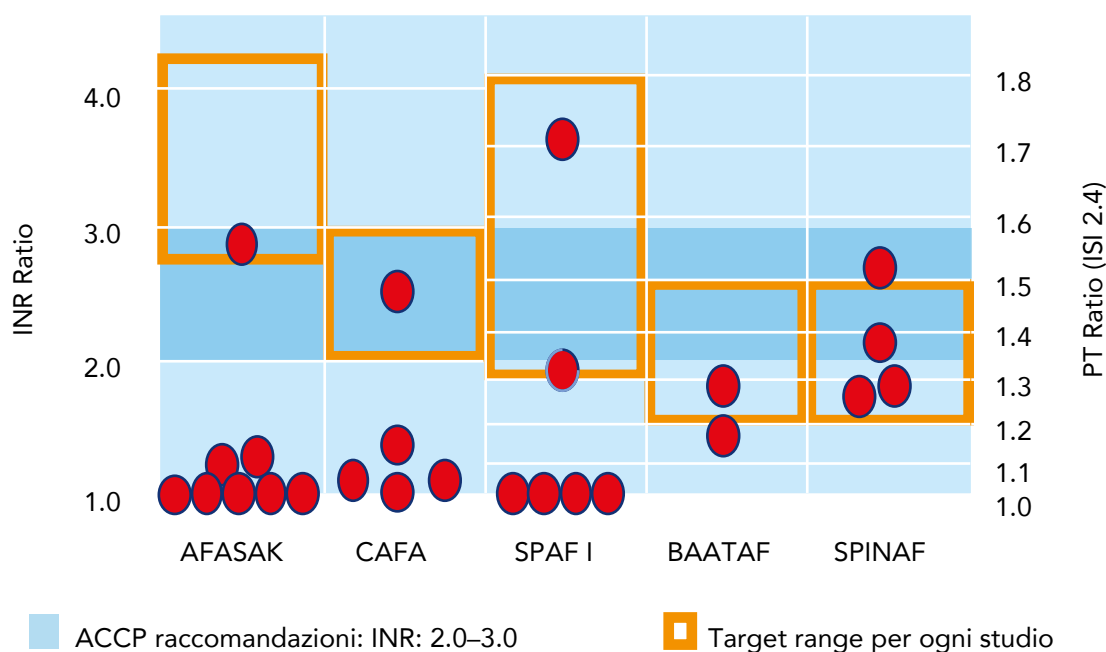


Figura 2

di potenti inibitori della glicoproteina-P (ciclosporina, dronedarone, eritromicina, ketoconazolo) in quanto questi producono un aumento delle concentrazioni plasmatiche di edoxaban. L'uso concomitante di chinidina, verapamil e amiodarone non richiede invece la riduzione del dosaggio.

I dati di uno studio di coorte nazionale propensity weighted (51) condotto in Danimarca e volto a determinare efficacia e sicurezza delle basse dosi di apixaban, dabigatran e rivaroxaban rispetto a warfarin in pazienti "real world" con fibrillazione atriale naïve al trattamento anticoagulante ha concluso che i pazienti trattati con apixaban 2,5 mg presentavano un trend di aumento dell'incidenza di ictus ischemico/embolia sistemica rispetto ai pazienti trattati con warfarin.

Di contro, dabigatran 110 mg e rivaroxaban 15 mg hanno entrambi mostrato un trend di riduzione degli eventi tromboembolici rispetto al warfarin. I risultati non erano statisticamente significativi. La percentuale di sanguinamenti non differiva in modo significativo tra apixaban e rivaroxaban rispetto a warfarin, ma è risultata statisticamente inferiore con dabigatran.

Fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica

La prevalenza di FA in pazienti affetti da cardiopatia ischemica è di circa il 10%, complicando l'approccio terapeutico nella combinazione di terapia antiaggregante ed anticoagulante. Negli ultimi anni grande attenzione è stata rivolta a tale argomento con la realizzazione di trials randomizzati ad hoc per definire il miglior approccio terapeutico in questi pazienti.

Lo studio PIONEER (52) ha confrontato rivaroxaban 15 mg più clopidogrel vs. rivaroxaban 2.5 mg più doppia terapia antiaggregante (DAPT) e AVK + DAPT in pazienti affetti da FA sottoposti ad angioplastica coronarica con impianto di stent (PCI). Le nuove combinazioni con rivaroxaban (15 mg una volta al giorno e clopidogrel e rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno, aspirina e clopidogrel) sono risultate significativamente più sicure rispetto alla combinazione di AVK+DAPT. L'incidenza di eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) quali morte cardiovascolare, infarto e stroke è risultata sovrapponibile nei 3 gruppi, anche se lo studio non è stato disegnato per questo specifico scopo.

