

PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno III - N. 1, 2011

Tra scienza, coscienza e portafoglio: a chi l'ultima parola?

Appropriatezza terapeutica e prescrittiva

La cardioselettività nell'insufficienza cardiaca

Rilevanza clinica della pressione arteriosa centrale

L'automisurazione pressoria e la donna

Antiinfiammatori non steroidei nel paziente
ad elevato rischio cardiovascolare

Le Aziende Sanitarie Locali nel processo di valutazione
e miglioramento dell'aderenza al trattamento
in ambito di prevenzione cardiovascolare

Il paziente davanti al suo rischio cardiovascolare

Tra scienza, coscienza e portafoglio: a chi l'ultima parola? <i>Prof. Claudio Borghi & Ettore Ambrosioni</i>	5
Appropriatezza terapeutica e prescrittiva <i>Dr. Fabio Lucio Albini</i>	6
La cardioselettività nell'insufficienza cardiaca <i>Dott. Eugenio Roberto Cosentino, Dott.ssa Elisa Rebecca Rinaldi, Prof. Claudio Borghi</i>	12
Rilevanza clinica della pressione arteriosa centrale <i>Maria Lorenza Muiesan, Massimo Salvetti, Anna Paini, Claudia Agabiti Rosei, Carlo Aggiusti</i>	15
L'automisurazione pressoria e la donna <i>Dr.ssa Cristiana Vitale</i>	20
Antiinfiammatori non steroidei nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare <i>Prof. Claudio Ferri, Livia Ferri</i>	23
Le Aziende Sanitarie Locali nel processo di valutazione e miglioramento dell'aderenza al trattamento in ambito di prevenzione cardiovascolare <i>Dr. Luca Degli Esposti</i>	29
Il paziente davanti al suo rischio cardiovascolare <i>Dr. Simone Mininni, Dr. Mauro Vannucci</i>	33

Note di servizio al numero 4/2010

Relativamente all'articolo "La modulazione del RAS con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II: differenze sperimentali e cliniche", l'Autore precisa che:

1. La numerosità della popolazione in Studio per quanto riguarda la molecola telmisartan e riportata in tabella 1 è stata erroneamente trascritta; la numerosità è di 52000 pazienti.
2. Nelle figure 2, 3 e 4 la stella indica la rimborsabilità approvata e non l'indicazione ottenuta AIFA.

L'editore si scusa con Bracco S.p.A. per l'errore di stampa in cui è saltata una riga di testo nell'ADV.

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel./Fax 02 58118054
E-mail: redazione@edizionisinerjie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinerjie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa
Direttore scientifico Claudio Borghi
Comitato scientifico 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

Cristiana Vitale
Barbara Caimi
Elisa Rebecca Rinaldi

Segreteria di redazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
redazione@edizionisinerjie.com

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

ROTO 3 Industria Grafica S.p.A.
Via Turbigio, 11/b - 20022 Castano Primo (MI)

Tiratura

32.000 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 ©2011 SINERGIE S.r.l.

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

Tra scienza, coscienza e portafoglio: a chi l'ultima parola?

Gli enormi progressi compiuti dalla medicina nel corso degli ultimi cinquant'anni hanno migliorato lo stato di salute, allungato la durata della vita e portato la spesa per l'assistenza vicino al limite di sostenibilità per tutti i paesi. Questo aumento dei costi apparentemente incontrollabili, costituisce oggi un grosso ostacolo alla utilizzazione ed alla implementazione dei benefici prodotti dalla medicina. Di fatto le autorità sanitarie di vari stati europei, Italia compresa, hanno assunto iniziative volte a contenere l'aumento della spesa sanitaria basate quasi esclusivamente su limitazioni alla prescrizione dei farmaci e delle indagini strumentali e di laboratorio.

L'attuazione di questa iniziativa non è stata però associata né fatta seguire da verifiche sulla qualità dell'assistenza e su i costi a carico del servizio sanitario nazionale, che ne potevano derivare. La conseguenza di una mancata valutazione del rapporto costo/beneficio delle iniziative intraprese è stata quella di cadere nel grave errore di ritenere che "spendere meno" in farmaci e procedure diagnostiche si dovesse tradurre in un "risparmio economico" scevro di conseguenze per la salute.

Un modello paradigmatico di quanto fallace sia questo tipo di impostazione è rappresentato dagli interventi attuati nell'ambito delle malattie cardiovascolari. Queste, come è noto contribuiscono in maniera sostanziale e crescente ai costi della sanità. In particolare l'ipertensione arteriosa che rappresenta il più importante fattore di rischio per la morbilità e mortalità cardiovascolare. Essa colpisce circa il 38% della popolazione italiana, necessita di un trattamento farmacologico per tutta la vita attingendo ad un ampio armamentario di farmaci anti-ipertensivi. E poiché questi farmaci presentano un prezzo di acquisto abbastanza diverso hanno conosciuto forti limitazioni nella scelta del loro impiego. L'intendimento era quello di spendere meno, ma dimenticava completamente che il prezzo di acquisto degli anti-ipertensivi incide al più solo marginalmente sul costo globale del paziente iperteso.

Al costo globale del paziente iperteso concorrono voci come: visite mediche; indagini strumentali e di laboratorio; complicanze cardiovascolari gravemente invalidanti e costose come ictus, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, insufficienza renale; eventuali ricoveri ospedalieri; costo della terapia. Quest'ultimo a sua volta si articola in: controlli medici, perdita di ore di lavoro, aderenza e persistenza in terapia, controlli di laboratorio, e prezzo di acquisto dei farmaci. Corre l'obbligo di ricordare, se riuole prendere la misura del peso reale del prezzo d'acquisto sul costo globale, che il solo cambiare terapia passando dall'impiego di un farmaco ad un altro aumenta i costi della terapia di un 20%, che la comparsa di effetti indesiderati è causa di interruzione dell'assunzione dei farmaci nel 51% degli ipertesi.

La chiave di volta della riduzione dei costi della ipertensione

arteriosa è rappresentata dal controllo dei valori pressori il principale determinante della prevenzione degli eventi cardiovascolari. Il paziente iperteso con mancato controllo della pressione arteriosa costa al servizio sanitario molto di più di quanto non costi curarlo indipendentemente dal prezzo di acquisto del farmaco impiegato. Nell'ambito di un recente studio riferito alla comunità europea è stato calcolato che il mancato controllo della pressione arteriosa in Italia costi al servizio sanitario circa 15 miliardi di euro per anno. Addirittura 4 miliardi di euro in più di quanto costerebbero i farmaci anti-ipertensivi necessari a trattare tutti gli ipertesi italiani.

Spendere meno negli esami diagnostici e nei farmaci anti-ipertensivi vuol dire spendere alla fine molto di più, curando in modo insufficiente. Risparmiare significa mantenere e o migliorare la qualità dell'assistenza spendendo meno e allo stesso tempo prevenendo ed alleviando grandi sofferenze. Un'altra componente dell'iniziativa "spendere meno", ancora più gravida di conseguenze negative delle precedenti, è quella di avere proposto incentivazioni per il medico curante che riduceva la spesa per l'assistenza dei suoi pazienti e o richiamando i medici che non si adeguavano a questo indirizzo. "Distrarre" il medico dal suo obiettivo primario di controllare la pressione arteriosa, accrescendo le obiettive difficoltà del suo programma terapeutico non può che contribuire a mantenere all'attuale livello dell'80% il numero di ipertesi con la pressione non controllata e quindi esposti al rischio delle complicanze cardiovascolari.

E' invece altamente auspicabile che venga prevista una incentivazione economica per il medico che attua un risparmio curando al meglio il suo paziente. A questo fine sarà opportuno allargare anche all'Italia il programma in corso in alcuni paesi europei dove il parametro di riferimento è la qualità della cura erogata al suo paziente valutata su gli obiettivi conseguiti (es. controllo pressorio, riduzione del rischio CV globale, etc.). Una proposta da parte dei medici italiani rappresenterebbe un segnale molto importante. Rappresenterebbe la loro preoccupazione che l'iniziativa di "spendere meno" possa interferire nel rapporto medico-paziente e costituire un pericolo per la possibilità del medico di fare appieno l'interesse del paziente. Deve essere obiettivo di tutti i pazienti, autorità sanitarie, medici prendere una direzione opposta a quella attuale: mirare la risparmio dei costi innalzando la qualità della cura. La strada maestra per il raggiungimento della meta rimane quella di facilitare l'opera del medico ad agire assolutamente in "scienza e coscienza" per la salute dei suoi pazienti e le casse del servizio sanitario nazionale.

Claudio Borghi & Ettore Ambrosioni
Cattedra di Medicina Interna
Università degli Studi di Bologna

Appropriatezza terapeutica e prescrittiva

(controllo dell'ipertensione nella prevenzione e terapia delle malattie CV)

Dr. Fabio Lucio Albini

Internista, Cardiologo e Medico di MG - SIIA (Società Italiana Ipertensione Arteriosa) e SNAMID

Commissione Prevenzione CV reg Lombardia (00-05) - Docente e Tutor corsi formazione in Medicina Generale

In questo articolo vengono analizzati i criteri per l'appropriatezza terapeutica e prescrittiva alla luce degli enormi costi legati alla non aderenza e persistenza alla terapia

Background

L'evidenza statisticamente più rilevante degli ultimi decenni è il notevole allungamento del periodo di vita nei paesi occidentali e in particolare in Italia: in soli 30 anni la vita media è aumentata di più di 6 anni e la tendenza è in ulteriore crescita. Ben 4 di questi anni "salvati" sono attribuibili ai progressi nella Prevenzione e terapia delle malattie CV.

La lotta al fumo e il contrasto dell'ipertensione e della ipercolesterolemia hanno dato i risultati più incoraggianti, seppur molto migliorabili, mentre in controtendenza risultano incidenza e prevalenza di obesità, sindrome metabolica e diabete. Rimane però ancora molto da implementare visto che mortalità, morbidità e postumi invalidanti relati alle malattie CV sono ancora ben saldamente al primo posto nelle statistiche

italiane (fig. 1). E ancora, vi è sì una vita più lunga ma spesso di scarsa qualità.

La prevenzione CV, che riguarda il lavoro di tutti i Medici di Medicina Generale (MMG = 42.000 in Italia) e di moltissimi specialisti, è sicuramente molto costosa, ma è estremamente efficace per ridurre mortalità, morbidità e invalidità permanente e i costi che ne derivano (fig. 2).

La spesa per i farmaci utilizzati nel cardiovascolare rappresenta in Italia circa il 70% della spesa farmaceutica globale. Ma la spesa farmaceutica rappresenta solo il 13% della Spesa Sanitaria Globale, mentre quella per beni, servizi e personale (cioè ospedali) rappresenta il 60% (fig. 3): ne consegue che terapie ben condotte nel tempo possano ridurre grandemente anche gli enormi capitoli di spesa relativi ai ricoveri in area cardiovascolare.

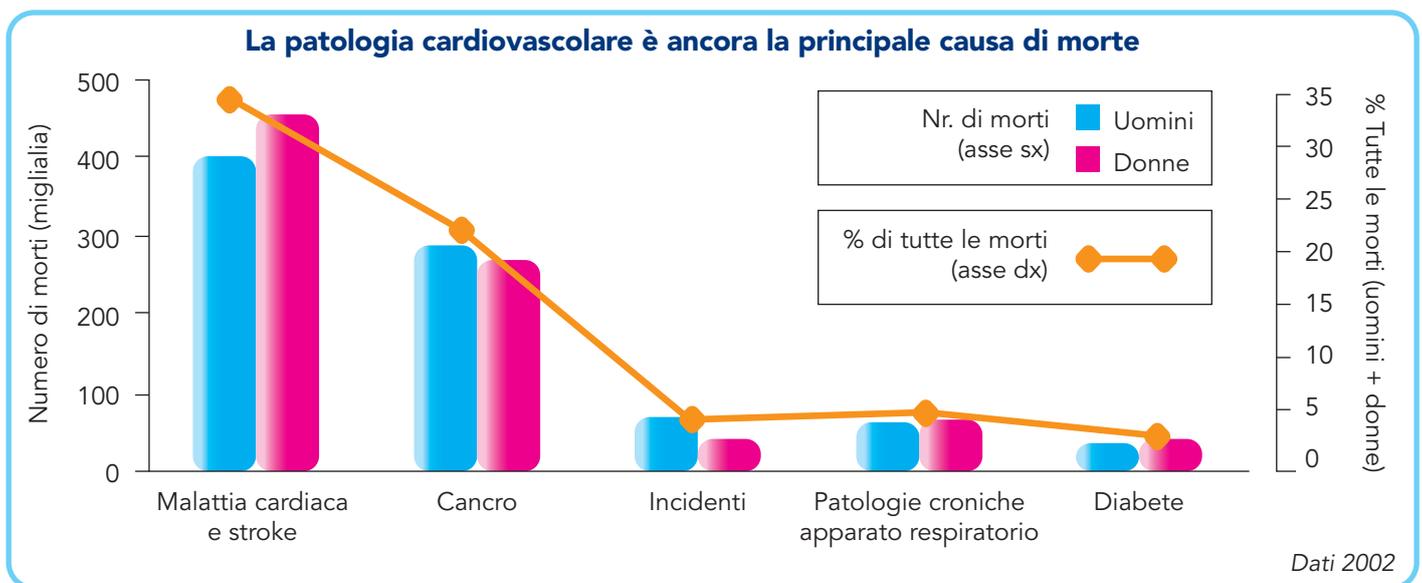


Figura 1

Costi delle malattie c.vascolari

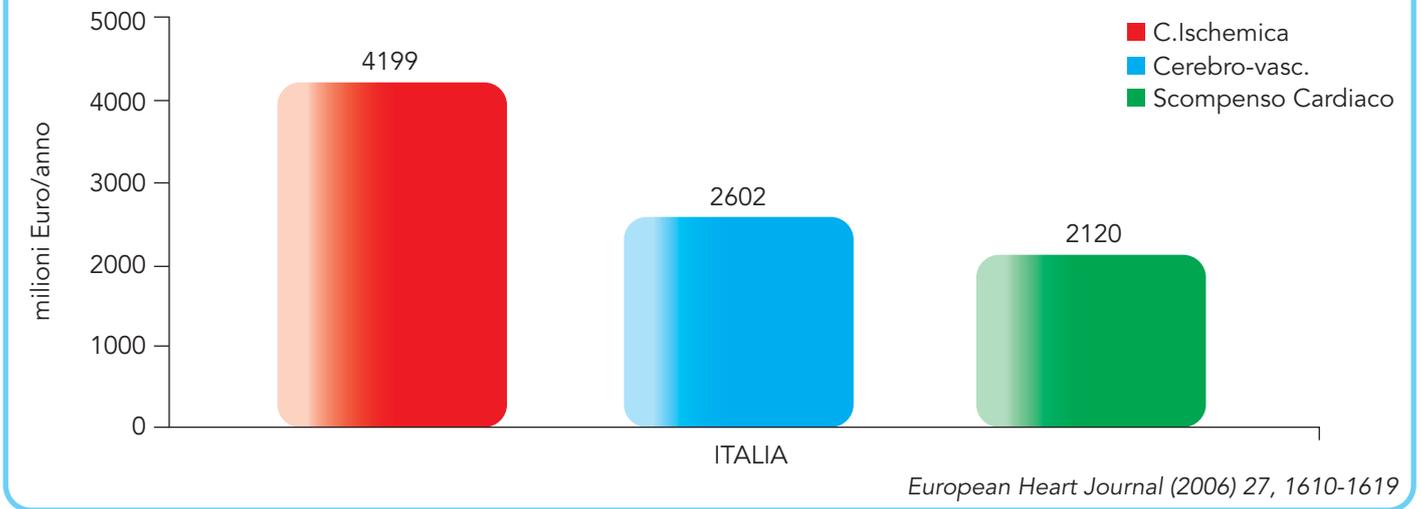


Figura 2

Ripartizioni % funzioni di spesa sulla spesa totale - anno 2003

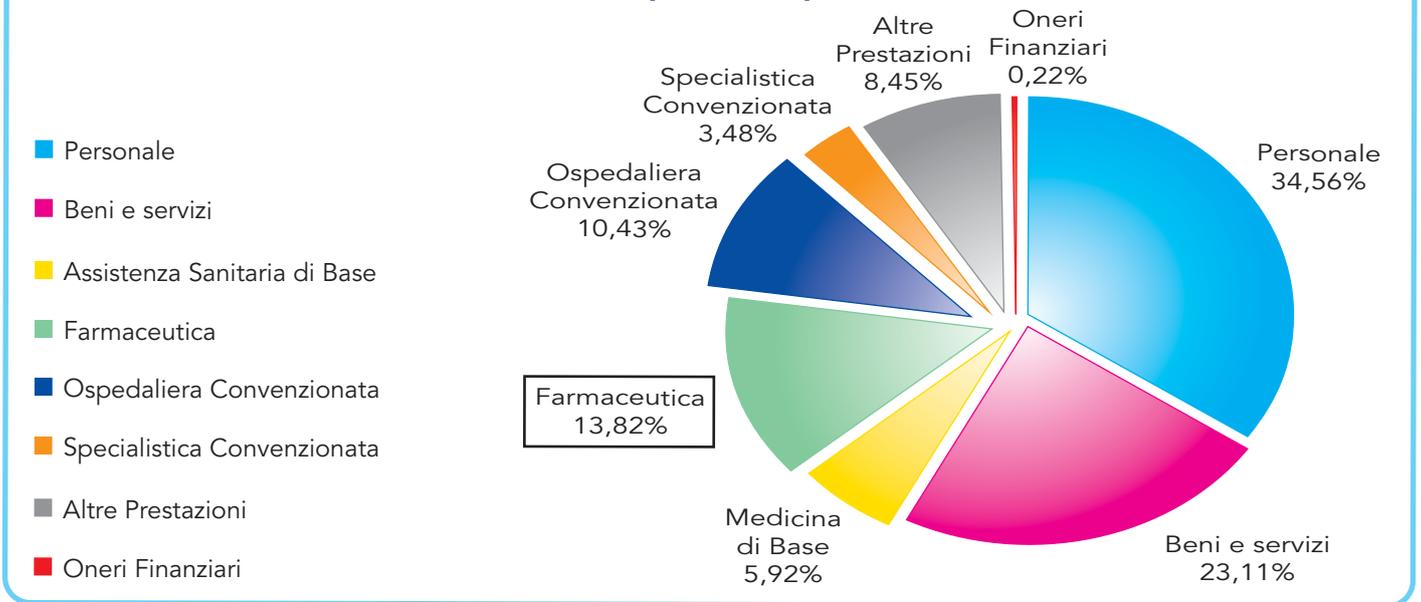


Figura 3

Nell'analisi delle evidenze per stabilire gli obiettivi prioritari di strategie di prevenzione appropriate, non ci si può basare sul solo prolungamento della vita media, ma su un allungamento del periodo di vita "event-free" (cioè qualitativamente buono) con riduzione dei costi a medio e lungo termine (fig. 4).