Nello studio RE-DUAL PCI (53), 2725 pazienti con FA sottoposti a PCI sono stati randomizzati a duplice terapia antitrombotica con dabigatran 110 e 150

La prevalenza della fibrillazione atriale in pazienti affetti da cardiopatia ischemica è di circa il 10% e questo complica l'approccio terapeutico nella combinazione di terapia antiaggregante ed anticoagulante.

mg BID e singolo antiaggregante piastrinico (generalmente clopidogrel) o triplice terapia convenzionale con warfarin, aspirina e clopidogrel. La duplice terapia, a entrambi i dosaggi di dabigatran di 110 e 150 mg BID, ha mostrato un beneficio clinico netto superiore rispetto alla triplice terapia in termini di sanguinamenti maggiori (tutte le classificazioni).

Lo studio RE-DUAL PCI conferma che una minore intensità di terapia antitrombotica (omissione di un antiaggregante piastrinico) si associa a un'aumentata sicurezza rispetto alla triplice terapia. In termini di efficacia, lo studio è risultato sottodimensionato e l'incidenza pressoché doppia di trombosi di stent osservata nel braccio trattato con duplice terapia con dabigatran 110 mg BID rispetto al braccio corrispondente di triplice terapia potrebbe essere interpretata come un segnale di insoddisfacente efficacia, dato comunque difficilmente interpretabile perché non il trial non è stato disegnato a questo scopo.

Lo studio AUGUSTUS (54) ha arruolato 4614 pazienti con storia FA sottoposti a PCI elettiva (nel 39% dei casi) o affetti da sindrome coronarica acuta (SCA) (61% dei pazienti). Il disegno dello studio prevedeva un confronto fattoriale 2x2 testando in modo indipendente una strategia di anticoagulazione open-label con randomizzazione 1:1 ad apixaban 5 mg bid (con riduzione a 2,5 mg bid se indicato) o AVK ed una strategia di antiaggregazione in double-blind con randomizzazione 1:1 ad aspirina o corrispondente placebo. Un antagonista P2Y12 era raccomandato in tutti i pazienti. Relativamente all'endpoint primario di sicurezza, è stata osservata una riduzione nel gruppo apixaban del 31% del composito dei sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti.

È stato, inoltre, dimostrato come l'aggiunta di ASA aumenti tale rischio di sanguinamento sino all'89% nel confronto con il placebo. Inoltre, nel gruppo apixaban vi è stata una significativa riduzione del rischio di ictus e del tasso di ospedalizzazione. I risultati dello studio confermano l'elevato profilo di sicurezza ed efficacia

di una strategia terapeutica con DOAC in associazione a clopidogrel rispetto a AVK nei pazienti con FA ricoverati per SCA o PCI elettiva.

In fine, lo studio ENTRUST AF (55) ha verificato l'efficacia e la sicurezza di edoxaban in monosomministrazione giornaliera in associazione ad un inibitore P2Y12, rispetto a un regime terapeutico a base di AVK in associazione ad un inibitore P2Y12 e ad acido acetilsalicilico in pazienti affetti da FA sottoposti con successo a PCI. Il trial ha dimostrato la non-inferiorità della duplice terapia con edoxaban rispetto al regime di triplice terapia con AVK per l'endpoint composito di sanguinamenti maggiori o sanguinamenti non-maggiori clinicamente rilevanti in un periodo

di 12 mesi. In conclusione, secondo quanto raccomandato dalle Linee Guida europee sul trattamento delle sindromi coronariche croniche (56), nei pazienti post-PCI con indicazione a terapia anticoagulante, un DOAC è da preferire a AVK; nei pazienti a basso rischio trombotico ed eccessivo rischio emorragico può essere considerato un trattamento con DOAC e clopidogrel; nei pazienti a basso rischio trombotico ed elevato rischio emorragico può essere considerato un trattamento con triplice terapia (DOAC + DAPT) per un mese seguito da DOAC più ASA o clopidogrel fino a 12 mesi; nei pazienti a rischio trombotico elevato è da considerare la prosecuzione della triplice terapia per 6 mesi.

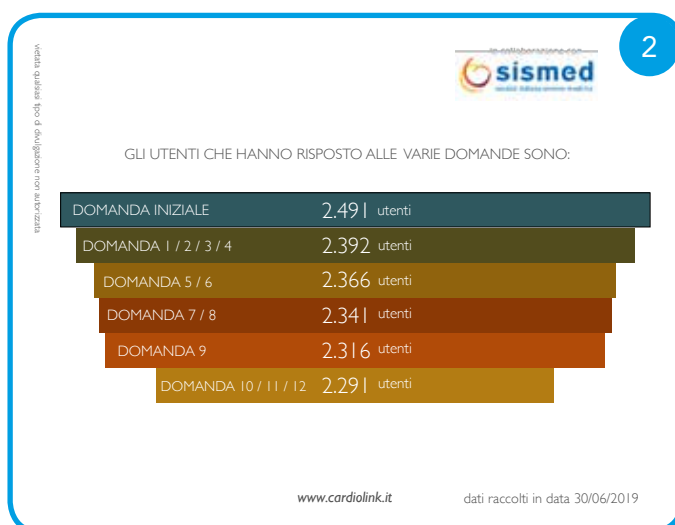
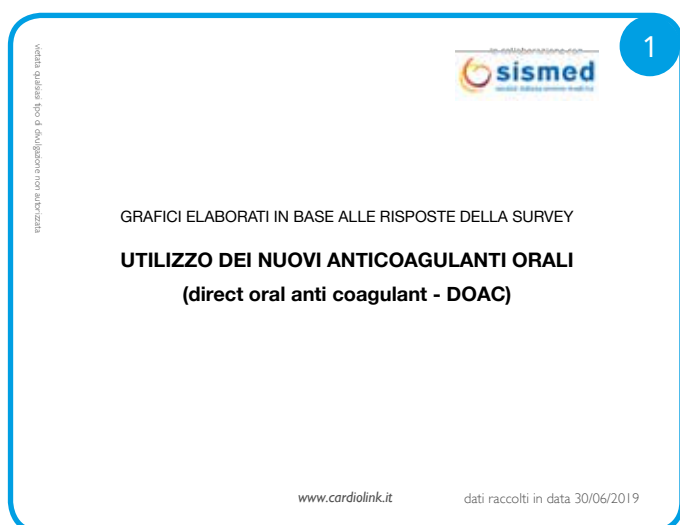
SISMED (Società Italiana Scienze Mediche) ha realizzato, nel corso dell'anno 2019, una serie di incontri e tavole rotonde (condotti dal board scientifico autore dell'articolo sopra riportato) finalizzati a favorire la conoscenza dei farmaci anticoagulanti diretti (DOAC). Contemporaneamente ha avviato una survey, finalizzata ad ottenere una "fotografia" delle conoscenze e dell'utilizzo di detti farmaci, anche in rapporto ad alcune importanti comorbidità (spesso presenti nei pazienti cui somministrare tale terapia). In allegato si riportano i grafici relativi ai risultati della Survey promossa da SISMED (in collaborazione con cardiolink.it). Il questionario è stato somministrato a circa 15.000 medici italiani, ed ha avuto circa 2.500 risposte, suddivise in maniera uniforme nel territorio nazionale. Questa ricerca rappresenta uno spaccato importante dell'opinione, delle conoscenze e dell'utilizzo, da parte della classe medica italiana di questa innovativa ed importante categoria di farmaci, di cui, verosimilmente, ancora non sono note tutte le sfaccettature. Pensando di fare cosa gradita, ne riportiamo i risultati.