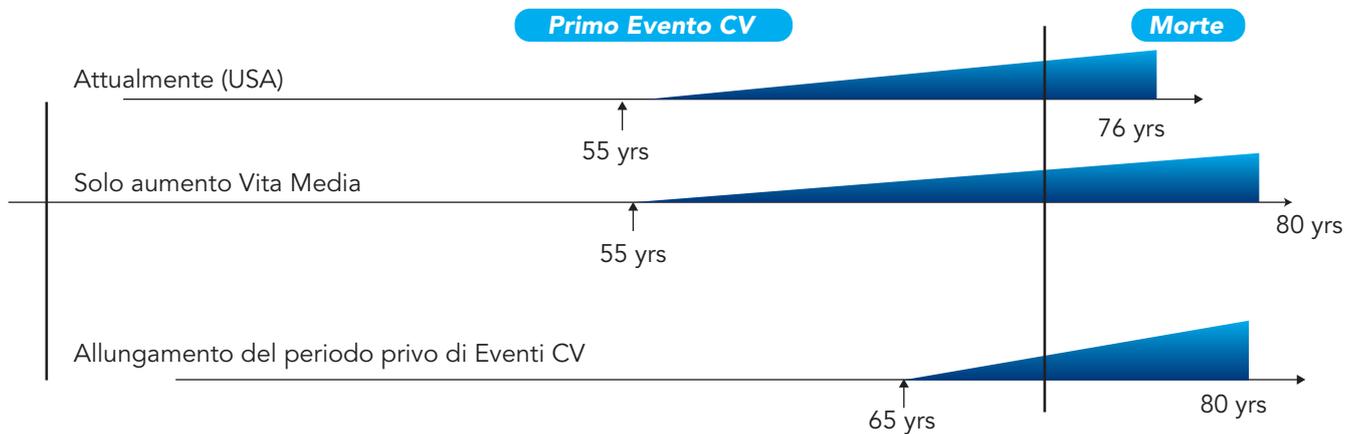
Di tutti i Fattori determinanti il Rischio CV l'ipertensione Arteriosa, oltre che il maggiormente rappresentato nella popolazione adulta è anche sicuramente il più "pesante": basti pensare che 2 particolari esiti clinici (Scompenso e FA) provocati dall'ipertensione non efficacemente trattata nel tempo, sono

responsabili di più di 200.000 ricoveri/anno, con riospedalizzazione a 6 mesi del 50%, e coprono da soli il 3-3.5% di tutta la spesa sanitaria globale.

Ipertensione e Prevenzione CV: cosa si è fatto finora e cosa rimane da implementare

Il 48% della popolazione italiana adulta (fra i 35 e i 75 anni) presenta una condizione di ipertensione, con tendenza a prevalenza fino all'80% dopo i 75 anni. Dagli anni 1970 in avanti, grazie ad una sempre maggior disponibilità di efficaci molecole e alla

Futuri scenari per morbilità e mortalità cv
Aree Blu: carico economico complessivo sul SSN



Modificato da Fries JF, Ann Intern Med 2003

Figura 4

presenza di validi poli di formazione e ricerca (Milano ne è solo un esempio) si è assistito ad una progressiva drastica riduzione di mortalità e morbilità CV legate ad eventi CV maggiori. E nei decenni successivi, quando si è iniziato ad operare anche sugli altri fattori di rischio coesistenti, questo trend è ulteriormente migliorato. Grandi progressi per la mortalità, ma meno per la morbilità CV. Rimane una quota consistente di beneficio atteso (dall'uso delle terapie antiipertensive e con statine) che si fatica ad ottenere: è il fenomeno del "rischio CV residuo", ben noto agli ipertensivologi ed ai lipidologi.

Per ridurre la quota di rischio CV residuo ed ottenere un ulteriore beneficio come allungamento del periodo event-free, vi è consenso nel proporre: a) *più ambiziosi target terapeutici per l'ipertensione (tranne che nei grandi anziani)*; b) *miglior aderenza e persistenza in terapia e un contrasto all'inerzia terapeutica*; c) *anticipare di qualche anno l'inizio della terapia*: se si tarda troppo ci può essere una componente di irreversibilità nello sviluppo del danno d'organo; d) *Utilizzo di farmaci che permettano un miglior controllo della PA in tutte le 24 ore e una minor variabilità pressoria*; e) *E infine un maggior sinergico controllo degli altri FR associati all'ipertensione (obesità, sedentarietà, fumo, LDL, diabete)*. In Lombardia i data base amministrativi dimostrano che il 50% degli ipertesi sospende la terapia almeno una volta nei 5 anni successivi, mentre il 65% assume il farmaco in modo assolutamente discontinuo. Ogni iperteso che assume il farmaco in modo discontinuo "sciupa" 18.000 euro ogni 10 anni. E ancora, attualmente il periodo medio "coperto" dalla assunzione di terapia in un iperteso è del 52% mentre dovrebbe tendere almeno all'80% per essere costo-efficace a livello di popolazione.

Pertanto tutti gli interventi che migliorano aderenza e persistenza in terapia (quali una buona comunicazione medico-paziente e l'uso di farmaci appropriati e ben tollerati) e che contrastano l'inerzia terapeutica, sono efficaci e anche costo-efficaci.

Quali sono i cardini di ogni strategia di intervento preventivo? (fig 5) Se analizziamo bene la Figura, notiamo subito che il punto 3 è quello essenziale e che ricapitola tutte le energie investite, sia umane che economiche; ma è anche quello meno misurato e, purtroppo, più disatteso.

Definizione di appropriatezza terapeutica

Abitualmente gli epidemiologi e gli strenui sostenitori della evidence-based medicine, ci propongono un modello dove il rapporto costo/efficacia (quanto devo spendere con quel farmaco per evitare un evento) è totalizzante ma molto riduttivo. Infatti i grandi trial di intervento che sottendono queste analisi possono svilupparsi per un numero molto limitato di anni, periodo spesso insufficiente ad osservare gli effettivi eventi risparmiati con un buon trattamento duraturo. Il che non significa che invece da un punto di vista clinico vi possano essere enormi benefici nel medio-lungo periodo; e le Linee Guida principali (ESH-ESC-ATP III- SPREAD) sono culturalmente basate sulle vastissime evidenze "ragionate" estratte dalla letteratura scientifica e da migliaia di validi studi clinici.

La lotta al fumo e il contrasto dell'ipertensione e della ipercolesterolemia hanno dato i risultati più incoraggianti, seppur molto migliorabili, mentre in controtendenza risultano incidenza e prevalenza di obesità, sindrome metabolica e diabete.

Ma la spesa farmaceutica rappresenta solo il 13% della Spesa Sanitaria Globale, mentre quella per beni, servizi e personale (cioè ospedali) rappresenta il 60%.

Prevenzione

- 1 - Definizione e identificazione del Rischio del soggetto
- 2 - Interventi preventivi Appropriati
- 3 - Efficacia nel raggiungere e mantenere i target preposti

Figura 5

Appropriatezza terapeutica Sintesi clinica + farmaco-economica

Si definisce "Appropriato" un intervento terapeutico antipertensivo quando

- Consenta di raggiungere e mantenere il target pressorio specifico per quel profilo di rischio CV (senza interferire inopportuno con altre patologie e/o con altre terapie concomitanti)
- Abbia un buon rapporto costo/efficacia

Corollario: farmaci poco tollerati possono ridurre aderenza e persistenza, influenzando sull'appropriatezza

Figura 6

Attualmente le uniche verifiche di "appropriatezza" al quale il MMG è sottoposto da parte delle ASL riguardano la sua spesa farmaceutica "pesata" (cioè corretta per età ed esenzioni) sia globale che per gruppi terapeutici e per singole molecole; questa spesa indotta dal singolo viene poi paragonata alla media prescrittiva degli altri MMG. Se lo scostamento supera il 30% scatta automaticamente il campanello d'allarme e le conseguenti verifiche amministrative. Inoltre parecchie ASL pongono dei severi limiti alla prescrizione di alcuni efficaci ma costosi gruppi terapeutici (soprattutto Sartani e Statine) producendo PDTA locali (avulsi dalle principali LG di riferimento) basati esclusivamente su evidence-based criteria estratti da metanalisi di trials spesso obsoleti o interpretati con parzialità. La reale appropriatezza terapeutica va invece anche verificata sul campo: efficacia nel raggiungere e mantenere il target pressorio, gradimento del pz, aderenza e persistenza, riduzione dei ricoveri nelle specifiche aree cardiocerebrovascolari.

E' pertanto necessario estendere la definizione di Appropriata terapeutica e prescrittiva ad evidenze cliniche oltre che farmaco-economiche (fig 6).

Appropriatezza prescrittiva: chi la definisce e con quali parametri?

Attualmente gli organismi preposti al controllo della spesa farmaceutica definiscono come appropriato l'intervento del MMG se

Grandi progressi per la mortalità, ma meno per la morbilità CV. Rimane una quota consistente di beneficio atteso (dall'uso delle terapie antiipertensive e con statine) che si fatica ad ottenere: è il fenomeno del "rischio CV residuo".

non vi è iperprescrizione (cioè se non spende più del 30% della media dei colleghi) e se vi è sequela non tanto alle principali LG del settore, ma a specifici PDTA aziendali (alcuni accettabili, ma in maggioranza finalizzati al puro contenimento di spesa)

La scelta degli Indicatori è il vero problema per la valutazione dalla Appropriata. Quelli qui indicati sono tutti parametri fondamentali e facilmente desumibili ed analizzabili dai data-base amministrativi (DBA) e dalle cartelle cliniche dei programmi dei MG (CC), strumenti ufficiali dell'operato di ogni medico.

1. Spesa "pesata" per ogni iperteso assistito (DBA).
2. Definizione del livello di rischio CV (CC): un iperteso a rischio elevato (> 20%, o con eventi CV, o Danno d'organo o IRC o Sindrome Metabolica o Diabete) necessita di interventi più precoci e incisivi.
3. Aderenza e Persistenza in terapia (DBA e CC).
4. Riduzione spese indotte dalle ospedalizzazioni (DBA) (aree cardiovascolare, neurologica, nefrologica) rispetto alla media ASL: misura non perfetta ma tendenzialmente indicativa dell'impegno del medico nel tempo e del suo "successo" nella prevenzione CV. Va analizzato il trend: questi dati risentono infatti del tempo della ridotta esposizione al rischio pressorio (buon controllo nelle 24 ore, assenza di discontinuità, rallentamento delle alterazioni strutturali negli organi bersaglio).
5. Performance dell'indicatore: ottenimento e mantenimento dei target nel tempo (CC): PA misurata in studio, medie dei diari di PA automisurata a domicilio, ma anche LDL, Circonferenza Addominale.... E' questo quel che manca clamorosamente come analisi e confronto con le medie degli altri medici. Ma è il dato più importante per la verifica di ogni appropriatezza prescrittiva, ed è facilmente estraibile dai data base dei programmi gestionali del medico, sempre che questi esegua i controlli e li riporti puntual-

mente in cartella. E' cattiva abitudine (e rischiosa) limitarsi a segnare i valori dei parametri pressori solo quando sono alterati (fig 7).

Come agire professionalmente bene e difendersi dalle "critiche" delle ASL? L'aiuto delle LG e delle cartelle cliniche elettroniche

Il MMG, occupandosi continuamente della Persona, è la figura professionale più indicata a effettuare la Prevenzione CV, che si articola nel medio-lungo periodo: educazione, counseling, rinforzo della compliance agli interventi, verifiche periodiche dei risultati. Negli ultimi 10 anni difficoltà di ordine finanziario inducono sempre più SSN, Regioni e ASL a contrarre le spese coercibili in tempi brevi: il MMG, "prescrittore ufficiale" di farmaci e accertamenti diagnostici, è stato identificato come il principale strumento di "freno". Ne consegue un difficilissimo ruolo, in bilico fra due opposte esigenze: a) da un lato le LG (ESH-ESC 2007; ATP III; SPREAD...) indirizzano ad un corretto utilizzo di diagnostica e farmaci per la salute attuale e futura della persona. B) dall'altro PDTA aziendali, note AIFA e continue minacce di sanzioni amministrative e pecuniarie spingono sempre più ad una drastica riduzione delle spese per la Prevenzione. E ancora: da un lato il MMG è tenuto ad aderire ai PDTA e ai budget aziendali (rischia pesanti perdite economiche personali o sanzioni); dall'altro in ogni eventuale procedimento penale il MMG soccomberà se non avrà agito nell'interesse della persona sua assistita e secondo LG autorevoli!

In questa paradossale situazione un Medico che voglia curar bene i propri assistiti secondo scienza e coscienza, come può trovare comportamenti professionali validi e amministrativamente meno rischiosi?

La risposta come già accennato, sta nel ragionato utilizzo dei contenuti delle LG (ESH 2007) applicato al singolo individuo: stratificazione del rischio CV individuale con ricerca del danno d'organo preclinico, interventi con farmaci efficaci nel raggiungimento e mantenimento del target specifico, che favoriscano buona copertura delle 24 ore e non sgraditi al pz. Ma sta anche nel corretto utilizzo dei programmi di gestione (CC), senza dimenticare

E' pertanto necessario estendere la definizione di Appropriata terapeutica e prescrittiva ad evidenze cliniche oltre che farmaco-economiche.

Spiegare i grandi benefici a medio e lungo termine (in qualità di vita e in risparmio economico) che si possono ottenere dalla corretta applicazione e implementazione in MG delle Linee Guida di riferimento (ESH 2007, ATP III, SPREAD).

di annotare con cadenze periodiche i parametri rilevati durante le visite: frequenza di misura della PA, valori di PA, percentuale di PA <140/90 (o < 130/80 nell'alto rischio) sul totale delle misure effettuate, percentuale di LDL < 100 (o < 70 nel rischio elevato), andamento della circonferenza addominale, quanti sospendono il fumo e quanti intraprendono attività fisica...

Ad esempio un MMG può valutare e mostrare alla ASL la propria performance nell'ipertensione estraendo la percentuale di propri pz a target (con almeno 3/4 dei valori <140/90), e confrontarla con la performance percentuale media (=21% degli ipertesi in Lombardia) fornita dai data-base amministrativi. Un medico può spendere "100" e mantenere questa scoraggiante performance sui propri ipertesi (21%), mentre un altro può spendere "130" e mantenere una performance del 70%. E' chiaro che sarà questo secondo medico ad avere la miglior appropriatezza prescrittiva.

Sintesi Operativa

E' essenziale in questo periodo un chiaro messaggio culturale unitario e condiviso da tutte le Società Scientifiche di settore, che venga recepito e fatto proprio da SSN, AIFA, Regioni, ASL: spiegare i grandi benefici a medio e lungo termine (in qualità di vita e in risparmio economico) che si possono ottenere dalla cor-

APPROPRIATEZZA TERAPEUTICA E PRESCRITTIVA

Elenco dei Parametri indispensabili per la definizione del vero rapporto di costo-efficacia nel tempo. Parametri già tutti estraibili dai data-base ASL e dai programmi elettronici di gestione delle cartelle cliniche dei MMG

Presenza o assenza di rischio CV >20% o pregressi Eventi o Danni d'organo o IRC o Dabete

Spesa farmacologica per gruppo terapeutico e per singola molecola

Aderenza e Persistenza in terapia per gruppi e per singole molecole

Spese di Ospedalizzazione generali e per singole aree

Performance degli indicatori di efficacia = raggiungimento o miglioramento dei target nel tempo
PA <140/90 LDL <100 Circonferenza Add <102 o < 88

Figura 7

retta applicazione e implementazione in MG delle Linee Guida di riferimento (ESH 2007, ATP III, SPREAD).

Applicare correttamente le norme di Good Clinical Practice secondo le evidenze delle LG ed eseguire periodicamente i controlli dei risultati da noi ottenuti, segnando i parametri sopra indicati in cartella elettronica (CC), consente di:

- Operare nel tempo una Prevenzione efficace, consentendo miglior sopravvivenza e soprattutto qualità della vita (**eticità**)
- Ridurre enormemente i costi socio-sanitari a medio e lungo termine (**economicità**)
- Una **inattaccabilità** dal punto di vista **penale** ed una **solida difesa** di fronte ai **controlli aziendali** sulle nostre spese.

Due corollari interessanti

1. E' giusto parlare di farmaci di prima scelta nell'ipertensione?

L'iperteso standard o l'iperteso medio non esiste nella pratica clinica; per cui non è conveniente parlare di farmaci di prima o di seconda scelta. Quel che conta è la riduzione protratta nel tempo dei valori pressori sotto i target stabiliti per quel singolo individuo.