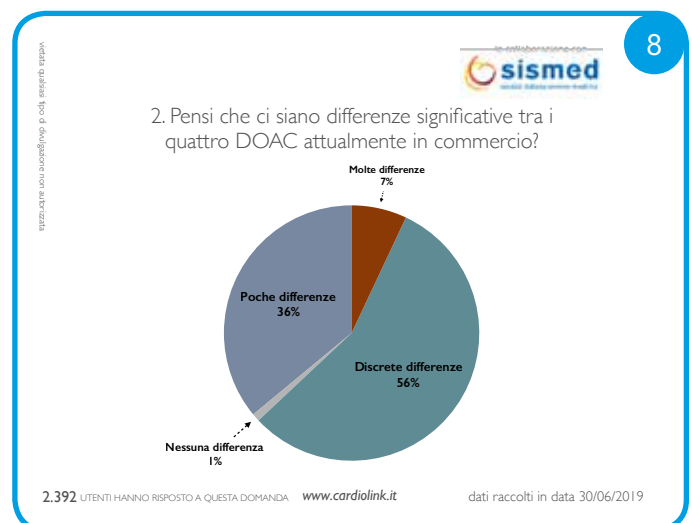
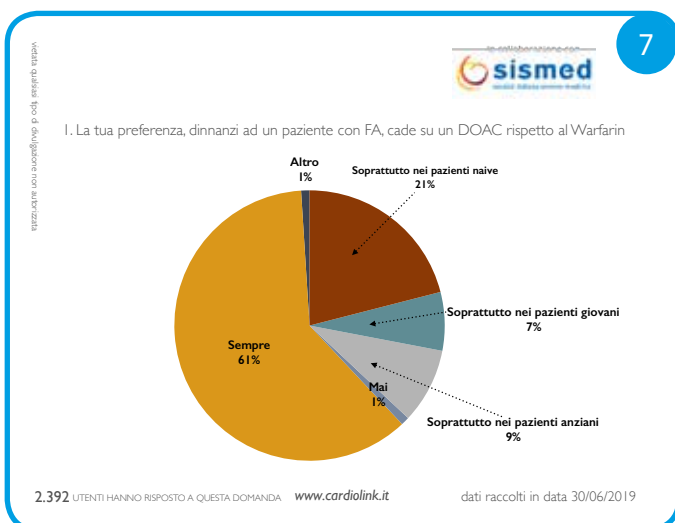
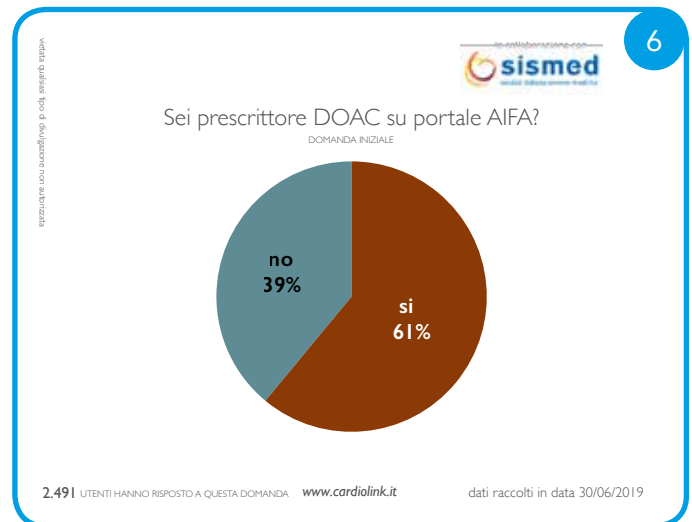
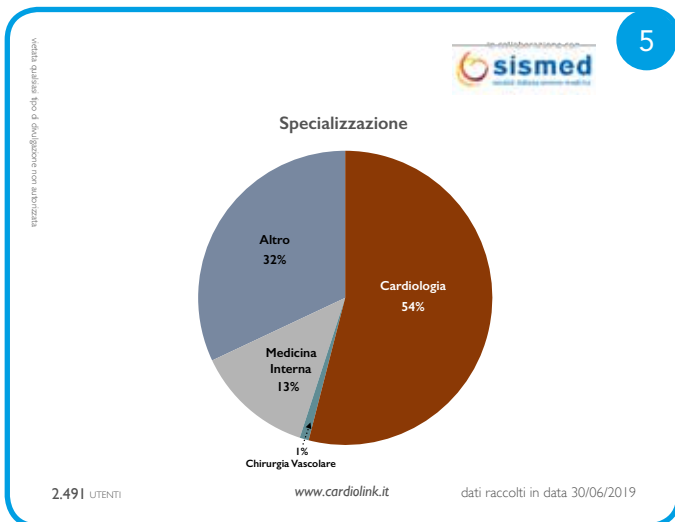
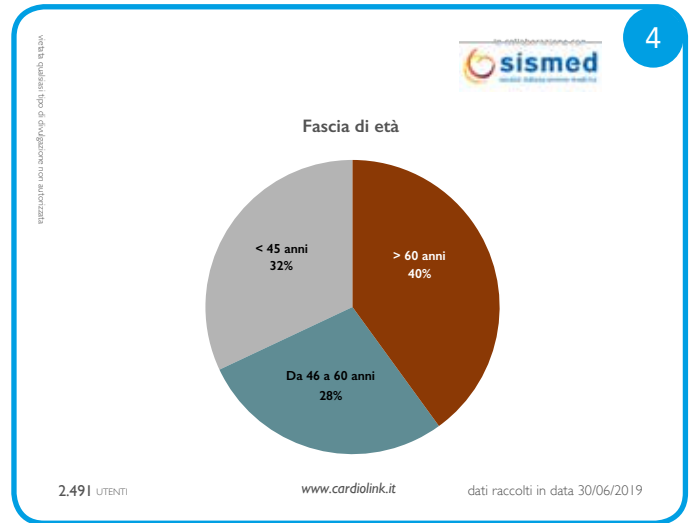
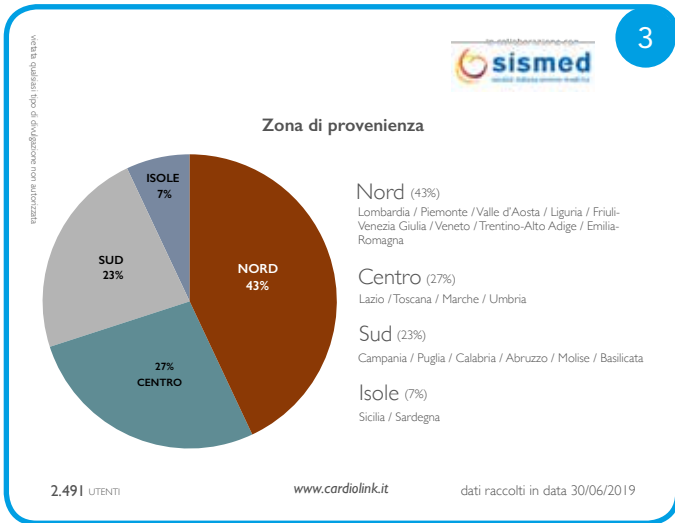
FINANZIAMENTO