2. Esistono gruppi di farmaci che contribuiscono a "rallentare" la progressione delle alterazioni strutturali che l'ipertensione provoca a livello degli organi bersaglio (cuore, arterie, rene, cervello)?

Come già detto quel che conta prioritariamente è la riduzione protratta nel tempo dei valori pressori di per sé. Ma le quattro categorie di farmaci che in qualche modo influiscono sull'asse Renina-Angiotensina-Aldosterone (ACE-inibitori, antagonisti AT1 angiotensina II o "sartani", inibitori renina, antialdosteronici) mostrano delle peculiari interferenze sulla evoluzione o regressione del danno prodotto dall'ipertensione e rappresentano un beneficio "aggiuntivo" alla riduzione pressoria.

Citiamo qui come esempio il caso degli inibitori recettoriali AT1 dell'angiotensina II (ARBs o Sartani). L'angiotensina II presenta diverse azioni fisiopatologiche che possono essere antagonizzate dal blocco recettoriale con Sartani:

- Disfunzione endoteliale
- Effetti pro-infiammatori e ossidativi su radicali liberi endoteliali
- Accumulo di detriti macrofagici e di LDL nella matrice della placca, con tendenza a vulnerabilità
- Proliferazione-iperplasia delle cellule muscolari lisce e della matrice proteica nelle pareti arteriose; Rimodellamento del tessuto muscolare con accelerazione della ipertrofia ventricolare.

Questi farmaci presentano i benefici aggiuntivi di: una ottima aderenza e persistenza in terapia (relate al miglior gradimento da parte dei pazienti); una riduzione di incidenza e prevalenza di IVS, FA e scompenso cardiaco; una minor progressione del danno endoteliale con tendenza alla stabilizzazione delle placche "vulnerabili"; una minor progressione del danno glomerulare e proteinurico. Sempre sul tema dei benefici aggiuntivi vi è ancora una molecola particolare, il telmisartan, che presenta oltre gli effetti di classe tre caratteristiche esclusive: copertura completa delle 24 ore con spiccata riduzione della variabilità pressoria; non eliminazione del farmaco per via renale (che ne permette l'uso senza titolazione anche nelle IRC); spiccata indu-

...il telmisartan, che presenta le seguenti caratteristiche: copertura completa delle 24 ore con spiccata riduzione della variabilità pressoria; non eliminazione del farmaco per via renale; spiccata induzione, già alle normali dosi usate per l'ipertensione, delle PPAR-gamma, fondamentale "controller" del metabolismo glicidico.

zione, già alle normali dosi usate per l'ipertensione, delle PPAR-gamma, fondamentale "controller" del metabolismo glicidico che ripristina la sensibilità insulinica negli adipociti (effetto "glitazonico"): caratteristica utile per quegli ipertesi in cui sono associate Sindrome Metabolica o Diabete.

L'Aggiornamento 2009 delle Linee Guida Europee Ipertensione (update 2009 on ESH 2007) conferma che "i farmaci agenti a vari livelli sul sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAs) trovano indicazione specifica in un ampio numero di condizioni cliniche e che inoltre la grande maggioranza delle associazioni farmacologiche si basa proprio sull'impiego di queste classi di farmaci, che consentono di ottenere un elevato grado di cardio- e nefroprotezione e di nefroprotezione".

Considerazioni Finali

E' perfettamente vero che i criteri per l'appropriatezza terapeutica e prescrittiva si basano sull'analisi di costo efficacia di una molecola, di riduzione degli eventi (e conseguenti ricoveri) e di raggiungimento del target pressorio. Ma non sottovalutiamo anche alcune doti cliniche delle singole molecole, quali la tollerabilità (> aderenza e persistenza), la auspicabile ottimale copertura delle 24 ore con riduzione della variabilità pressoria, l'influenza sulla sensibilità insulinica (almeno il 30% degli ipertesi presenta Sindrome Metabolica) e il rallentamento nella evoluzione dei danni agli organi bersaglio. L'iperteso costa molto: ma la spesa (impegno lavorativo + costi per diagnostica e farmaceutica) necessaria per una applicazione pratica delle LG rappresenta un grande investimento etico ed economico. E non sono risorse irrorate "a pioggia", ma utilizzate nel singolo individuo per ottenere il massimo vantaggio: la riduzione di incidenza e prevalenza di morbilità CV.

Bibliografia

- European guidelines ESH/ESC 2007 for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens 2007;25:1105-1187. "Guidelines on Hypertension Management Revisited in 2009" - An ESH position statement. 19th European Meeting on Hypertension.
- Atlante italiano delle malattie cardiovascolari in www.cuore.iss.it.
- Corrao G et al. Better Compliance to Anti Hypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk. J Hypertension. 2010 (in press).
- Zanchetti A et al. Failure of Current Treatments to Remove a High Risk Condition. J Hypertens. 2009.
- Elliott WJ. What Factors Contribute to the Inadequate Control of Elevated Blood Pressure? J Clin Hypertens. 2008; 10 (1 suppl 1): 20-26.
- Sokol MC, et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. Med Care. 2005;43:521-530.
- Schiffrin EL. Vascular and cardiac benefits of angiotensin receptor blockers. Am J Med 2002;113:409-418.

La cardioselettività nell'insufficienza cardiaca

Dott. Eugenio Roberto Cosentino, Dott.ssa Elisa Rebecca Rinaldi, Prof. Claudio Borghi
Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Malattie Nefrologiche. Università di Bologna

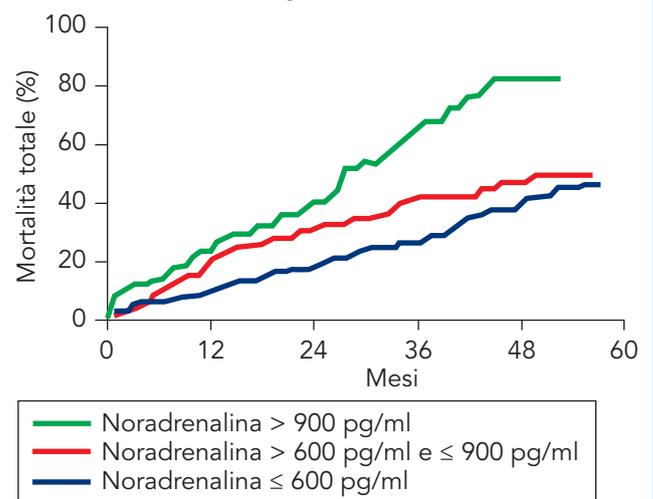
Esiste ormai una chiara evidenza che supporta l'utilizzo dei β -bloccanti beta-1 selettivi nello scompenso cardiaco cronico, questo articolo metterà in evidenza le caratteristiche peculiari di questi farmaci

Il sistema nervoso adrenergico risulta sempre marcatamente attivato nello scompenso cardiaco. I livelli di noradrenalina circolante sono usualmente elevati a riposo (tale riscontro rappresenta inoltre un segno prognostico negativo) ed ancora di più possono aumentare in seguito all'esercizio fisico (Fig. 1). Al contrario, il contenuto di noradrenalina nel tessuto miocardico è di solito ridotto, così come la densità dei recettori beta-adrenergici (fenomeno della down-regulation) e la concentrazione dell'AMP ciclico. Probabilmente tali modifiche a livello locale sono dovute alla precedente prolungata attivazione adrenergica sul tessuto miocardico. Qualunque sia il meccanismo patogenetico di tali eventi, tutt'oggi non ancora ben chiariti, negli stadi più avanzati della malattia si assiste ad una maggiore dipendenza del miocardio dalla stimolazione adrenergica extracardiaca (midollare delle ghiandole surrenali); tale stimolazione adrenergica generalizzata può a sua volta essere responsabile di effetti non desiderabili quali l'aumento delle resistenze vascolari periferiche (e quindi del post-carico) nonché la induzione di aritmie ventricolari. La noradrenalina liberata nelle terminazioni simpatiche renali attivate provoca inoltre vasocostrizione delle arteriole efferenti, venendo a favorire il riassorbimento tubulare di sodio. La concentrazione plasmatica di dopamina risulta aumentata nello scompenso, probabilmente per controbilanciare gli effetti di vasocostrizione del sistema renina-angiotensina. Gli effetti favorevoli del beta-blocco nello scompenso cardiaco possono essere sintetizzati come effetti a livello miocardico, a livello neuroendocrino ed a livello emodinamico. A livello miocardico i β -bloccanti sono in grado di prevenire i fenomeni di tossicità catecolaminica. Essi esercitano un'azione anti-ischemica, riducendo la fre-

quenza cardiaca e aumentando il tempo di perfusione coronarica in diastole ed esercitano anche una azione antiaritmica. A livello neuroendocrino il beta-blocco è in grado di modulare l'attivazione di vari sistemi, come dimostrato dalla riduzione dell'attività reninica plasmatica, e dei livelli di noradrenalina sia nel plasma che nel seno coronarico. Dal punto di vista emodinamico, la somministrazione cronica dei beta-bloccanti riduce la frequenza cardiaca, riduce significativamente la pressione di riempimento ventricolare sinistra, mentre l'indice cardiaco e la pressione arteriosa tendono ad aumentare in maniera più o meno significativa. Se da un lato gli ACE-inibitori, rispetto ai beta-bloccanti, hanno la possibilità di essere utilizzati a

IL contenuto di noradrenalina nel tessuto miocardico è di solito ridotto, così come la densità dei recettori beta-adrenergici (fenomeno della down-regulation) e la concentrazione dell'AMP ciclico.

Attivazione simpatica e prognosi dello scompenso cardiaco



tratto da Cohn J et al, NEJM, 1984

Figura 1

Vantaggi nell'utilizzo precoce dei beta-bloccanti rispetto agli ACE-inibitori

- Blocco duplice del sistema nervoso simpatico e del sistema renina-angiotensina-aldosterone mentre gli ACE-inibitori bloccano in modo marginale il sistema nervoso simpatico
- Migliore titolazione dosaggio BB a dosi target con conseguente vantaggio in termini di rallentamento della progressione dello scompenso
- Riduzione morte improvvisa (causa principale morte in fase iniziale scompenso)
- Riduzione fenomeno escape aldosterone rilevata a seguito trattamento con ACE-inibitori
- Rallentamento ipotensione e insufficienza renale a seguito trattamento con ACE-inibitori

Figura 2

lungo termine e con dosaggi ottimali, dall'altro i beta-bloccanti sono utilizzati in un numero significativamente inferiore di pazienti scompensati e ad un dosaggio sub-ottimale. Negli ultimi anni si è fatta avanti la possibilità di utilizzare i beta-bloccanti in sostituzione degli ACE-inibitori a partire dalle primissime fasi del trattamento dell'insufficienza cardiaca. Il razionale di questa differente strategia si basa sull'osservazione di una elevata incidenza di mortalità durante le prime fasi precoci dell'insufficienza cardiaca, determinata principalmente dalla morte improvvisa, e sulla considerazione che i beta-bloccanti hanno un maggior effetto protettivo sulla morte improvvisa rispetto agli ACE-inibitori. L'opzione terapeutica che vede l'utilizzo del beta-bloccante a partire dalla fasi precoci dell'insufficienza cardiaca sarebbe giustificata dal punto di vista fisiopatologico, in quanto nelle prime fasi della malattia si osserva una forte attivazione del sistema simpatico, mentre il sistema

Gli effetti favorevoli del beta-blocco nello scompenso cardiaco possono essere sintetizzati come effetti a livello miocardico, a livello neuroendocrino ed a livello emodinamico.

Nelle prime fasi dell'insufficienza cardiaca si osserva una forte attivazione del sistema simpatico, mentre il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) viene attivato negli stadi successivi.

renina-angiotensina-aldosterone (RAA) viene attivato invece negli stadi successivi (fig. 2). Successivamente l'utilizzo dei due farmaci determina una soppressione delle concentrazioni di angiotensina II molto più efficace di quella ottenuta durante una terapia con gli ACE-inibitori utilizzati da soli. Queste considerazioni hanno portato alla costruzione del trial CIBIS III (fig. 3). I dati provenienti dallo studio CIBIS III hanno dimostrato come l'utilizzo di bisoprololo in monoterapia come trattamento iniziale dell'insufficienza cardiaca non è inferiore all'utilizzo di enalapril in termini di efficacia clinica definita dall'endpoint combinato di mortalità e di ospedalizzazione (fig. 4). La strategia bisoprololo-first ha mostrato inoltre la tendenza verso una migliore sopravvivenza nelle prime fasi dello studio, tendenza che si è mantenuta durante la fase della terapia di associazione. Ulteriori evidenze dell'efficacia di bisoprololo si sono evidenziate anche nella patologia respiratoria. Bisoprololo presenta una affinità selettiva (120 volte) per i recettori beta-1 rispetto ai recettori beta-2. Il sistema respiratorio ha una predominanza dei recettori beta-2, sia negli alveoli che nelle vie aeree. Il 90% dei recettori beta, nei polmoni, ha sede negli alveoli, la loro funzione è quella di regolare il riassorbimento dei fluidi dalla superficie alveolare, e così influenzano l'efficacia degli scambi gassosi. L'insufficienza cardiaca come noi sappiamo presenta un certo grado di compromissione della funzionalità polmonare, sia a riposo che durante l'esercizio. Il quadro respiratorio nella genesi dell'insufficienza cardiaca, varia dalla sindrome restrittiva, a una condizione di iperventilazione, a

Studio CIBIS III: obiettivo dello studio

Confrontare, in pazienti con insufficienza cardiaca cronica, gli effetti sull'endpoint combinato morte-ospedalizzazione per tutte le cause dei due seguenti regimi di trattamento:

- Inizio del trattamento con Bisoprololo in monoterapia, seguito dalla sua associazione con Enalapril
- Inizio del trattamento con Enalapril in monoterapia, seguito dalla sua associazione con Bisoprololo

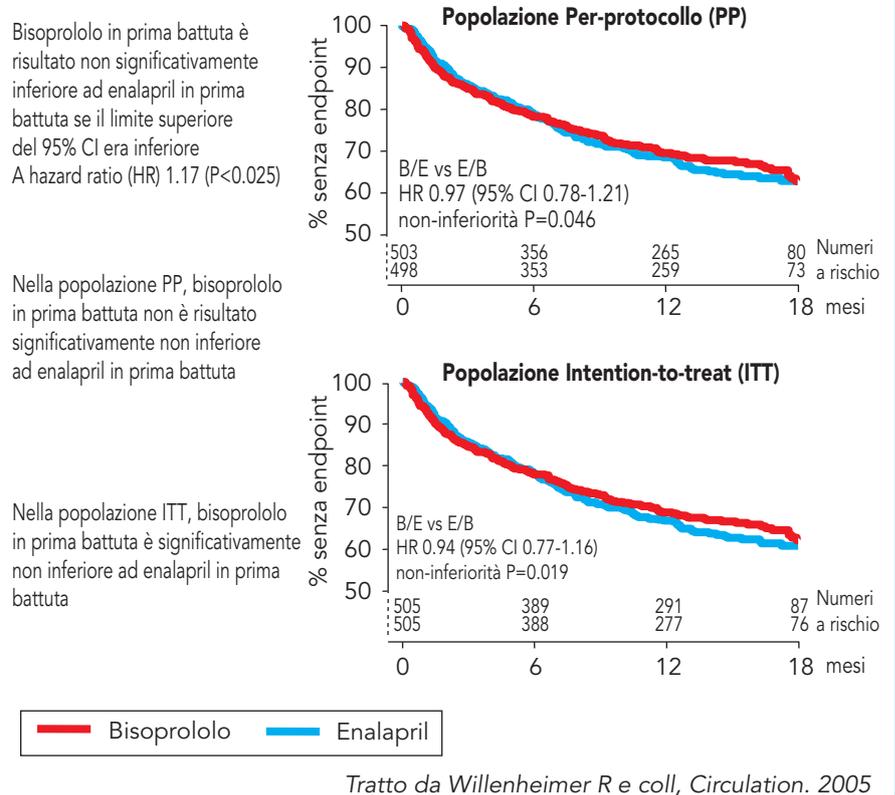
Tratto da Willenheimer R e coll, *Circulation*. 2005

Figura 3

una iper-responsività bronchiale nei confronti degli agenti broncostrittori fino a un quadro di ridotto flusso espiratorio. Si deve sottolineare che una bassa DLco, e specificamente una bassa conduttanza di membrana, si associano a una prognosi non favorevole nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Nello studio di Agostoni e coll, bisoprololo aumenta la DLco, nei confronti di carvedilolo, in tutti i pazienti studiati, ma in particolare nei pazienti con una bassa DLco, cioè, nei pazienti con la peggiore prognosi DLco-correlata. La capacità di esercizio era significativamente maggiore con bisoprololo, nei confronti di carvedilolo. Tuttavia, le differenze del Vo2 di picco erano più rilevanti, in particolare nei soggetti con bassa DLco. L'aumento del Vo2 di picco con bisoprololo era correlato ad aumento della DLco, sia nell'intera popolazione studiata che nei pazienti con DLco < 80% del predetto. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che la contrattilità cardiaca e il cronotropismo durante esercizio sono correlate con la densità dei recettori beta e bisoprololo rispetto a carvedilolo, conduce a una "upregulation" dei recettori beta-1 "down-regolati". Di conseguenza, la riserva contrattile cardiaca, in condizioni di aumentata attività simpatica, come durante esercizio, dovrebbe essere più ampia durante trattamento con bisoprololo; ciò potrebbe spiegare il più elevato VO2 di picco osservato con bisoprololo. Sul versante metabolico, i recettori beta 2 adrenergici sono coinvolti principalmente nel controllo glicemico. Quindi solo i composti beta-1 selettivi non prolungano l'ipoglicemia indotta da insulina e dovrebbero quindi essere preferiti nei pazienti diabetici. Inoltre, rispetto ai composti non selettivi, quelli selettivi come bisoprololo vanno a ridurre l'ampiezza della costrizione periferica indotta dal sistema nervoso simpatico, durante l'ipoglicemia. Sono state riportate severe crisi ipertensive durante ipoglicemia in pazienti trattati con beta-bloccanti non selettivi. Per il controllo lipidico, i farmaci ad azione non selettiva, inducono vasocostrizione periferica ed alterano la funzione della lipoproteina lipasi portando a un incremento del livello plasmatico di trigliceridi e a una riduzione delle lipoproteine-HDL. Queste alterazioni, non avvengono con i composti selettivi e rappresentano un argomento in più a favore dell'uso di tali composti nel trattamento a lungo termine di pazienti ipertesi e scompensati. L'assorbimento e la biodispo-

Bisoprololo rispetto a carvedilolo, conduce a una "upregulation" dei recettori beta-1 "down-regolati".

Endpoint primario combinato



Tratto da Willenheimer R e coll, *Circulation*. 2005

Figura 4

nibilità di bisoprololo dopo somministrazione orale raggiunge il 90%. Il legame di bisoprololo con le proteine plasmatiche è di circa il 30%. L'emivita plasmatica di 10-12 ore, consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una mono somministrazione giornaliera. Bisoprololo viene eliminato in maniera bilanciata attraverso il rene e il fegato: circa il 50% è trasformato in metaboliti inattivi a livello epatico, eliminati per via renale; mentre il rimanente 50% è escreto per via renale immutato. Dal momento che l'escrezione avviene in uguale misura nel rene e nel fegato di norma non è necessario alcun aggiustamento della dose in pazienti con problemi di funzionalità epatica o con insufficienza renale.

In sintesi, esiste ormai una chiara evidenza che supporta l'utilizzo dei β -bloccanti beta-1 selettivi nello scompenso cardiaco cronico, dal momento che gli effetti positivi di tale terapia si aggiungono a quelli ottenuti con gli ACE-inibitori. In generale, la terapia con β -bloccanti va iniziata a dosi molto basse, con successivi incrementi molto lenti e gradualmente, fino alla dose ottimale, se tollerata.

L'emivita plasmatica di 10-12 ore, consente 24 ore di efficacia terapeutica dopo una mono somministrazione giornaliera.

Rilevanza clinica della pressione arteriosa centrale

Maria Lorenza Muiesan, Massimo Salvetti, Anna Paini, Claudia Agabiti Rosei, Carlo Aggiusti
Clinica Medica, Università di Brescia

Numerosi studi trasversali hanno dimostrato una correlazione tra la rigidità arteriosa e i vari fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo che la rigidità arteriosa e l' aumento della pressione centrale possano essere considerati alla stregua di un marker di rischio cardiovascolare

L'ipertensione arteriosa viene classicamente considerata come una condizione caratterizzata da un incremento delle resistenze periferiche e/o della portata cardiaca ed, in ultima analisi, del rapporto fra di esse. Tuttavia, un aspetto fondamentale della circolazione che spesso viene ignorato è rappresentato dalla intermittenza del flusso generato dal ventricolo che viene trasformato in un flusso continuo dalla capacità delle arterie di grosso calibro di assorbire energia cinetica in sistole e di restituirla durante la diastole ventricolare. Questa funzione esercitata in vivo dalle arterie di grosso calibro è comunemente descritta come "effetto Windkessel", dal nome delle pompe antincendio un tempo utilizzate, dotate di un'ampia camera d'aria che aveva il compito di convertire il getto intermittente di acqua in un getto continuo, più adatto per lo spegnimento del fuoco. William Harvey aveva proposto tale concetto già all'inizio del 17° secolo, successivamente rielaborato da Stephen Hales (1,2).

E' dunque evidente che l'incremento delle resistenze periferiche è il determinante principale dell'aumento dei valori pressori, ma il ruolo svolto dalle arterie di grosso calibro nel determinare la morfologia dell'onda sfigmica e, in ultima analisi, l'entità della pressione arteriosa centrale è fondamentale. Nell'ipertensione arteriosa l' aumento delle resistenze periferiche è dunque in grado di determinare una elevazione della pressione arteriosa media (PAM), e questo comporta uno spostamento verso l'alto dei valori

....ma il ruolo svolto dalle arterie di grosso calibro nel determinare la morfologia dell'onda sfigmica e, in ultima analisi, l'entità della pressione arteriosa centrale è fondamentale.

di pressione sistolica (PAS) e diastolica (PAD), che si riferiscono ad un flusso pulsatile.

A parità di PAM, i valori di pressione arteriosa sistolica, diastolica e pulsatoria, possono essere assai differenti in relazione alla distensibilità delle arterie di grosso calibro ed alla differente riflessione dell'onda sfigmica dalla periferia. L'irrigidimento dell' aorta toracica e delle sue diramazioni principali, determinato dell' età e dai fattori di rischio CV, determina la graduale perdita della capacità di dilatarsi in sistole e di accumulare energia elastica da rilasciare in diastole (3-5), con importanti implicazioni fisiopatologiche: (1) la PAS aumenta a causa della ridotta capacità di reservoir dei vasi e del più veloce ritorno delle onde riflesse dalla periferia; (2) la PAD diminuisce per la mancata restituzione di energia elastica da parte dei vasi in diastole; (3) la PP aumenta, indipendentemente da qualsiasi modificazione della PAM.

Inoltre, l'aumento della rigidità arteriosa contribuisce a modificare il processo di amplificazione della PP che fisiologicamente si osserva passando dal centro (cuore) alla periferia. Infatti nei giovani adulti normotesi la trasmissione dell'onda pressoria dal cuore verso i vasi periferici si associa ad una spiccata modificazione della forma d'onda e la PP a livello periferico è maggiore di quella misurata centralmente; al contrario nei soggetti anziani e negli ipertesi la morfologia dell'onda pressoria a livello dell'aorta

A parità di PAM, i valori di pressione arteriosa sistolica, diastolica e pulsatoria, possono essere assai differenti in relazione alla distensibilità delle arterie di grosso calibro ed alla differente riflessione dell'onda sfigmica dalla periferia.

La rigidità arteriosa e l' aumento della pressione centrale possano essere considerati alla stregua di un marker di rischio cardiovascolare.

L'aumento della pressione centrale aortica può favorire anche la comparsa di ictus, mediante la trasmissione del carico pressorio ad altri vasi arteriosi, quali le carotidi, che vanno incontro ad un processo di rimodellamento, quale l'ispessimento del complesso intima-media, per ridurre lo stress parietale.

ascendente e nelle arterie periferiche è molto simile perchè la maggiore velocità di propagazione dell'onda di polso e la precocità del ritorno delle onde dai siti di riflessione periferici riducono la fisiologica differenza fra la PP centrale e quella periferica.

Numerosi studi trasversali hanno dimostrato una correlazione tra la rigidità arteriosa e i vari fattori di rischio cardiovascolare, suggerendo che la rigidità arteriosa e l'aumento della pressione centrale possano essere considerati alla stregua di un marker di rischio cardiovascolare (6).

La stretta interconnessione esistente fra cuore ed albero vascolare fa sì che le modificazioni della pressione aortica centrale, alterando il postcarico imposto al cuore, siano in

I dati più solidi sono quelli riguardanti il significato prognostico della rigidità aortica, valutata mediante misurazione della PWV, con un potere predittivo aggiuntivo ed indipendente dai valori di pressione arteriosa brachiale e dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare.

grado di favorire il progressivo incremento della massa e dello spessore parietale relativo del ventricolo sinistro (VS), (che rappresentano di per sé fattori di rischio per eventi cardiovascolari), e la comparsa di alterazioni della funzione diastolica, con un effetto sfavorevole sul flusso coronarico. L'aumento della pressione centrale aortica può favorire anche la comparsa di ictus, mediante la trasmissione del carico pressorio ad altri vasi arteriosi, quali le carotidi, che vanno incontro ad un processo di rimodellamento, quale l'ispessimento del complesso intima-media, per ridurre lo stress parietale. Inoltre l'esposizione del microcircolo cerebrale (a bassa resistenza) a marcate fluttuazioni di flusso lo rende particolarmente vulnerabile e favorisce lo sviluppo di malattia cerebrovascolare.

Negli ultimi anni si è accumulata un'ampia mole di dati a dimostrazione del significato prognostico non solo della rigidità arteriosa, ma anche della pressione differenziale centrale e dell'augmentation index, ovvero del rapporto tra l'aumento della pressione sistolica centrale causato dalla precoce riflessione dell'onda dalla

Studi clinici nei quali è stato valutato il significato prognostico della pressione arteriosa centrale e dell' "augmentation index"

Autore	Eventi	Follow-up (anni)	Tipo di pazienti (numero)	Età
PRESSIONE ARTERIOSA DIFFERENZIALE CENTRALE				
<i>Valutaz. non invasiva</i>				
Safar (2002)	Mortalità totale	4.3	ESRD (180)	54
Williams (2006)	Eventi CV	3.4	Ipertensione (2073)	63
Roman (2007)	Eventi CV	4.8	Popolazione Gen. (3520)	63
<i>Valutaz. invasiva</i>				
Jankowski (2008)	Eventi CV	4.5	Malattia coronarica (1109)	58
AUGMENTATION INDEX				
London (2001)	Mortalità CV e tot.	4.3	ESRD (180)	54
Weber (2004)	Eventi CV	2	Malattia coronarica (262)	66
Chirinos (2005)	Eventi CV	3.5	Malattia coronarica (297)	65
Williams (2006)	Eventi CV	3.4	Ipertensione (2073)	63

ESRD: insufficienza renale cronica terminale; CV: cardiovascolari

Tabella 1

Rischio relativo di eventi cardiovascolari per incremento di 1 deviazione standard di pressione differenziale

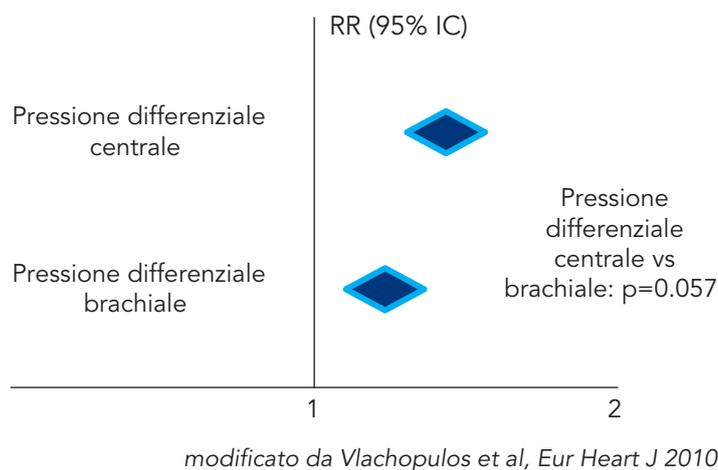


Figura 1

periferia (augmentation pressure, che corrisponde alla differenza tra il picco precoce e tardivo della pressione sistolica) e la PP.

I dati più solidi sono quelli riguardanti il significato prognostico della rigidità aortica, valutata mediante misurazione della PWV, con un potere predittivo aggiuntivo ed indipendente dai valori di pressione arteriosa brachiale e dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare. Numerose sono anche le rilevanti evidenze riguardo il significato prognostico della pressione arteriosa centrale e dell'augmentation index, derivati dall'analisi dell'onda di polso, ottenute in ampi gruppi di pazienti con ipertensione arteriosa (7), con malattia coronarica (8-10), con insufficienza renale terminale(11), ed in studi di popolazione (12) (Tabella 1).

Nel 2010 Vlachopoulos et al (13) hanno condotto una metanalisi che ha evidenziato come il rischio relativo di eventi cardiovascolari totali fosse significativamente aumentato in rapporto ad un aumento della pressione sistolica e differenziale centrale e dell'augmentation index (Figura 1 e 2). Il valore predittivo aggiuntivo della pressione centrale rispetto a quella misurata a livello brachiale è risultato tuttavia marginale (Figura 1). Va sottolineato che nei diversi studi considerati nella metanalisi erano state utilizzate metodiche assai diverse, sia

con misura invasiva della pressione aortica che basate sulla registrazione dell'onda di polso radiale con la tonometria di appianamento; tali differenze potrebbero spiegare, almeno in parte, i risultati sinora ottenuti.

A tale proposito, è ovvio che la metodica basata sulla tonometria di appianamento debba essere, per la non invasività, quella più facilmente utilizzabile nella pratica clinica. Essa consiste nella registrazione della onda di polso a livello radiale o carotideo, utilizzando 3 diverse tecniche: A) la pressione aortica centrale è derivata dalla arteria radiale, mediante una funzione di trasferimento generalizzata, che tiene conto delle caratteristiche anatomiche dei vasi arteriosi degli arti superiori B) la pressione sistolica viene stimata in base al picco sistolico tardivo dell'onda di polso radiale e C) l'onda di polso è misurata sulla arteria carotide comune, e i valori di pressione arteriosa media e diastolica brachiale. Il loro utilizzo sembra essere ancora confinato nell'ambito della ricerca, perchè necessita di apparecchiature abbastanza sofisticate e di operatori esperti. Proprio per evitare che tali limitazioni costituiscano un ostacolo alla implementazione della misurazione della pressione centrale nella pratica clinica (e in studi clinici su larga scala), è stato proposto un metodo semiautomatico, che ottiene una stima della pressione sistolica centrale, partendo dal picco sistolico tardivo della onda di polso radiale (Omron HEM-9000AI). Tale sistema, confrontato con quello più ampiamente utilizzato (Sphygmocor) ha fornito dati riproducibili e si è

Proprio per evitare che tali limitazioni costituiscano un ostacolo alla implementazione della misurazione della pressione centrale nella pratica clinica (e in studi clinici su larga scala), è stato proposto un metodo semiautomatico, che ottiene una stima della pressione sistolica centrale, partendo dal picco sistolico tardivo della onda di polso radiale (Omron HEM-9000AI). Tale sistema, confrontato con quello più ampiamente utilizzato (Sphygmocor) ha fornito dati riproducibili e si è

Rischio relativo di eventi cardiovascolari o mortalità per incremento di 1 m/sec di PWV

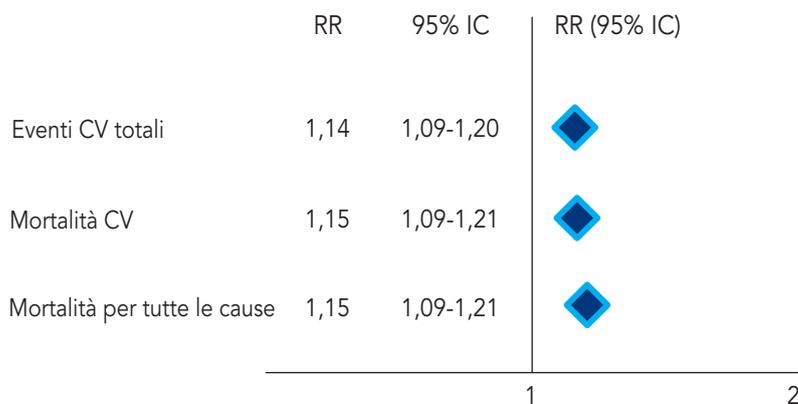


Figura 2

.....è stato proposto un metodo semiautomatico, che ottiene una stima della pressione sistolica centrale, partendo dal picco sistolico tardivo della onda di polso radiale (Omron HEM-9000AI).

Lo studio EXPLOR, che ha incluso quasi 400 pazienti ipertesi, non controllati dal trattamento con amlodipina 5 mg, ha dimostrato che l'associazione con un antagonista della angiotensina II determina una maggiore riduzione della pressione sistolica e differenziale centrale e dell'augmentation index rispetto alla combinazione con un betabloccante.

dimostrato potenzialmente utile per un utilizzo su vasta scala.

E' importante osservare inoltre che le modificazioni della pressione centrale, indotti dalla terapia, sembrano essere più rilevanti, ai fini prognostici, rispetto ai valori della pressione brachiale, come dimostrato dallo studio CAFE, in cui è stato dimostrato che a parità di riduzione della pressione brachiale, a partire da un anno di trattamento con la associazione perindopril-amlodipina o con atenololo-bendrofluazide, i valori di PAS e PP centrale si sono mantenuti costantemente inferiori (in media 4,3 mmHg e 3 mmHg rispettivamente) nel gruppo in terapia con la associazione ace-inibitore-calcio-antagonista (7). Inoltre la correlazione con l'incidenza di eventi CV è risultata più stretta con i valori pressori misurati a livello centrale. I risultati dello studio REASON erano assai simili e dimostravano una netta differenza (circa 7 mmHg) tra la riduzione della pressione arteriosa brachiale e di quella centrale durante trattamento con betabloccante o con l'associazione di perindopril e indapamide (14). Più recentemente lo studio EXPLOR, che ha incluso quasi 400 pazienti ipertesi, non controllati dal trattamento con amlodipina 5 mg, ha dimostrato che l'associazione con un antagonista della angiotensina II determina una maggiore riduzione della pressione sistolica e differenziale centrale e dell'augmentation index rispetto alla combinazione con un betabloccante (15).

Conclusioni

Le alterazioni della meccanica arteriosa sono direttamente coinvolte nella patogenesi dell'ipertensione arteriosa e nella successiva comparsa di varie forme di danno d'organo e, in ultima analisi, di eventi cardiovascolari. Le metodiche attualmente disponibili consentono di valutare la pressione centrale aortica e carotidea in maniera non invasiva,

ad un costo relativamente basso e con buona riproducibilità. L'utilizzo più diffuso della analisi della pressione centrale potrebbe costituire un ulteriore strumento per consentire una più precisa stima del rischio cardiovascolare globale e individuare le migliori strategie di trattamento nei pazienti ipertesi.