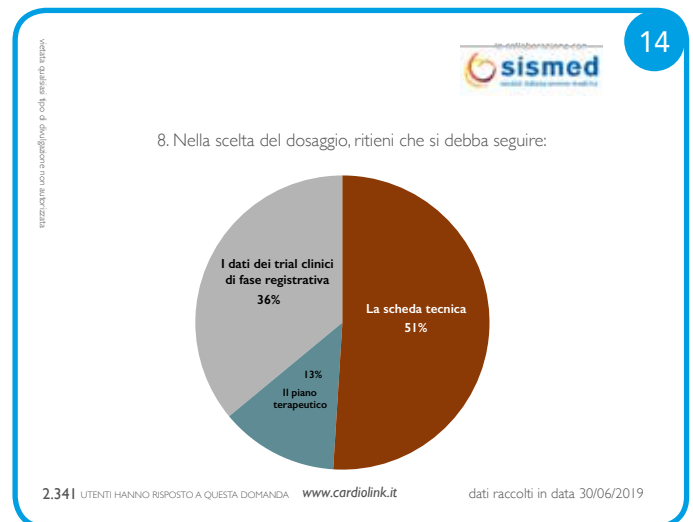
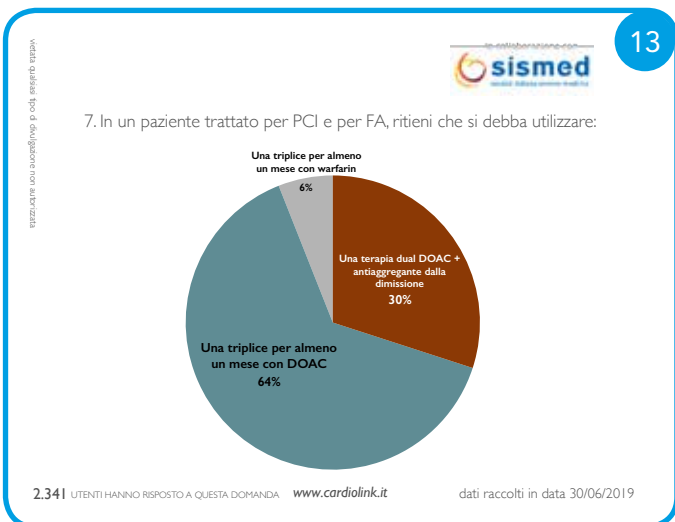
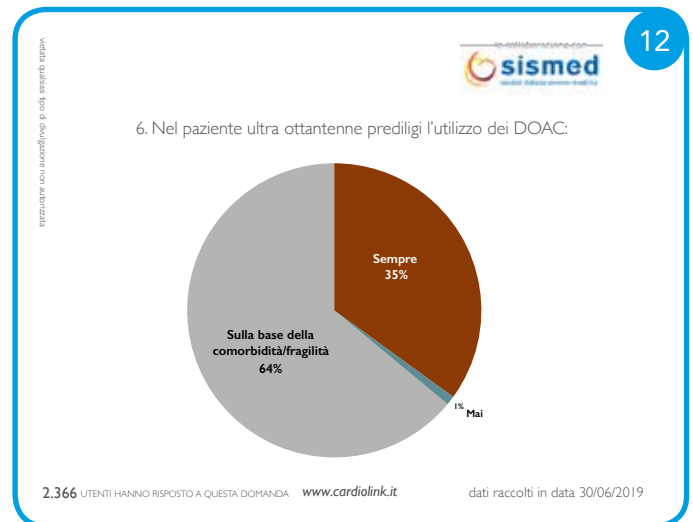
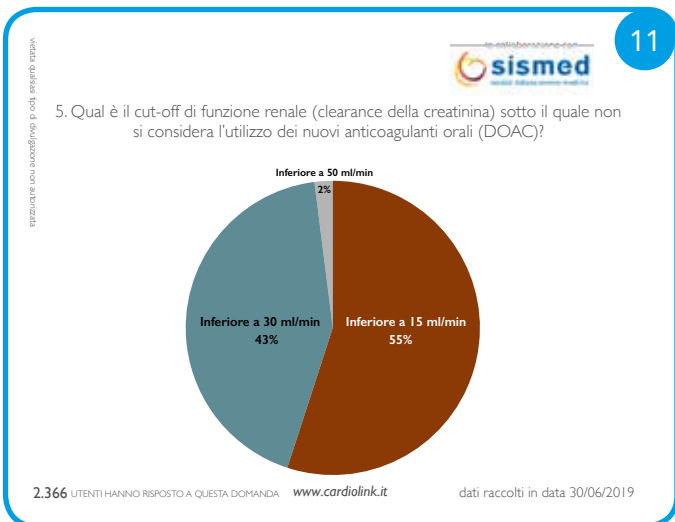
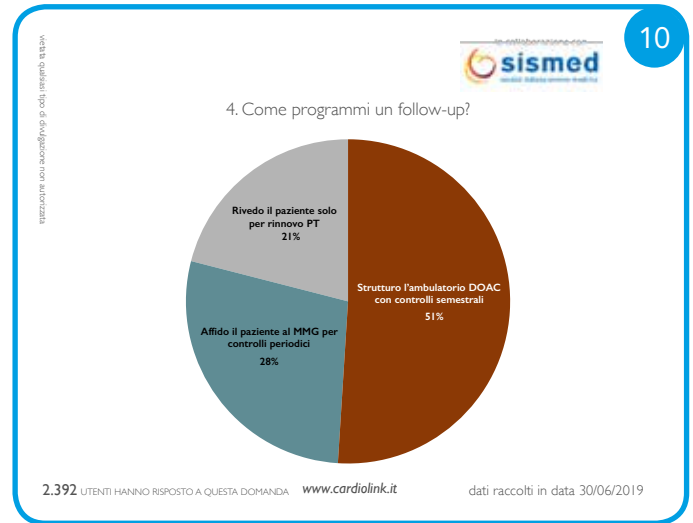