Bibliografia

1. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. 1982. Edinburgh. Ref Type: Generic
2. Nichols WW, O'Rourke MF, McDonald DA. McDonald's blood flow in arteries theoretic, experimental, and clinical principles. 5th ed ed. London: Hodder Arnold, 2005.
3. Benetos A, Laurent S, Hoeks AP et al. Arterial alterations with aging and high blood pressure. A noninvasive study of carotid and femoral arteries. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:90-97.
4. Avolio AP, Chen SG, Wang RP et al. Effects of aging on changing arterial compliance and left ventricular load in a northern Chinese urban community. *Circulation*. 1983;68:50-58.
5. Avolio AP, Deng FQ, Li WQ et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: comparison between urban and rural communities in China. *Circulation*. 1985;71:202-210.
6. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2588-2605.
7. Williams B, Lacy PS, Thom SM et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation*. 2006;113:1213-1225.
8. Weber T, Auer J, O'Rourke MF et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*. 2005;26:2657-2663.
9. Jankowski P, Kawecka-Jaszcz K, Czarna D et al. Pulsatile but not steady component of blood pressure predicts cardiovascular events in coronary patients. *Hypertension*. 2008;51:848-855.
10. Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. 2005;45:980-985.
11. London GM, Blacher J, Pannier B et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure. *Hypertension*. 2001;38:434-438.
12. Roman MJ, Devereux RB, Kizer JR et al. Central Pressure More Strongly Relates to Vascular Disease and Outcome Than Does Brachial Pressure: The Strong Heart Study. *Hypertension*. 2007;50:197-203.
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865-1871.
14. de Luca N, Mallion JM, O'Rourke MF et al. Regression of left ventricular mass in hypertensive patients treated with perindopril/indapamide as a first-line combination: the REASON echocardiography study. *Am J Hypertens*. 2004;17:660-667.
15. Boutouyrie P, Achouba A, Trunet P et al. Amlodipine-valsartan combination decreases central systolic blood pressure more effectively than the amlodipine-atenolol combination: the EXPLOR study. *Hypertension*. 2010;55:1314-1322.

L'automisurazione pressoria e la donna

Dr.ssa Cristiana Vitale
MD, PhD, IRCCS San Raffaele Pisana - Roma

Nella donna, nella quale i valori pressori vanno incontro a profonde modificazioni in risposta alle variazioni ormonali, l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta lo strumento ideale per valutare tali modificazioni, perché generalmente la donna, e spesso meno incline a recarsi dal medico per effettuare un controllo dei valori pressori

L'automisurazione della pressione arteriosa nella donna rappresenta lo strumento ideale per valutare le modificazioni dei valori pressori a cui esse vanno incontro nel corso della vita, anche in relazione alle variazioni ormonali.

Grazie alla possibilità di utilizzare strumenti elettronici, a tecnologia oscillometrica, validati da protocolli internazionali e standardizzati, oggi ogni individuo può misurare in maniera semplice, economica ed attendibile i valori della pressione arteriosa periodicamente. La possibilità di rilevare i valori della pressione arteriosa in orari diversi della giornata, nel corso delle diverse condizioni della vita quotidiana, permette di ottenere un numero elevato di rilevazioni distribuite nel tempo, in grado di riflettere fedelmente la risposta pressoria agli stimoli a cui l'individuo è sottoposto. Permette, inoltre, di rilevare l'eventuale coinvolgimento di anomalie dei valori pressori (sia in eccesso sia in difetto) in concomitanza di eventuali disturbi clinici o malessere.

Le linee guida dell'European Society of Hypertension e quelle dell'American Heart Association suggeriscono di rilevare la pressione arteriosa almeno per 3 giorni, e preferibilmente per 7 giorni, con un minimo di due misure al mattino e due la sera (1-2).

E' noto, infatti, che sia il potere predittivo di HBPM che la sua correlazione con il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore (ABPM) aumenta con il numero delle misurazioni e che la media di 12 misure (effettuate sia nel periodo diurno che la sera nel corso di diversi giorni) viene considerata adeguata per ottenere una stima attendibile del quadro pressorio del paziente (3). La valutazione diagnostica viene, quindi, effettuata sulla media di tutti i valori considerati cumulativamente, escludendo quelli rilevati il primo giorno di misurazione.

Sebbene il rilievo dei valori pressori mediante HBPM risulti essere accurato in maniera sovrapponibile fra i due sessi, il confronto

fra valori di pressione arteriosa riscontrati in ambulatorio (OBPM) e mediante HBPM ha messo in evidenza alcune differenze di genere (4). Infatti, la differenza relativa ai valori di pressione arteriosa sistolica tra OBPM e HBPM in pazienti non trattati tende ad essere maggiore negli uomini rispetto alle donne, e tende ad aumentare con l'età e con i livelli di pressione arteriosa. Tali differenze sono più rilevanti nei pazienti non trattati rispetto a quelli in trattamento farmacologico. Viceversa, le differenze di pressione arteriosa diastolica tendono ad essere più o meno costanti, e sono indipendenti da sesso, età, gravità dell'ipertensione arteriosa, o presenza o meno di trattamento farmacologico (5).

Inoltre, nelle donne l'indice di variabilità pressoria misurato come la differenza fra la pressione sistolica e diastolica rilevata tra la prima e la seconda misurazione di pressione risulta essere maggiore rispetto agli uomini; la pressione sistolica rilevata al mattino meno quella della sera e la variabilità giornaliera della pressione misurata all'HBPM è più elevata nelle donne rispetto agli uomini (6).

Nella donna, nella quale i valori pressori vanno incontro a profonde modificazioni in risposta alle variazioni del milieu ormonale, sia nell'arco delle diverse fasi del ciclo mestruale - nelle donne in età fertile i valori di pressione arteriosa sono più bassi durante la fase luteale (fase di picco estrogenico) rispetto a quella follicolare - sia nelle diverse fasi della vita biologica (vita fertile, gravidanza, menopausa) o secondariamente all'assunzione di terapia ormonale, sia contraccettiva sia sostitutiva, l'HBPM rappresenta lo strumento ideale per valutare tali modificazioni (Tabella 1).

E' noto, infatti, che gli estrogeni svolgono un ruolo chiave nell'influenzare i valori della pressione arteriosa, a causa dell'azione vasoattiva e calcio antagonista-simile nonché a causa dell'effetto anti-aterosclerotico sui principali fattori di rischio cardiovascolari (distribuzione del grasso addominale, assetto lipidico e metaboli-

Le linee guida dell'European Society of Hypertension e quelle dell'American Heart Association suggeriscono di rilevare la pressione arteriosa almeno per 3 giorni, e preferibilmente per 7 gg, con un minimo di due misure al mattino e due la sera.

Gli estrogeni svolgono un ruolo chiave nell'influenzare i valori della pressione arteriosa, a causa dell'azione vasoattiva e calcio antagonista-simile nonché a causa dell'effetto anti-aterosclerotico sui principali fattori di rischio cardiovascolari.

co, etc). Quindi, nella donna, generalmente propensa a considerare l'ipertensione arteriosa un problema di pertinenza più del sesso maschile, e spesso meno incline a recarsi dal medico per effettuare un controllo dei valori pressori, la possibilità di avere a disposizione apparecchi che, in maniera semplice e veloce, permettano il controllo dei valori della pressione arteriosa, rappresenta uno strumento utile, se non indispensabile. E questo assume tanto più valore alla luce del fatto che l'ipertensione arteriosa a parità di età e per livelli comparabili di pressione arteriosa ha un ruolo chiave più rilevante nel determinare eventi cardiovascolari nella donna, rispetto agli uomini.

Nella donna il controllo dei valori pressori deve essere effettuato con maggiore attenzione e periodicità in alcune condizioni cliniche, ovvero nel corso della gravidanza, in presenza di Sindrome dell'ovaio policistico (in cui le donne hanno un aumentato rischio cardiovascolare per la presenza di insulino-resistenza, ridotta tolleranza glucidica, dislipidemia ed ipertensione arteriosa), nel periodo post-menopausale, e durante l'assunzione di terapia ormonale. L'assunzione della **terapia contraccettiva** (soprattutto in donne con età superiore a 35 anni, obese e fumatrici) **o di quella ormonale sostitutiva**, può associarsi ad un aumento dei valori pressori. Tuttavia, recentemente l'introduzione nelle pillole estro-progestiniche di nuove molecole, quali il drospironone, un progestinico sintetico con azione analoga allo spironolattone, in grado di modulare i valori della pressione arteriosa, può essere una valida opzione terapeutica per ridurre il rischio di un incremento dei valori pressori. L'importanza della misurazione della pressione arteriosa nelle donne che assumono terapia contraccettiva è supportata dai risultati di numerosi studi clinici che hanno dimostrato che la sola misurazione della pressione si associa ad una diminuzione significativa del rischio di ictus cerebrale.

Nelle **donne in gravidanza** l'HBPM può fornire uno strumento

Tuttavia, recentemente l'introduzione nelle pillole estro-progestiniche di nuove molecole, quali il drospironone, un progestinico sintetico con azione analoga allo spironolattone, in grado di modulare i valori della pressione arteriosa, può essere una valida opzione terapeutica per ridurre il rischio di un incremento dei valori pressori.

di supporto al fine di identificare precocemente eventuali incrementi della pressione arteriosa che, sebbene nella maggior parte delle donne sono transitori, in altre possono dare origine a quadri di ipertensione gestazionale, fino al quadro della pre-eclampsia. Quest'ultimo può mettere a rischio la vita sia del feto sia della madre. Infatti, l'aumento dei valori pressori diastolici, sebbene sia un segno secondario della pre-eclampsia, che si manifesta nella seconda metà della gravidanza, rappresenta un segno diagnostico chiave, sia per la sua precoce insorgenza sia per la facile rilevazione. Per tale motivo, la possibilità di misurare i valori di pressione al domicilio, in tutte le donne, ed in particolare in quelle a maggior rischio di ipertensione arteriosa (familiarità, ipertensione cronica/o in una precedente gravidanza, obesità, etc) permette di migliorare la sorveglianza nel perio-

Nelle donne in gravidanza l'HBPM può fornire uno strumento di supporto al fine di identificare precocemente eventuali incrementi della pressione arteriosa che, sebbene nella maggior parte delle donne sono transitori, in altre possono dare origine a quadri di ipertensione gestazionale.

do della gravidanza e prevenire danni al feto o alla madre. Tuttavia, è importante sottolineare che l'alterata emodinamica in gravidanza, e in particolare in fase di pre-eclampsia, così come l'effetto posturale sulla pressione sanguigna esercitato dall'utero gravido, influenzano l'adeguatezza e l'affidabilità della misurazione non invasiva della pressione arteriosa. Infatti, a lungo è stato dibattuto se i valori diastolici, rilevati mediante metodo auscultatorio fossero rappresentati in maniera più adeguata dalla IV o V fase di Korotkoff. Ad oggi, vi è consenso generale sull'utilizzo della quinta fase (scomparsa dei toni), sebbene nelle situazioni in cui i toni persistono fino alla zero venga consigliato di utilizzare la quarta fase (attenuazione dei toni). Quindi, sebbene nella donna in gravidanza, sia più facile incorrere in errori di registrazione e il metodo auscultatorio sia considerato il gold standard per la misurazione della pressione in gravidanza, numerosi studi hanno dimostrato che gli apparecchi automatici per il controllo della pressione arteriosa al domicilio, purché validati in questa condizione clinica e soprattutto se utilizzati secondo le indicazioni suggerite per la corretta rilevazione, rappresentano uno strumento utile e complementare al metodo auscultatorio per l'identificazione precoce delle pazienti a maggior rischio di ipertensione arteriosa (7-8). Tra l'altro, è stato evidenziato che i valori della pressione arteriosa registrati in ambulatorio risultano differenti da quelli rilevati al domicilio in circa la metà delle donne in gravidanza e che nell'85% dei casi le letture rilevate al domicilio sono inferiori rispetto a quelle registrate in ambulatorio (9).

Il **periodo post-menopausale** rappresenta un'altra epoca della vita della donna in cui deve essere effettuata un'attenta valutazione dei valori di pressione arteriosa, in quanto quest'ultimi tendono ad aumentare, indipendentemente dall'età, in seguito alla cessazione della funzione ovarica. La perdita della funzione ovarica, infatti, contribuisce in maniera diretta ed indiretta, all'aumento dei valori pressori, a causa della perdita della funzione vasodilatoria e calcio-antagonista simile esercitata dagli estrogeni sui vasi arteriosi, della modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare in senso pro-aterosclerotico, dell'aumento del tono simpatico e dello stress ossidativo. Infatti, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa, inferiore nella donna rispetto agli uomini prima della menopausa, con l'avvento di quest'ultima aumenta progressivamente e nelle donne anziane diviene addirittura superiore a quella degli uomini. Tuttavia, le donne continuano a considerarsi,

Infatti, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa, inferiore nella donna rispetto agli uomini prima della menopausa, con l'avvento di quest'ultima aumenta progressivamente e nelle donne anziane diviene addirittura superiore a quella degli uomini.

anche dopo la menopausa, ipotese e quindi, prestano poca attenzione al controllo dei valori pressori. Questo, in parte è anche legato al fatto che l'aumento dei valori pressori dopo la menopausa si associa ad una sintomatologia caratterizzata prevalentemente da vampate di calore e cefalea, che la donna, e spesso anche molti medici, riconducono ai sintomi della menopausa piuttosto che alle variazioni della pressione arteriosa.

Inoltre l'HBPM permette di discriminare i pazienti con ipertensione arteriosa, da quelli affetti da ipertensione mascherata o in cui i valori pressori risentono dell' "effetto camice bianco". Quest'ultimo si riscontra in circa il 20% degli individui di entrambi i sessi e può arrivare fino al 30% nelle donne in gravidanza. Con esclusione della gravidanza, la prevalenza dell' "effetto camice bianco" sembra sovrapponibile nei due sessi, sebbene le donne tendano a manifestarla ad un'età maggiore rispetto agli uomini (10), e sebbene nelle donne in trattamento tale effetto sembri essere più marcato che negli uomini (11). Infatti, il riscontro di un più frequente controllo dei valori pressori rilevati mediante ABPM nelle donne rispetto agli uomini, è stato in parte attribuito alla maggiore frequenza di elevati valori pressori isolati nelle donne in corso di OBPM (12).

L'"ipertensione mascherata", la cui prevalenza nella popolazione generale è stimata intorno al 10%, risulta essere più frequente nel sesso maschile rispetto a quello femminile (13).

Indipendentemente dalle differenze di genere è importante sottolineare che la presenza di questi due tipi di ipertensione si associa ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari e pertanto deve essere sempre e comunque oggetto di attenzione terapeutica.

Infine, l'HBPM non solo permette di monitorizzare in maniera più accurata la risposta al trattamento farmacologico, ma coinvolgendo in maniera attiva lo stesso paziente al controllo dei valori pressori può favorire l'aderenza al trattamento farmacologico e quindi il raggiungimento del target pressorio (14).

E' stato dimostrato, infatti, che i soggetti che effettuano l'HBPM hanno valori di pressione arteriosa più controllati ed una maggiore probabilità di raggiungere il loro valore target della pressione arteriosa rispetto a quelli senza HBPM. Il raggiungimento del target pressorio è di primaria importanza non solo in relazione al maggior potere prognostico ed alla maggiore correlazione con il danno d'organo dei valori della pressione rilevati mediante HBPM rispetto a quelli di OBPM ma anche perché nella donna è stato osservato che, rispetto all'uomo, il rischio di eventi cardiovascolari rimane elevato anche per valori di pressione normali alti.

Quindi nella donna, generalmente meno incline a considerare l'ipertensione arteriosa un problema primario per la sua salute, l'HBPM costituisce uno strumento da utilizzare per la valutazione dei valori di pressione arteriosa nelle diverse fasi della propria vita.

Bibliografia

1. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al., ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26:1505-1526.

L'auto-misurazione pressoria nella donna:

- permette la precoce identificazione/conferma di ipertensione arteriosa
 - permette di verificare le modificazioni dei valori pressori nelle diverse fasi della vita biologica
 - permette di identificare le donne in cui i valori pressori risentono dell' "effetto camice bianco"
 - permette un maggior controllo dei valori pressori ed una maggiore aderenza al trattamento farmacologico
- Va eseguita in particolare
 - in corso di terapia ormonale contraccettiva / sostitutiva
 - in presenza di Sindrome dell'ovaio policistico
 - in corso di gravidanza
 - nel periodo post-menopausale

Tabella 1

2. Pickering TG, Miller NH, Ogedegbe G, et al. American Heart Association; American Society of Hypertension; Preventive Cardiovascular Nurses Association. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society Of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension* 2008; 52:10-29.
3. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004;22:1099-104.
4. Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, de Leeuw PW. Home blood pressure measurement: a systematic review. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46: 743-51.
5. Mejia A, Julius S. Practical utility of blood pressure readings obtained by self-determination. *J Hypertens* 1989;7(suppl 3):S53-S57.
6. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Factors affecting the variability of home-measured blood pressure and heart rate: the Finn-home study *Hypertens* 28:1836-1845.
7. Natarajan P, Shennan AH, Penny J, Halligan AW, de Swiet M, Anthony J. Comparison of auscultatory and oscillometric automated blood pressure monitors in the setting of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1203-10.
8. Shennan AH, Halligan AW. Measuring blood pressure in normal and hypertensive pregnancy *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 1999 Mar;13(1):1-26.
9. Rayburn WF, Zuspan FP, Piehl EJ. Self-monitoring of blood pressure during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Jan 15;148(2):159-62.
10. James GD, Marion R, Pickering TG. White-coat hypertension and sex. *Blood Press Monit*. 1998 Oct;3(5):281-287.
11. Streitel KL, Graham JE, Pickering TG, Gerin W. Explaining gender differences in the white coat effect. *Blood Press Monit*. 2011 Feb;16(1):1-6.
12. Banegas JR, Segura J, de la Sierra A, Gorostidi M, Rodríguez-Artalejo F, Sobrino J, de la Cruz JJ, Vinyoles E, del Rey RH, Graciani A, Ruilope LM; Spanish Society of Hypertension ABPM Registry Investigators. Gender differences in office and ambulatory control of hypertension. *Am J Med*. 2008 Dec;121(12):1078-84.
13. Kawabe H, Saito I. Influence of age and sex on prevalence of masked hypertension determined from home blood pressure measurements *Journal of Human Hypertension* (2007) 21.
14. Stergiou G, Mengden T, Padfi eld P, Parati G, O'Brien E, on behalf of the Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension. Self monitoring of blood pressure at home is an important adjunct to clinic measurements. *BMJ* 2004; 329: 870-71.
15. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJW, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2011;57: 29-38.