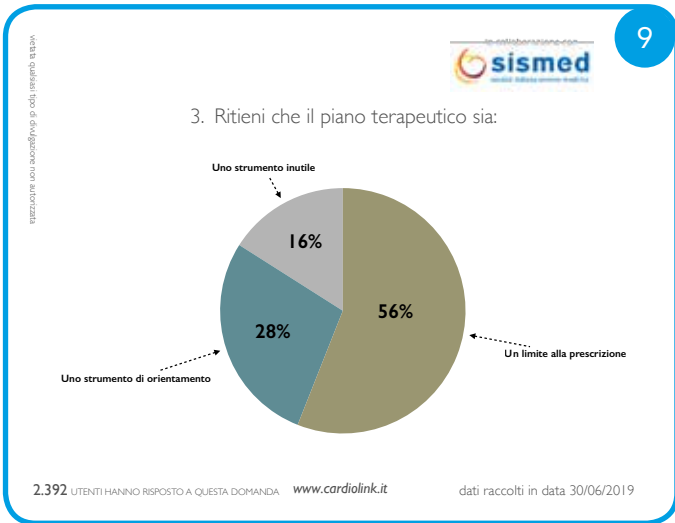
Questo articolo è stato sviluppato in modo indipendente dagli autori a seguito dei Meetings del Comitato Scientifico sponsorizzato da Daiichi Sankyo.