Antiinfiammatori non steroidei nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare

Prof. Claudio Ferri, Livia Ferri
Università dell'Aquila e Università "Sapienza", Roma

Questo articolo metterà in luce l'importanza di affrontare in modo corretto la patologia osteoarticolare del paziente anziano ad elevato profilo di rischio cardiovascolare, imparando ad utilizzare in modo più appropriato i farmaci antiinfiammatori non steroidei

Riassunto

Il trattamento antiinfiammatorio non steroideo è spesso necessario nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare. Tale paziente, infatti, è più comunemente degli altri affetto da comorbidità, tra cui spiccano le patologie osteoarticolari. A causa della presenza di dolore, evitare la somministrazione di antiinfiammatori non steroidei, in particolare, spesso non è possibile. Ne consegue che è molto meglio e molto più rispettoso della necessità di migliorare la qualità di vita del paziente ad elevato rischio cardiovascolare imparare ad usare in modo più corretto questa classe di farmaci. In tale ambito clinico, infatti, la prescrizione di antiinfiammatori non steroidei, se ragionata, è assolutamente possibile e, particolarmente se occasionale, sostanzialmente sicura.

Razionale

Appena poche settimane or sono è stata pubblicata una meta-analisi network sulla sicurezza cardiovascolare degli antiinfiammatori non steroidei (1). In tale meta-analisi, sono state prese in considerazione tutte le fonti possibili: banche dati, report congressuali, studi di registro, sito web della Food and Drug Administration, articoli scientifici rilevanti e, infine, lo Science Citation Index (fino al luglio 2009). Altri dati sono stati forniti direttamente da alcune aziende farmaceutiche.

Grazie a tale capillare raccolta, sono stati selezionati tutti gli studi randomizzati su vasta scala in cui farmaci antiinfiammatori non steroidei siano stati paragonati tra loro o versus pla-

cebo. Per garantire l'assoluta neutralità, l'eleggibilità del singolo studio è stata valutata ogni volta da due investigatori distinti. L'outcome primario preso in considerazione è stato l'infarto miocardico. Outcome secondari sono stati l'ictus cerebri, la morte per cause cardiovascolari, e la morte per tutte le cause. Anche in questo caso, la procedura di estrazione dei dati è stata seguita da due distinti investigatori, per ogni singolo outcome. Al termine di questo corposo lavoro, sono stati "isolati" 31 studi, per un totale di 11.429 pazienti (più di 115.000 pazienti per anno di follow up). I farmaci presi in considerazione sono stati il naprossene, il diclofenac, il celecoxib, l'etoricoxib, il rofecoxib, il lumiracoxib, oppure il placebo. I risultati della network meta-analisi hanno ribadito come l'uso degli antiinfiammatori non steroidei non sia scevro di eventi avversi a livello cardiovascolare, con profonde differenze, però, tra i differenti farmaci e un rischio assoluto di manifestare eventi che appariva comunque modesto.

Secondo la network meta-analisi (1), in particolare, il farmaco associato al maggior rischio di infarto miocardico risulterebbe essere il rofecoxib (rate ratio = 2.21), come è noto ritirato dal commercio proprio per motivi di sicurezza cardiovascolare, seguito da lumiracoxib, come è noto mai disponibile nella nostra penisola (rate ratio = 2.00) e comunque ritirato dal commercio. Per quanto attiene l'ictus cerebri, esso è risultato aumentare di 3.36 volte nel paziente trattato con ibuprofen. L'antiinfiammatorio non steroideo più sicuro tra i sette farmaci esaminati è risultato essere il naprossene, di cui però sono

I risultati della network meta-analisi hanno ribadito come l'uso degli antiinfiammatori non steroidei non sia scevro di eventi avversi a livello cardiovascolare, con profonde differenze...

L'antiinfiammatorio non steroideo più sicuro tra i sette farmaci esaminati è risultato essere il naprossene, di cui però sono ben noti gli effetti gastrolesivi, non valutati in questa network meta-analisi.

L'analisi di un database relativo a 10 anni (1997-2007) ha permesso di rilevare, almeno in uno dei modelli statistici usati per la comparazione tra farmaci, come celecoxib aumentasse l'hazard ratio per mortalità (da 1.09 a 1.20) rispetto a diclofenac (hazard ratio da 0.87 a 0.97).

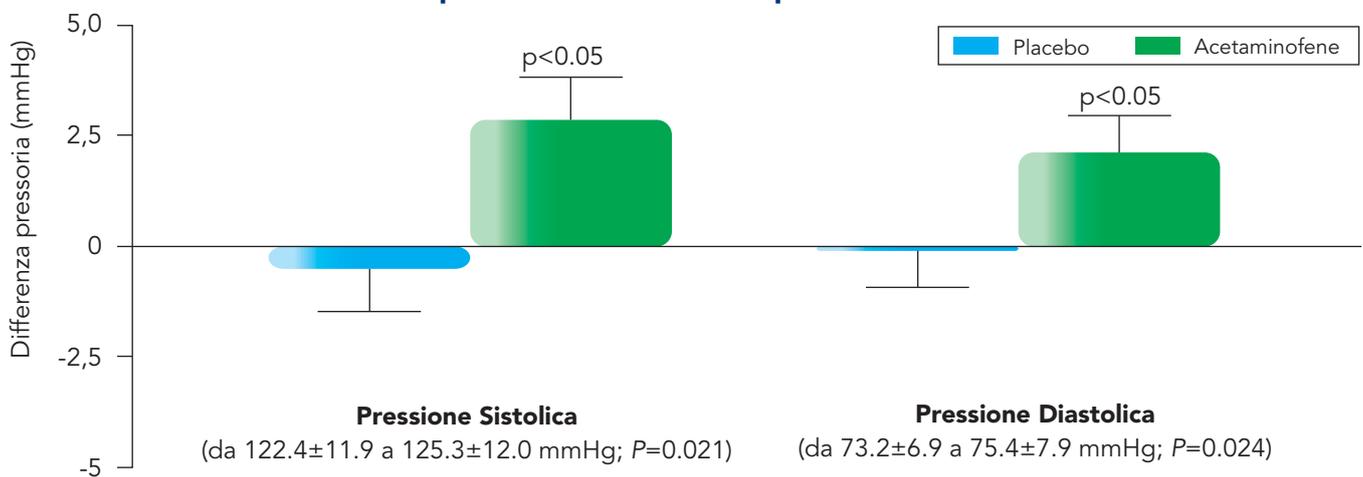
ben noti gli effetti gastrolesivi, non valutati in questa network meta-analisi.

Sotto un profilo fisiopatologico, con tutti i limiti legati all'impropria considerazione a tal fine di un tipo di studio destinato ad analizzare tutt'altro, è interessante notare come non si sia osservata una correlazione così robusta tra specificità per la ciclossigenasi (COX)-2 ed aumento del rischio cardiovascolare. Sotto un profilo clinico, invece, resta completamente disatteso, pur nell'interesse indubbio di questa network meta-analisi, il dato relativo a cosa fare praticamente e cosa accade effettivamente nella vita reale. In quest'ultima, infatti, l'assunzione di un antiinfiammatorio non steroideo è spesso conseguente ad autoprescrizione e, comunemente, combinata all'uso di dosi non congrue in pazienti particolarmente fragili in termini di età e/o comorbidità. Pertanto, in attesa dello studio "Il Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofenor Naproxen" (PRECISION) che valuterà la sicurezza cardiovascolare di celecoxib, naproxene e ibuprofene in 20.000 pazienti che all'arruolamento presentavano diversi fattori di rischio cardiovascolare, è necessario considerare con molta attenzione altre evidenze e fare anche un altro tipo di riflessioni.

Il paziente ad elevato rischio cardiovascolare e gli antiinfiammatori non steroidei

La medicina secondo l'evidenza soffre per molteplici contraddizioni. In accordo con ciò, senza nulla voler togliere all'indubbia validità delle indicazioni fornite dalla meta-analisi network curata dai ricercatori svizzeri (1), i dati derivanti dal General PracticeResearch Database (2) indicano che solo la metà dei pazienti osservati nella vita reale somigliano, per assunzione di farmaci, a quelli arruolati negli studi clinici controllati presi in considerazione da Trelle et al (1). In accordo con ciò, al fine di determinare nella vita reale la mortalità per tutte le cause in pazienti che assumevano antiinfiammatori non steroidei sia di tipo COX-1 che di tipo COX-2 inibitori, un gruppo di ricercatori australiani ha studiato il database relativo a dieci anni (1997-2007) per anziani veterani e dipendenti dall'amministrazione competente per tali pazienti. I farmaci presi in considerazione sono stati il celecoxib, il rofecoxib, il meloxicam, il diclofenac, ed altri antiinfiammatori non selettivi (3). Trattandosi della vita reale, ovviamente, non era presente alcun paziente in trattamento placebo, ma i ricercatori hanno cercato egualmente un gruppo di controllo, usando in modo doppio pazienti in trattamento per glaucoma/ipotiroidismo oppure con ibuprofen, mai quindi con uno dei farmaci antiinfiammatori testati. Dopo aggiustamento per età, genere, e prescrizione simultanea di altri farmaci (usata come surrogato di rischio cardiovascolare), il celecoxib mostrava un aumento dell'hazard ratio per mortalità oscillante da 1.09 (1.06 - 1.13) ad 1.20 (1.14 - 1.26); il rofecoxib da 1.16 (1.10 - 1.22) ad 1.27 (1.20 - 1.35). Per il meloxicam[da 0.90 (0.81 - 1.00) a 0.99 (0.88 - 1.10)]ed il diclofenac[da 0.87 (0.85 - 0.90) a 0.97 (0.92 - 1.02)], invece, era

Pressione arteriosa monitorata nelle 24 ore dopo trattamento con acetaminofene in 33 pazienti affetti da cardiopatia ischemica



L'assunzione di acetaminofene per 2 settimane è seguita, in 33 pazienti affetti da cardiopatia ischemica, da un significativo incremento della pressione arteriosa sistolica e diastolica

modificato da: Sudano I et al. *Circulation*. 2010;122:1789-1797

Figura 1

evidente una riduzione del medesimo hazard ratio. Questo almeno in uno dei vari modelli usati per la comparazione reciproca tra diversi antiinfiammatori, non versus la popolazione di controllo. Per gli antiinfiammatori non selettivi [da 0.91 (0.89 - 0.93) a 1.01 (0.97 - 1.06)], infine, era messa in evidenza una certa incongruenza dei dati, con una riduzione nell'hazard ratio oppure un suo lieve incremento, in base al diverso gruppo di controllo scelto. Ciò stante, appare chiaro che nella vita reale l'assunzione di coxib sembra essere lesiva in termini di mortalità, mentre nessun effetto nocivo è stato osservato per meloxicam e diclofenac. Pertanto, altrettanto chiaro appare che è legittimo, se non doveroso, particolarmente nel paziente fragile come quello ad elevato rischio cardiovascolare, essere attenti nella prescrizione di antiinfiammatori non steroidei, particolarmente se di tipo COX-2 inibente. Tuttavia, *Divinum est opus sedare dolorem*, come ci hanno insegnato gli antichi Maestri, per cui non è certo spendibile in alcun modo, nel contesto della vita reale, un'ipotesi che conduca al mero utilizzo dell'uso di farmaci che, nella grande maggioranza dei casi, sono usati solo ed unicamente come potenti analgesici. Ciò specie riflettendo sul fatto che, come osservato anche nel nostro territorio, gli antiinfiammatori non steroidei sono sovente autoprescritti e, quindi, sfuggono ad ogni potenziale controllo (4). Pertanto, più che ad eliminarne l'uso, molto più appropriato è interagire correttamente con il proprio paziente, mirando ad escludere le possibili cause precipitanti il singolo evento avverso farmaco-correlato. Questo anche al fine

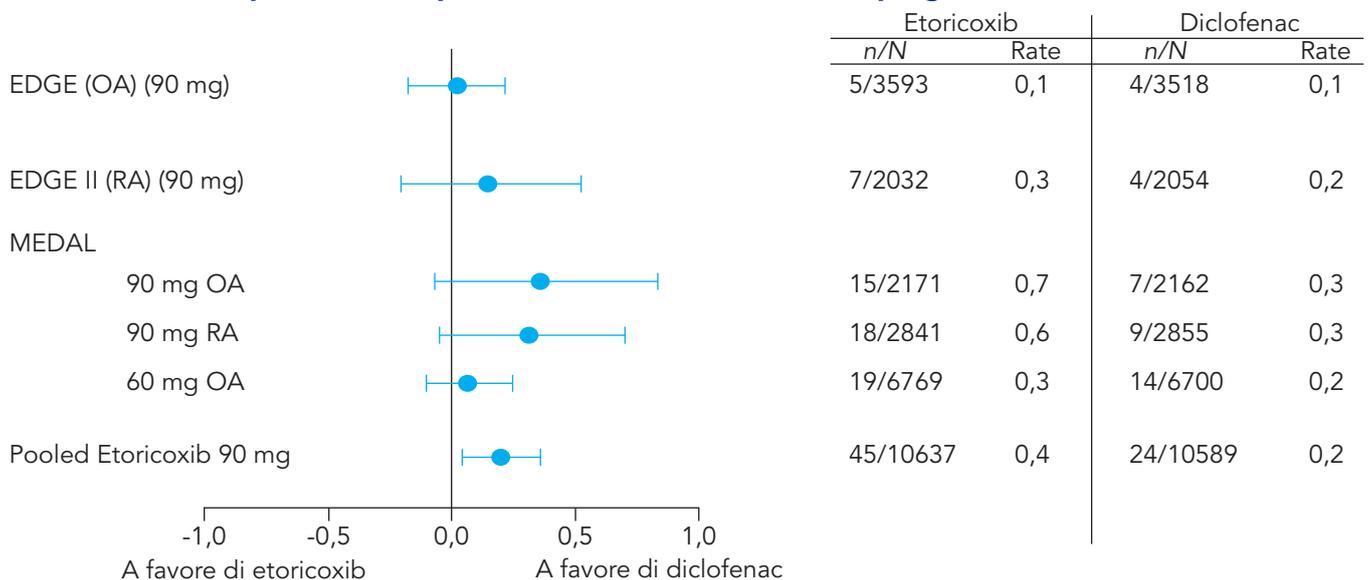
Nella vita reale l'assunzione di coxib sembra essere lesiva in termini di mortalità, mentre nessun effetto nocivo è stato osservato per meloxicam e diclofenac.

di sfatare alcuni miti, quali quelli relativi all'innocuità dell'acetaminofene, tuttora spesso raccomandato perché scevro da eventi avversi, ma che sembrerebbe, invece, poter avere gli stessi effetti vascolari esercitati dai COX-1 inibitori (Figura 1) (5).

Precauzioni d'uso

Di fronte ad un paziente che abbia la necessità di assumere un antiinfiammatorio non steroideo e manifesti un elevato rischio cardiovascolare, un atteggiamento oculato potrebbe essere quello di suggerire l'uso, al di là della possibile terapia gastroprotettiva, di un COX-1 in luogo di un COX-2 inibitore. A lato della sopra citata indagine sulla popolazione australiana (3), il diclofenac, infatti, è risultato meno lesivo in termini di comparsa di scompenso cardiaco nel contesto del programma MEDAL (6). Di particolare rilievo, la presenza di alcuni elementi noti per essere potenti contributori nell'ambito del rischio cardiovascolare erano comunque attivi come fattori prognosticamente negativi: storia positiva per scompenso cardiaco (hazard ratio: 6.69, intervallo di confidenza al 3.59-12.47; p<0.0001), età > 65 anni (2.56, 1.65-3.98; p<0.0001), e storia di ipertensione arteriosa (1.83, 1.16-2.89; p = 0.0094) oppure diabete mellito (1.83, 1.15-2.94; p = 0.0116).

Comparsa di scompenso cardiaco nel contesto del programma MEDAL



La comparsa di scompenso cardiaco è risultata inferiore per diclofenac nei confronti di etoricoxib nel contesto del programma di studio MEDAL [pooled etoricoxib 90 mg (OA + RA) versus diclofenac 150 mg, 0.4% vs. 0.2%; P = 0.015]. OA = Osteoartrosi; RA = Artrite reumatoide

modificato da: Krum H et al. Eur J Heart Fail. 2009;11(6):542-50

Figura 2

Di fronte ad un paziente che abbia la necessità di assumere un antinfiammatorio non steroideo e manifesti un elevato rischio cardiovascolare, un atteggiamento oculato potrebbe essere quello di suggerire l'uso, al di là della possibile terapia gastroprotettiva, di un COX-1 in luogo di un COX-2 inibitore.

Il diclofenac, infatti, è risultato meno lesivo in termini di comparsa di scompenso cardiaco nel contesto del programma MEDAL.

Pertanto, già la semplice prescrizione di un COX-1 in luogo di un COX-2 inibitore può costituire un meccanismo di salvaguardia, potenziato ulteriormente dall'accurata valutazione della storia clinica individuale. Questo, ovviamente, sempre considerando il bilancio tra necessità di alleviare il dolore e quella, comunque, di evitare il più possibile trattamenti protratti nel tempo.

Un secondo aspetto di estrema rilevanza è costituito dal dialogo informativo con il paziente. In accordo con ciò, un semplice e breve colloquio educativo con il paziente affetto da scompenso cardiaco all'atto della sua dimissione, inclusivo delle cautele da prendere nei confronti degli antinfiammatori non steroidei, ha ridotto consistentemente il rischio di ri-ospedalizzazione o morte (rischio relativo verso il controllo non sottoposto a colloquio educativo, 0.65; intervallo di confidenza al 95% 0.45 - 0.93; $p=0.018$) (7). In relazione ancor più specificatamente, ed esclusivamente, agli antinfiammatori non steroidei, l'adozione di un protocollo educativo in 197 anziani con scompenso cardiaco (NYHA >II, tutti con almeno un ricovero per scompenso cardiaco nell'ultimo anno) inclusi nello studio TIME-CHF e seguiti per 3 visite di follow up ha dimostrato come sia vero che molti pazienti accettano, ma anche che molti rifiutano la sospensione di una pre-esistente terapia con antinfiammatori non steroidei, assunti per altro da molti tra i pazienti studiati (8). Malgrado ciò, è evidente come la conoscenza dei problemi che possono derivare da una terapia antinfiammatoria sia attesa ridurme in modo estremamente consistente i potenziali pericoli, migliorando così in modo presuntivamente consistente la qualità di vita del singolo paziente, altrimenti costretto ad una "vita con dolore".

In questo contesto, un ultimo aspetto da non trascurare nel paziente in trattamento con antinfiammatori non steroidei è quello relativo al peso corporeo ed all'accumulo di liquidi. Sebbene sicuramente inferiore ai metodi impedenziometrici ed al bilancio dei liquidi (9), infatti, la misurazione quotidiana del peso corporeo è un mezzo comunque idoneo a generare un cauto allarme nel caso di un suo ingiustificato e repentino aumento. Anche la valutazione della diuresi, di ben più difficile però realizzazione domiciliare, ha ovviamente una simile rilevanza.

Conclusioni

L'uso degli antinfiammatori non steroidei può generare problemi cardiovascolari e sanguinamenti, soprattutto gastroenterici, parti-

colamente nel paziente ad elevato rischio cardiovascolare e, più in generale, in quello "fragile", tuttavia, il medesimo uso è spesso indispensabile per sedare condizioni patologiche caratterizzate spesso da un sintomo principale insopportabile: il dolore.

Pertanto, è vero che potenzialmente tutti gli antinfiammatori, ma particolarmente i coxib, sono dotati di effetti cardiovascolari sfavorevoli. Tuttavia, l'adozione di semplici misure educazionali e della giusta cautela è attesa, nel paziente trattato con COX-1 inibitori, essere tanto necessaria quanto sufficiente ad evitare che alla sedazione del dolore seguano eventi avversi a livello dell'apparato cardiovascolare. I citati dati del programma MEDAL (6), d'altra parte, costituiscono un esempio tanto semplice quanto paradigmatico di come due diversi antinfiammatori, etoricoxib e diclofenac, possano avere effetti cardiovascolari divergenti, nel caso specifico a favore dell'uso didiclofenac.

Attenzione all'evidenza e buon senso clinico, ne consegue, sono in questo spinoso campo più che necessari. Senz'altro, ribadiamo, non è possibile pensare di risolvere il problema facendo finta che esso non esista o che sia realmente possibile e facile convivere con il dolore. In poche parole, evitare il più possibile il trattamento protratto ed essere molto attenti è un conto, evitare il trattamento tout court un altro, che finisce solo per aumentare una pericolosa autogestione.

Bibliografia

1. Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen B, Villiger PM, Egger M, Jüni P. Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis. *BMJ*. 2011;342:c7086.
2. Van Staa TP, Leufkens HG, Zhang B, Smeeth L. A comparison of cost-effectiveness using data from randomized trials or actual clinical practice: selective cox-2 inhibitors as an example. *PLoS Med* 2009;6:e1000194.
3. Kerr SJ, Sayer GP, Whicker SD, Rowett DS, Saltman DC, Mant A. All-cause mortality of elderly Australian veterans using COX-2 selective or non-selective NSAIDs: a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol*. 2010 May 6.
4. Ventura MT, Laddaga R, Cavallera P, Pugliese P, Tummolo RA, Buquicchio R, Pierucci P, Passalacqua G. Adverse drug reactions as the cause of emergency department admission: focus on the elderly. *Immuno pharmacol Immunotoxicol*. 2010;32(3):426-9.
5. Sudano I, Flammer AJ, Périat D, Enseleit F, Hermann M, Wolfgram M, Hirt A, Kaiser P, Hurlimann D, Neidhart M, Gay S, Holzmeister J, Nussberger J, Mocharfa P, Landmesser U, Haile SR, Corti R, Vanhoutte PM, Lüscher TF, Noll G, Ruschitzka F. Acetaminophen increases blood pressure in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2010;122(18):1789-96.
6. Krum H, Curtis SP, Kaur A, Wang H, Smugar SS, Weir MR, Laine L, Brater DC, Cannon CP. Baseline factors associated with congestive heart failure in patients receiving etoricoxib or diclofenac: multivariate analysis of the MEDAL program. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):542-50.
7. Koelling TM, Johnson ML, Cody RJ, Aaronson KD. Discharge education improves clinical outcomes in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005;111:179-185.
8. Muzzarelli S, Tobler D, Leibundgut G, Schindler R, Buser P, Pfisterer ME, Brunner-La Rocca HP. Detection of intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly patients with heart failure. How to ask the patient? *Swiss Med Wkly*. 2009 Aug 22;139(33-34):481-5.
9. Kataoka H. Novel monitoring method for the management of heart failure: combined measurement of body weight and bioimpedance index of body fat percentage. *Future Cardiol*. 2009;5(6):541-6.
10. Amer M, Bead VR, Bathon J, Blumenthal RS, Edwards DN. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with cardiovascular disease: a cautionary tale. *Cardiol Rev*. 2010; 18(4):204-12.

Le Aziende Sanitarie Locali nel processo di valutazione e miglioramento dell'aderenza al trattamento in ambito di prevenzione cardiovascolare

Dr. Luca Degli Esposti
CliCon S.r.l. Health, Economics & Outcomes Research

Questo articolo affronterà il problema dell'appropriatezza prescrittiva, attraverso il metodo dell'analisi dell'aderenza al trattamento. In ambito di prevenzione cardiovascolare, l'importanza assunta da tale problematica è giustificata da molte evidenze

Una prescrizione può essere considerata *appropriata* se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche e, in generale, all'interno delle indicazioni d'uso (dose, durata, ...) per le quali è dimostrata l'efficacia. L'*appropriatezza prescrittiva* è generalmente misurabile mediante analisi dell'*aderenza al trattamento* (grado di trasferimento delle indicazioni d'uso nella pratica clinica) (1). In ambito di prevenzione cardiovascolare, l'importanza assunta da tale problematica negli ultimi anni è giustificata da tre principali evidenze:

- la scarsa aderenza al trattamento è la causa principale di inefficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un significativo determinante di una mancata riduzione della mortalità/morbilità cardiovascolare e dei costi assistenziali complessivi (eg, farmaci, ricoveri) (Figura 1) (2);
- l'aderenza al trattamento risulta insoddisfacente sia negli ipertesi senza comorbidità (53.2%) sia negli ipertesi a maggiore rischio per la presenza di diabete mellito (65.2%), malattia cardiovascolare (63.2%), scompenso cardiaco (63.3%) e insufficienza renale cronica (67.6%) (Tabella 1) (3);
- il trend dell'aderenza al trattamento non presenta alcun

significativo miglioramento negli ultimi 5 anni né per gli ipertesi senza comorbidità (+0.0%) né per gli ipertesi con diabete mellito (+0.3%), malattia cardiovascolare (+0.2%), scompenso cardiaco (0.8%) e insufficienza renale cronica (+0.1%) (Tabella 1) (4).

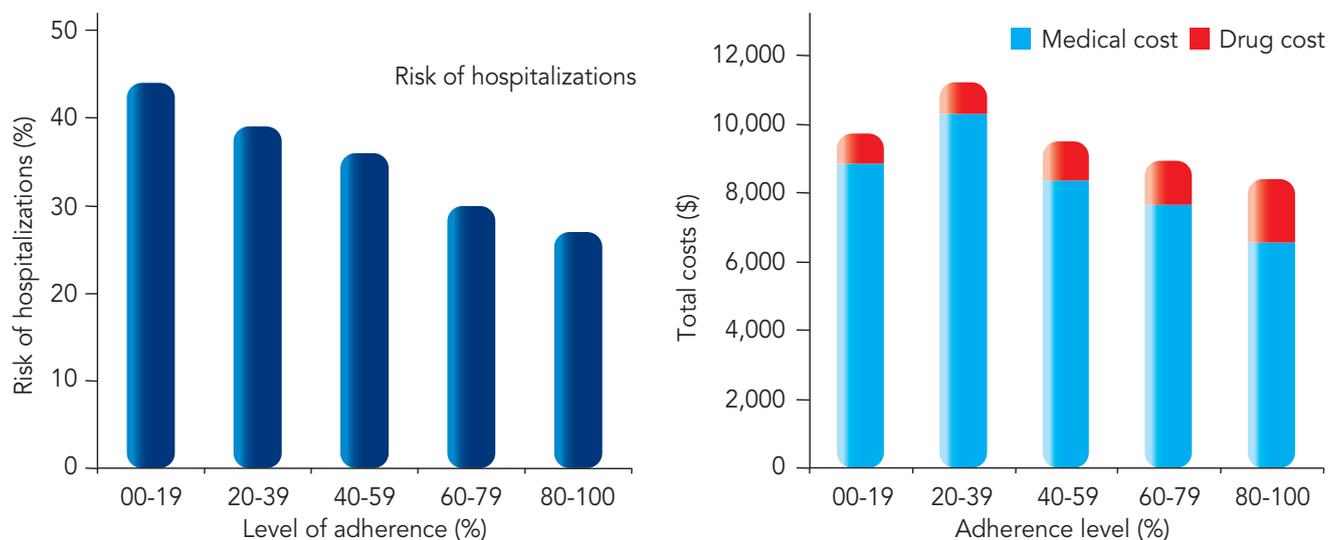
L'aderenza al trattamento ha importanti implicazioni economiche anche nel breve periodo. Dalla recente analisi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in ambito di trattamenti cronici, emerge come l'aderenza si concretizzi prevalentemente in un *sotto-utilizzo* dei trattamenti farmacologici (piuttosto che in un *sovrà-utilizzo*). Di conseguenza, un incremento dell'aderenza ai trattamenti potrebbe determinare un incremento della spesa farmaceutica. Ferma restando la *costo-efficacia* di interventi farmacologici appropriati in termini di riduzione dei costi ospedalieri e la necessità di interventi per il miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva, un incremento attuale della spesa farmaceutica potrebbe essere difficilmente sostenibile dalle Aziende Sanitarie Locali (ASL) in ragione delle costrizioni finanziarie di breve periodo.

In altri termini, la sensibilizzazione alla necessità di

L'*appropriatezza prescrittiva* è generalmente misurabile mediante analisi dell'*aderenza al trattamento*.

La scarsa aderenza al trattamento è la causa principale di inefficacia della terapia farmacologica.

Rischio di ospedalizzazione e costo totale (farmaci, visite, accertamenti, ospedalizzazioni) in base ai livelli di aderenza



tratto da SOKOL, 2005

Figura 1

Valsartan vs placebo: NAVIGATOR co-primary end-point outcomes

	Ipertensione [N=91,979]		Diabete mellito [N=19,523]		Malattie CV [N=26,036]		Scopenso [N=4,214]		Malattia renale cronica [N=6,938]	
	%	Δ%	%	Δ%	%	Δ%	%	Δ%	%	Δ%
	08	08-04	08	08-04	08	08-04	08	08-04	08	08-04
NORD	54.0	-0.2	66.8	-0.3	64.2	-0.2	64.7	+0.8	67.8	-0.1
CENTRO	51.9	-0.1	63.3	+0.1	60.2	-0.7	65.8	+1.1	66.0	+0.4
SUD E ISOLE	52.8	+0.5	64.4	+1.1	63.4	-1.1	59.8	-0.4	67.9	+0.1
ITALIA	53.2	0.00	65.2	+0.3	63.2	+0.2	63.3	+0.8	67.6	+0.1

modificato da OSMED, 2008

Tabella 1

miglioramento dell'aderenza al trattamento e la consapevolezza della costo-efficacia di una migliorata aderenza al trattamento potrebbero essere non sufficienti per permettere alla ASL di attivarsi per il miglioramento dell'aderenza al trattamento in quanto tali strategie potrebbero essere finanziariamente non sostenibili nel breve periodo. Si pone, in sostanza, il problema della disponibilità finanziaria (financial availability). In tale scenario, non è in discussione la costo-efficacia degli appropriati

interventi farmacologici quanto piuttosto la disponibilità delle autorità sanitarie ad anticipare ad oggi risorse finanziarie per le strategie di prevenzione cardiovascolare. Oltre alle discusse costrizioni finanziarie, la letteratura individua ulteriori *barriere* al miglioramento dell'aderenza (5). In primo luogo, l'aderenza al trattamento viene definita come una variabile associata a diversi attori: il paziente, il medico ed il sistema sanitario. Diversamente dalle prime pubblicazioni, l'attenzione

Dalla recente analisi dell'Organizzazione Mondiale della Sanità in ambito di trattamenti cronici, emerge come l'aderenza si concretizzi prevalentemente in un sotto-utilizzo dei trattamenti farmacologici piuttosto che in un sovra-utilizzo.

L'aderenza al trattamento viene definita come una variabile associata a diversi attori: il paziente, il medico ed il sistema sanitario.

viene posta sul complesso degli attori che orbitano attorno al processo di miglioramento dell'aderenza al trattamento.

In relazione al paziente, le principali *barriere* al miglioramento dell'aderenza sono considerate la dimenticanza (nel 30% dei soggetti intervistati), le altre priorità (16%), la decisione di non assunzione (11%), l'assenza di informazione (9%), i fattori emotivi (7%) ed altre cause (27%). In relazione al medico, la complessità dei regimi prescrittivi, la ridotta tollerabilità dei farmaci, i tempi e la modalità della relazione tra medico e paziente, il relazionamento tra medico specialista e medico di medicina generale (MMG), il grado sensibilizzazione al problema e l'uso di strumenti informatici facilitanti.

Nonostante l'insieme dei fattori debba essere approfondito, alcuni di essi meritano un cenno particolare. Un MMG con 1,500 assistiti conta oltre 300 pazienti in trattamento antiipertensivo, la maggior parte dei quali in trattamento con ulteriori farmaci, ed effettua una visita mediamente ogni 8 minuti. La complessità e la disponibilità di tempo per una visita ambulatoriale rischia di non essere compatibile con il fattore "tempi e modalità della relazione tra medico e paziente". Esiste, quindi, una necessità organizzativa. Alcune Regioni hanno iniziato ad affrontare tale criticità mediante l'adozione di

In relazione al sistema sanitario, le principali *barriere* al miglioramento dell'aderenza, oltre alle costrizioni finanziarie ed alla brevità dell'orizzonte di investimento, sono considerate il grado sensibilizzazione al problema ed il sistema degli indicatori.

Un'attenzione esclusiva ai consumi rischia, quindi, di non sensibilizzare gli operatori al problema dell'aderenza al trattamento e, di conseguenza, di non creare i presupposti per il suo miglioramento.

modelli organizzativi ad hoc (eg, *chronic care model*). La complessità dell'attività e la disponibilità di tempo influenzano anche il grado di sensibilizzazione del MMG al problema. Posto che la consapevolezza del problema sia il presupposto per il suo cambiamento, sono necessari strumenti informativi di sintesi dei dati per informare periodicamente il MMG circa l'aderenza al trattamento dei propri pazienti. Tali strumenti potrebbero essere gli stessi programmi utilizzati dal MMG per la gestione dell'ambulatorio oppure i *report* inviati dalle ASL e calcolati mediante le *banche dati amministrative*. Il requisito per il funzionamento di tali strumenti è, nel primo caso, il costante ed adeguato inserimento dei dati, nel secondo caso, la misurazione dei processi terapeutici e non dei soli consumi.

In relazione al sistema sanitario (eg, le ASL), le principali *barriere* al miglioramento dell'aderenza, oltre alle costrizioni finanziarie ed alla brevità dell'orizzonte di investimento già discusse in precedenza, sono considerate il grado sensibilizzazione al problema ed il sistema degli indicatori. Generalmente, le ASL provvedono ad misurazione di *indicatori di consumo* (eg, spesa pro capite, numero di *defined daily dose* [DDD] per 1,000 abitanti die) ma non approfondiscono la valutazione dell'aderenza al trattamento. Analogamente a quanto avviene per il MMG, l'assenza di evidenze determina una mancata sensibilizzazione al problema. Nel caso della ASL, in più, in ragione del ruolo di monitoraggio delle prescrizioni effettuate dai MMG, l'assenza di un sistema di valutazione dell'aderenza al trattamento rischia di aumentare l'ampiezza del problema. Secondo le scuole di management, *you got what you measure*. Un'attenzione esclusiva ai consumi rischia, quindi, di non sensibilizzare gli operatori al problema dell'aderenza al trattamento e, di conseguenza, di non creare i presupposti per il suo miglioramento.

In conclusione, l'aderenza al trattamento rappresenta un fattore critico per la prevenzione cardiovascolare il cui miglioramento appare condizionato dalla collaborazione tra i diversi attori coinvolti ed dalla valutazione congiunta dell'insieme delle barriere esistenti.

Bibliografia

1. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed 2007.
2. Sokol MC et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30.
3. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale OsMed 2008.
4. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization; 2003.
5. Osterberg L. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.