ATTESTAZIONE

Daiichi Sankyo non ha avuto alcun ruolo nella progettazione, interpretazione dei dati e preparazione del paper.







Bibliografia

1. Bansal N, Zelnick LR, Alonso A et al. eGFR and albuminuria in relation to risk of incident atrial fibrillation: a meta-analysis in the Jakson Heart Study, the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, and the Cardiovascular Health Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1386-1398.
2. Goldstein BA, Arce CM, Hlatky MA, Turakhia M, Setoguchi S, Winkelmayer WC. Trends in the incidence of atrial fibrillation in older patients initiating dialysis in the United States. *Circulation* 2012;126:2293-2301.
3. Beber U, Howard VJ, Halperin JL et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:26-32.
4. Deo R, Katz R, Kestenbaum B et al. Impaired kidney function and atrial fibrillation in elderly subjects. *J Card Fail* 2010;16:55-60.
5. Olesen JB, Lip GYH, Kamper A-L et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 167:625-635.
6. Piccini JP, Stevens SR, Chang YC. Renal dysfunction as a predictor of stroke and systemic embolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Validation of the R2CHADS2 index in the ROCKET AF and ATRIA study cohorts. *Circulation* 2013;127:224-232.
7. Bohm M, Ezekowitz MD, Connolly SJ et al. Changes in renal function in patients with atrial fibrillation. an analysis from the RE-LY trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481-2493
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39 (Suppl 1): S1-S266.
9. Hijazi Z, Hohnloser SH, Oldgren J et al. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin in relation to baseline renal function in patients with atrial fibrillation. A RE-LY trial analysis. *Circulation* 2014;129:961-970.
10. Fox KAA, Piccini JP, Wojdyla D et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011;32:2387-2394.
11. Hohnloser SH, Hijazi Z, Thomas L et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J* 2012;33:2821-2830.
12. Bohula EA, Giugliano RP, Ruff CT et al. Impact of renal function on outcomes with edoxaban in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Circulation* 2016;134:134:24-36.
13. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS et al; ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018; 39:1330-1393.
14. Liu G, Long M, Hu X et al. Effectiveness and safety of warfarin in dialysis patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of observational studies. *Medicine* 2015;94:e2233
15. Tan J, Liu S, Segal JB, Caleb Alexander G, McAdams-DeMarco M. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end-stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology* 2016; 17:157.
16. Chan KE, Giugliano RP, Patel MR et al. Nonvitamin K anticoagulant agents in patients with advanced chronic kidney disease or on dialysis with AF. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2888-2899.
17. Wang X, Tirucherai G, Marbury TC et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of apixaban in subjects with end-stage renal disease in hemodialysis. *J Clin Pharmacol* 2016;56:628-636.
18. 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. *JAMA*. 2001;285:2370-5.
19. Halvorsen S, Atar D, Yang H, et al. Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin according to age for stroke prevention in atrial fibrillation: observations from the ARISTOTLE trial. *Eur Heart J*. 2014;35:1864-72.
20. Patti G, Lucerna M, Pecun L, et al. Thromboembolic Risk, Bleeding Outcomes and Effect of Different Antithrombotic Strategies in Very Elderly Patients With Atrial Fibrillation: A Sub-Analysis From the PREFER in AF (PREvention of Thromboembolic Events-European Registry in Atrial Fibrillation). *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7).
21. Bai Y, Guo SD, Deng H, et al. Effectiveness and safety of oral anticoagulants in older patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-regression analysis. *Age Ageing*. 2018;47:9-17.
22. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383:955-62.
23. Jaspers Focks J, Brouwer MA, Wojdyla DM, et al. Polypharmacy and effects of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation: post hoc analysis of the ARISTOTLE trial. *BMJ*. 2016;353:i2868.
24. Lauw MN, Eikelboom JW, Coppens M, et al. Effects of dabigatran according to age in atrial fibrillation. *Heart*. 2017;103:1015-1023.
25. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the Rivaroxaban Once Daily, Oral, Direct Factor Xa Inhibition Compared With Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Circulation*. 2014;130:138-46.
26. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(5).