Il paziente davanti al suo rischio cardiovascolare

Dr. Simone Mininni, Dr. Mauro Vannucci*
 Direttore Sanitario, Istituto Leonardo da Vinci, Cardiologia Firenze
 * Direttore S.O. Riabilitazione Cardiologica I.F.C.A. Firenze

Questo articolo metterà in evidenza l'importanza di analizzare il profilo di rischio cardiovascolare del paziente in una ottica di visione globale. Per questo è centrale il ruolo del medico di medicina generale che attraverso la profonda conoscenza del singolo paziente può ottimizzare il livello di intervento rispetto a tutte le comorbilità presenti

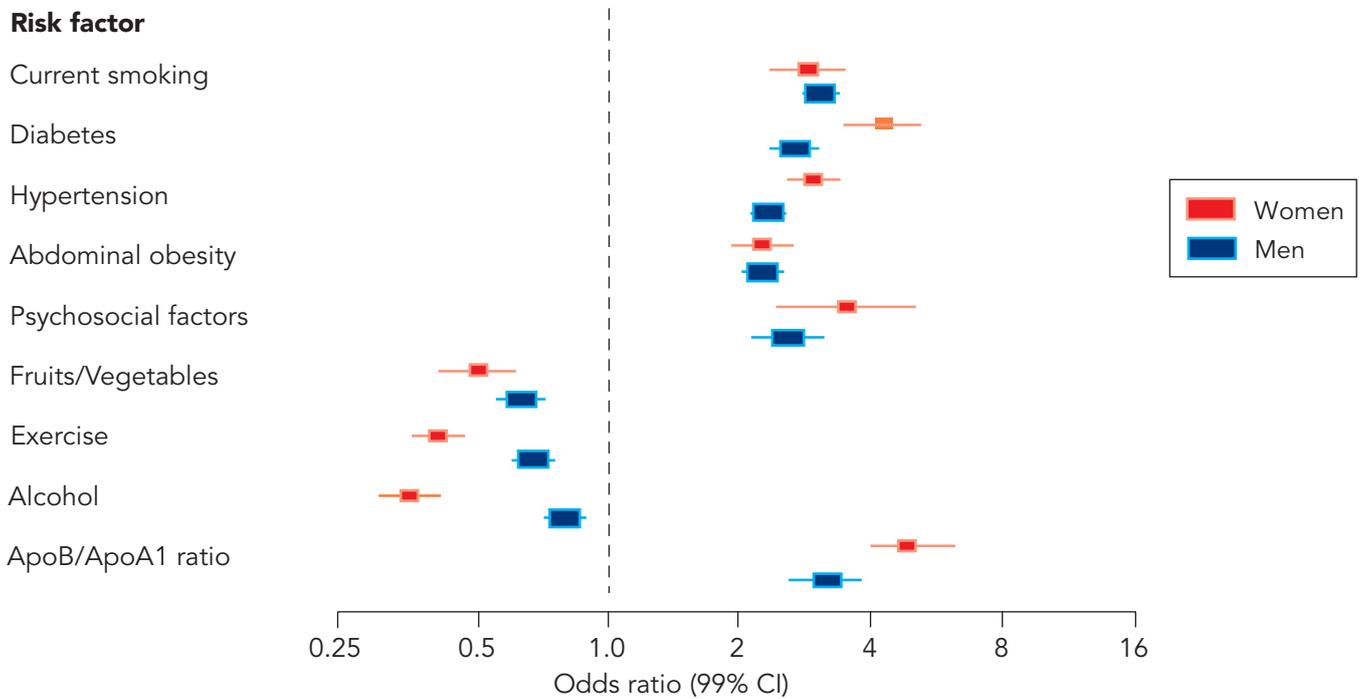
E' un dato ormai noto a tutti che le patologie cardiovascolari rappresentano il maggior rischio di morbilità e mortalità nel mondo industrializzato. Numerosi sono i fattori di rischio alla base di tali eventi, la loro approfondita conoscenza permette di modulare il nostro intervento. Di fondamentale importanza è la conoscenza a tutto tondo dell'universo che contorna il singolo paziente, in quanto il nostro intervento deve essere modulato in base al maggior o minor grado di rischio. Esistono dei fattori che fanno parte del vissuto del soggetto (età, pregresse patologie, sesso, stato sociale, ...), per definizione non modificabili, che devono essere conosciuti a fondo in quanto ci fanno capire da quale base di rischio parte il singolo paziente. Sulla base dei fattori di rischio non modificabili agiscono poi tutti gli altri (fumo, dislipidemie, ipertensione, diabete, obesità), sui quali un'azione decisa può determinare un cambio di rotta della storia naturale del nostro paziente. Un elemento fondamentale è che tutti i fattori di rischio devono essere valutati in modo globale, evitando quel comune errore per cui ogni singolo medico si occupa della sua specialità perdendo di vista tutto ciò che, pur apparentemente lontano dalla patologia affrontata, ha un effetto sinergico nel determinare l'insorgenza della patologia cardiovascolare. Un tipico esempio, per la verità oggi molto meno presente, è il panico che colpiva spesso il medico di fronte al proprio paziente diabetico con scompenso cardiaco quando il cardiologo prescriveva una terapia con beta-bloccante; venivano in mente quelle tabelle un po' antiche nelle quali si afferma-

va che tale terapia non poteva essere prescritta soprattutto nel timore che potesse peggiorare il profilo glicemico e che potesse mascherare i segni di una crisi ipoglicemica grave. Tutto questo oggi sappiamo che non è esatto e, soprattutto con i farmaci di ultima generazione, anche nel diabetico con scompenso cardiaco sono evidenti i benefici di tale trattamento sia sulla morbilità che sulla mortalità. Si corre il rischio che il paziente venga rimbalzato da uno specialista all'altro ottenendo consigli che, seppur ottimali per la singola patologia, potrebbero avere effetti dannosi su altre non perseguendo quindi l'obiettivo che tutti dobbiamo avere sempre presente che è la cura del malato e non della malattia.

Per questo è centrale il ruolo del medico di medicina generale che attraverso la profonda conoscenza del singolo paziente può ottimizzare il livello di intervento rispetto a tutte le comorbilità presenti. In questo senso estremamente didattici sono i risultati dello studio INTERHEART che ha analizzato l'impatto di molteplici fattori di rischio (fumo, alti livelli di colesterolo, ipertensione, diabete, obesità addominale,

Un elemento fondamentale è che tutti i fattori di rischio devono essere valutati in modo globale, evitando quel comune errore per cui ogni singolo medico si occupa della sua specialità perdendo di vista tutto ciò che, pur apparentemente lontano dalla patologia affrontata, ha un effetto sinergico nel determinare l'insorgenza della patologia cardiovascolare.

INTERHEART: Positive impact of lifestyle factor on acute MI



Yusuf S et al. Lancet 2004; 364: 937-52

Figura 1

stress, mancanza di consumo quotidiano di frutta e verdura, non consumo di alcool e mancanza di esercizio fisico) evidenziando come la loro contemporanea presenza determini un rischio di ben 333 volte superiore rispetto a quello basale di sviluppare un infarto miocardico.

Analizzando poi i singoli fattori di rischio non mancano mai elementi di collegamento tra di loro. Per quanto riguarda l'ipertensione, la pietra miliare come obiettivo è quella di controllare i valori, ma non possiamo dimenticare che per raggiungere l'obiettivo è necessario adattare la terapia su misura sul singolo paziente. Oltre alla correzione dello stile di vita spesso le terapie mediche devono essere assunte per un periodo prolungato quindi è necessario utilizzare farmaci che minimizzino gli effetti collaterali. E' ormai

evidente infatti in letteratura come alcune classi siano mal tollerate e che quindi la percentuale di interruzione del trattamento sia elevata. In particolare il trattamento diuretico isolato ha una percentuale di persistenza ad un anno di circa il 10%; in concreto 90 pazienti su 100 interrompono la terapia. La percentuale di persistenza aumenta in modo significativo con i farmaci di altre classi fino a raggiungere circa il 70% con i sartani. Per quello che riguarda i diuretici una recente metanalisi ha poi evidenziato che l'idroclorotiazide al dosaggio compreso tra i 12,5 ed i 25 mg permette una riduzione dei valori pressori solo modesta (circa 5 mmHg), significativamente inferiore rispetto a quella ottenuta con tutte le altre classi di farma-

Per questo è centrale il ruolo del medico di medicina generale che attraverso la profonda conoscenza del singolo paziente può ottimizzare il livello di intervento rispetto a tutte le comorbilità presenti.

In particolare il trattamento diuretico isolato ha una percentuale di persistenza ad un anno di circa il 10%; in concreto 90 pazienti su 100 interrompono la terapia. La percentuale di persistenza aumenta in modo significativo con i farmaci di altre classi fino a raggiungere circa il 70% con i sartani.

Rischio di infarto miocardico acuto associato all'esposizione a fattori di rischio multipli

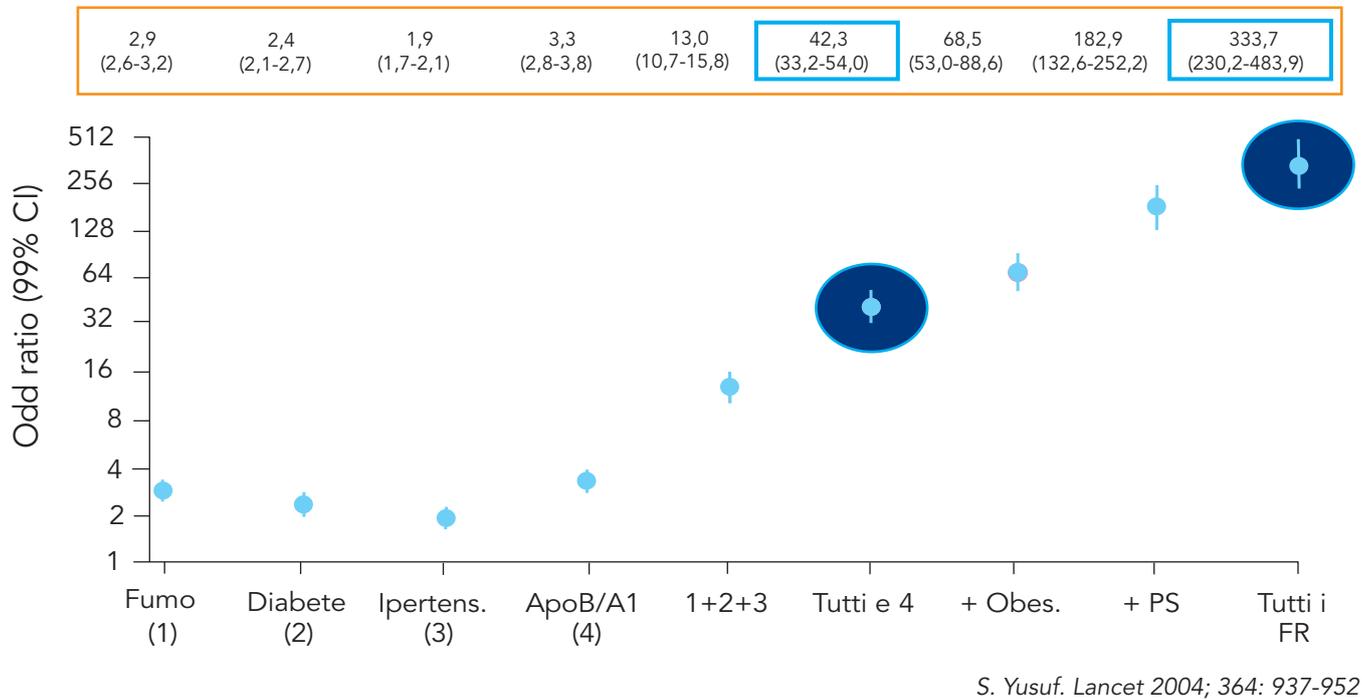


Figura 2

ci. Per ottenere un'efficacia antiipertensiva simile alle altre classi è necessario aumentare il dosaggio ad almeno 50 mg, ma a questo dosaggio emergono chiari gli effetti negativi metabolici del diuretico (ipokaliemia, iponatriemia ed insulino-resistenza). Esistono poi altre evidenze che ci guidano nella scelta della classe del farmaco antiipertensivo. In pazienti con ridotta tolleranza al glucosio è possibile prevenire l'incidenza

di diabete? E' questo il rationale dello studio NAVIGATOR. Ebbene per la prima volta un trattamento antiipertensivo, nello specifico Valsartan al dosaggio di 160 mg al giorno, è riuscito a dare risposte positive, con una riduzione significativa di nuovi casi. A fronte di questi ottimi risultati con il sartano il trattamento con la nateglinide, un ipoglicemizzante orale, non ha evidenziato invece alcun risultato. D'altra

Valsartan vs placebo: NAVIGATOR co-primary end-point outcomes

Co-primary end-points	Valsartan, n = 4631 (%)	Placebo, n = 4675 (%)	HR (95% CI)	p ^a
Progression to diabetes	33,1	36,8	0,86 (0,80-0,92)	<0,001
Composite CV events, extended ^b	14,5	14,8	0,96 (0,86-1,07)	0,43
Composite CV events, core ^c	8,1	8,1	0,99 (0,86-1,14)	0,85

a. Two-sided test

b. cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or hospitalization from unstable angina, heart failure, or arterial revascularization

c. cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke, or heart failure hospitalization

Figura 3

parte prevenire il diabete significa in pratica prevenire un evento in quanto è risaputo come il diabetico senza precedenti eventi cardiovascolari abbia lo stesso rischio del paziente non diabetico con un precedente evento cardiovascolare.

Passando alle dislipidemie non esistono alcuni dubbi che in prevenzione secondaria i parametri debbano essere costantemente sotto controllo, spingendosi verso un valore di LDL il più vicino possibile ai 70 mg/dl. Alcuni dubbi sorgono talora in prevenzione primaria. In nostro aiuto vengono alcune evidenze: innanzitutto ci dobbiamo sempre più abituare a ragionare non in termini di colesterolo totale, ma di HDL ed LDL. In particolare soggetti con valori di HDL estremamente bassi (inferiori a 30 mg/dl) devono essere osservati con particolare attenzione e, visto che attualmente non abbiamo a disposizione strumenti che riescano ad aumentare in modo significativo tale parametro, in tali casi l'uno rimedio valido che abbiamo è di ridurre in modo significativo le LDL con le statine. Altro utile sussidio per valutare l'opportunità di un trattamento farmacologico è lo studio dello spessore medio-intimale ben visualizzabile a livello carotideo. La presenza di uno spessore aumentato (valore normale fino a 0,8 mm), iniziale segno di danno d'organo vascolare, ci può aiutare a stabilire a fronte di valori lipidici simili quale sia il paziente da trattare.

Dopo gli interventi utili un piccolo accenno ad uno che attualmente non ha indicazioni nella pratica clinica. Non sembra necessario intervenire con acido folico in pazienti con iperomocisteinemia in quanto

Per la prima volta un trattamento antiipertensivo, nello specifico Valsartan al dosaggio di 160 mg al giorno, è riuscito nello studio Navigator a dare risposte positive, con una riduzione significativa di nuovi casi di diabete.

Non sembra necessario intervenire con acido folico in pazienti con iperomocisteinemia in quanto più di uno studio ha evidenziato come tale terapia pur normalizzando velocemente il valori di omocisteina ematica non determini minimamente riduzione degli eventi.

Calcolo dello spessore mediointimale

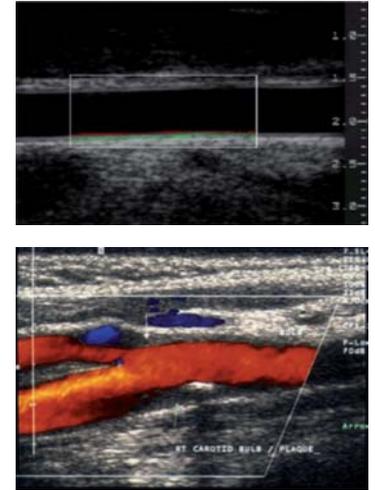
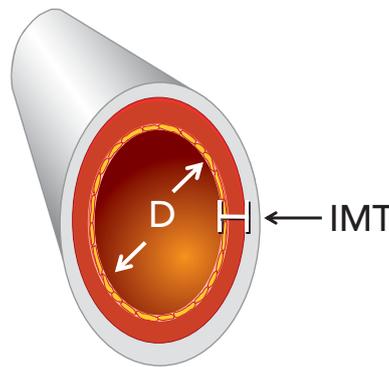


Figura 4

più di uno studio ha evidenziato come tale terapia pur normalizzando velocemente il valori di omocisteina ematica non determini minimamente riduzione degli eventi. Un recentissimo studio ha ipotizzato un potenziale effetto negativo di interazione tra trattamento con acido folico e acido acetilsalicilico, come dire che in tutti i pazienti che hanno bisogno di aspirina non è opportuno aggiungere acido folico, relegando praticamente il trattamento solo in prevenzione primaria francamente non si smette mai di stupirci!

Per minimizzare il rischio cardiovascolare del nostro paziente è quindi necessario avere sempre la visione globale, e soprattutto è necessario che tutte le figure mediche (e non solo) che incontrano il paziente nella sua vita quotidiana collaborino per riuscire a dare al paziente quei consigli che si dimostreranno utili a migliorare non solo la quantità ma soprattutto una buona qualità della vita.

Bibliografia

- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; INTERHEART Study Investigators. LANCET 2004;364: 937-52.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of Valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. N Eng J Med 2010, 1-14.
- Messerli F. et al: Antihypertensive efficacy of HCTZ as evacuate by ABPM. A meta-analysis of randomized trials: JACC 2011, 57: 590-600.
- Wald DS, Morris JK, and Wald NJ. Reconciling the evidence on serum homocysteine and ischaemic heart disease: A meta- analysis. PLoS One 2011.