27. Ameri P, Riva L, Toma M, et al. Dati di un anno di follow-up dei pazienti italiani con brillazione atriale trattati con edoxaban nello studio ETNA-AF Europe. *G Ital Cardiol* 2020;21.
28. Conen D, Wong JA, Sandhu RK et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation. *JAMA Cardiol* 2016;1:389-396.
29. Kim CH, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Atrial fibrillation and cancer- validation in the real world. *JAMA Cardiol* 2017;2:343-344.
30. Maurea N, Riva L. Tromboembolismo venoso e fibrillazione atriale nel paziente oncologico. *G Ital Cardiol* 2018;19 (9 Suppl 1): 3S-6S.
31. Lee YJ, Park JK, Uhm JS, et al. Bleeding risk and major adverse events in patients with cancer on oral anticoagulation therapy. *Int J Cardiol* 2016;203:372-378.
32. Raskob GE, Vahan ES N, Verhamme P et al. for the Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378:615-624.
33. Young AM, Marshall A, Thirlwall J et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism; results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-2023.
34. Di Pasquale G, Iacovoni A, Perrone Filardi P et al. Grey zones sull'uso dei nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale. Opinione degli esperti. *G Ital Cardiol* 2020.
35. Melloni C, Dunning A, Granger CB et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and a history of cancer: insights from the ARISTOTLE trial. *Am J Med* 2017;130:1440-1448.
36. Chen ST, Hellkamp AS, Becker R et al. Efficacy and safety of rivaroxaban versus warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation and a history of cancer: observations from ROCKET AF. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2019;5:145-152.
37. Fanola CL, Ruff CT, Murphy SA et al. Efficacy and safety of edoxaban in patients with active malignancy and atrial fibrillation: analysis of the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008987.
38. Shah S, Norby FL, Datta YH et al. Comparative effectiveness of direct oral anticoagulants and warfarin in patients with cancer and atrial fibrillation. *Blood Adv* 2018;2:200-209.
39. Laube ES, Yu A, Gupta D et al. Rivaroxaban for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation and active cancer. *Am J Cardiol* 2017;120:213-217.
40. Ording AG, Horvath-Puhò E, Adelborg K, Pedersen L, Prandoni P, Sorensen HT. Thromboembolic and bleeding complications during oral anticoagulation therapy in cancer patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide population-based cohort study. *Cancer Med* 2017;6:1165-1172.
41. Vedovati MC, Giustozzi M, Verdecchia P et al. Patients with cancer and atrial fibrillation treated with doacs: A prospective cohort study. *Int J Cardiol* 2018.
42. Maurea N, Riva L. Edoxaban nel paziente con fibrillazione atriale e cancro. *G Ital Cardiol* 2018;19 (9 Suppl 1): 13S-19S.
43. Levi M, et al. Improving antithrombotic management in patients with atrial fibrillation: current status and perspectives. *Seminars Thromb Haemost* 2009;35:527-542.
44. Gong IY, Kim RB. Importance of pharmacokinetic profile and variability as determinants of dose and response to dabigatran, rivaroxaban and apixaban. *Can J Cardiol* 2013;27 (Suppl 7):S24-33.
45. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-51.
46. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al – Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011; 123:2363-72,
47. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-91.
48. Fox KA, Piccini JP, Wojdula D, et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. *Eur Heart J* 2011; 32:3287-94.
49. Camm AJ, Amarenco P, Haas S – Xantus: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2016; 37 (14): 1145-53.
50. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104.
51. Nielsen PB, Skjoth F, Sogaard M, et al. Effectiveness and safety of reduced dose non-vitamin K antagonist anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation: propensity weighted nationwide cohort study. *BMJ* 2017; 356:j510.
52. Gibson CM, Mehran R, Bode C, et al. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
53. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377:1513-1524.
54. Lopes RD, Heizer G, Aronson R, et al. Antithrombotic Therapy after Acute Coronary Syndrome or PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019; 380:1509-1524.
55. Vranckx P, Valgimigli M, Eckardt L, et al. Edoxaban-based versus vitamin K antagonist-based antithrombotic regimen after successful coronary stenting in patients with atrial fibrillation (ENTRUST-AF PCI): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2019;394:1335-43.
56. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477.