



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno IV - N. 1, 2012

ISSN 2039-8360

Come orientarsi nella scelta dei farmaci dopo
la scadenza del brevetto? Più scienza che economia

Gotta e dintorni: esiste un ruolo aggiuntivo per l'uricemia
come fattore di rischio cardiovascolare?

La variabilità della PA: nuove evidenze oltre il target pressorio

Ruolo dell'automisurazione pressoria nelle diverse etnie

Come orientarsi tra linee guida, esigenze pratiche e del paziente
nella ricerca del trattamento ideale dell'ipertensione arteriosa

Il moderno trattamento antianginoso: possibile prevedere
un'efficacia oltre i sintomi

Blocco del Sistema Renina Angiotensina e Prevenzione
della Fibrillazione Atriale nel Paziente ad Alto Rischio

Come orientarsi nella scelta dei farmaci dopo la scadenza del brevetto? Piu scienza che economia <i>Ettore Ambrosioni</i>	5
Gotta e dintorni: esiste un ruolo aggiuntivo per l'uricemia come fattore di rischio cardiovascolare? <i>Claudio Ferri, Livia Ferri</i>	8
La variabilità della PA: nuove evidenze oltre il target pressorio <i>Maria Lorenza Muiesan</i>	14
Ruolo dell'automisurazione pressoria nelle diverse etnie <i>Eugenio Roberto Cosentino, Claudio Borghi</i>	18
Come orientarsi tra linee guida, esigenze pratiche e del paziente nella ricerca del trattamento ideale dell'ipertensione arteriosa <i>Guido Grassi</i>	21
Il moderno trattamento antianginoso: possibile prevedere un'efficacia oltre i sintomi <i>Piera Merlini</i>	24
Blocco del Sistema Renina Angiotensina e Prevenzione della Fibrillazione Atriale nel Paziente ad Alto Rischio <i>Paolo Verdecchia, Fabio Angeli, Marta Garofoli, Elisa Ramundo, Giuseppe Ambrosio</i>	28

Note di servizio al numero 4/2011

Con riferimento all'articolo pubblicato nell'edizione precedente della rivista si comunica che: il 20 dicembre 2011, Novartis ha annunciato l'interruzione anticipata del trattamento sperimentale dello studio ALTITUDE condotto in pazienti con diabete mellito di tipo 2 e ridotta funzionalità renale, con o senza proteinuria. In questo studio aliskiren o placebo venivano somministrati in aggiunta al trattamento abituale per tale condizione. Il "trattamento abituale" comprendeva farmaci ACE inibitori (ACEi) o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB). L'assunzione del trattamento sperimentale nello studio ALTITUDE è stata interrotta prima della data di conclusione programmata poiché la valutazione dei risultati, da parte di un comitato indipendente di esperti, non ha mostrato alcun effetto benefico associato alla terapia con aliskiren. Inoltre, i pazienti trattati con aliskiren presentavano un aumento del rischio di ictus non fatale e più spesso, rispetto al gruppo placebo, peggioramento della funzione renale, iperpotassiemia e ipotensione. Queste informazioni sono al momento preliminari e potrebbero variare man mano che si rendono disponibili ulteriori dati e risultati dello studio.

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via La Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Cristiana Vitale
Barbara Caimi
Elisa Rebecca Rinaldi

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

ROTO 3 Industria Grafica S.p.A.
Via Turbigo, 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 nonchè per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

*Copyright ©2012 SINERGIE S.r.l.
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.*

Come orientarsi nella scelta dei farmaci dopo la scadenza del brevetto?

Piu scienza che economia

Ettore Ambrosioni

Le malattie cardiovascolari rimangono la più importante causa di mortalità e morbilità nei paesi ad elevato sviluppo e di conseguenza la più consistente voce di spesa per la loro prevenzione e terapia.

La identificazione dei principali fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, nell'ordine ipertensione arteriosa, fumo di sigaretta, dislipidemie, diabete ed obesità, ha fatto del loro controllo l'obiettivo primario di ogni intervento farmacologico o correzione dello stile di vita. La progressiva riduzione delle risorse economiche disponibili per la sanità e le conseguenti limitazioni nel loro utilizzo ha accelerato la introduzione e la promozione del generico su larga scala ed ha fortemente stimolato la conduzione di studi di costo/beneficio per ogni tipo di intervento terapeutico.

Il ricorso all'impiego esteso quanto più possibile del generico richiesto con giusta fermezza da quanti debbono sostenere le spese della sanità, servizi sanitari nazionali, assicurazioni, privati cittadini era ed è motivato dal minore prezzo di acquisto rispetto a quello del farmaco protetto da brevetto.

La scelta di dare la preferenza nella scelta terapeutica ai farmaci meno costosi aveva già caratterizzato per anni, prima della disponibilità dei generici, i criteri da soddisfare per ottenere per la rimborsabilità dei farmaci utilizzati. L'ampia esperienza compiuta in campo della prevenzione e terapia delle malattie cardiovascolari aveva documentato che il ricorso all'uso dei farmaci meno costosi, soprattutto nelle patologie croniche, aveva portato ad un contenimento della spesa farmaceutica ma non aveva impedito il continuo aumento della spesa per l'assistenza.

Era evidente che il prezzo del farmaco sicuramente importante non era di per sé sufficiente a ridurre la spesa e che anzi era possibile che restringere la scelta terapeutica ai solo farmaci con basso prezzo di acquisto potesse in alcune condizioni cliniche rivelarsi causa di un aumento dei costi. E' quanto da alcuni anni si è potuto constatare per il trattamento della ipertensione arteriosa (1) che interessa più di un terzo della popolazione e richiede una terapia farmacologica per tutta la vita. In questa prospettiva anche l'uso di un farmaco generico potrebbe non sortire il risparmio economico atteso.

La scelta di impiegare il farmaco anti-ipertensivo a più basso prezzo di acquisto era stata compiuta sulla base dei risultati emersi dal confronto della capacità dei singoli farmaci anti-ipertensivi di ridurre la pressione arteriosa. Dai confronti eseguiti in numerosi studi clinici controllati non era stata infatti osservata alcuna differenza nella capacità di controllare i valori pressori da parte dei vari farmaci anti-ipertensivi. Questi risultati ottenuti nei singoli studi clinici controllati erano stati poi confermati da alcune meta-analisi. A parità di efficacia nel controllo dei valori pressori, il prezzo d'acquisto del farmaco diventava l'elemento determinante il costo della terapia anti-ipertensiva e non era giustificato, se non in ben circostanziate condizioni cliniche del paziente iperteso, l'impiego dei farmaci più costosi.

Purtroppo la condizione dello studio clinico controllato da cui si era evinta la conclusione sopra ricordata, era molto diversa da quella della pratica clinica, come chiaramente indicava la differenza nella percentuale di pazienti ipertesi con una pressione controllata nelle due

condizioni. Negli studi clinici controllati circa il 70% degli ipertesi raggiungeva un buon controllo pressorio, contrariamente a quanto si osservava nella pratica clinica dove solo il 30-40% aveva una pressione controllata. Proprio il mancato od insufficiente controllo della pressione arteriosa, osservato nella pratica clinica, era la causa del danno a carico dell'apparato cardiovascolare e della insorgenza delle complicanze, ictus, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, insufficienza renale, che mantengono all'ipertensione l'attribuzione di principale fattore di rischio cardiovascolare e di induttore dei conseguenti costi sanitari.

Si rendeva pertanto necessario confrontare la capacità di controllare la pressione arteriosa dei vari farmaci anti-ipertensivi anche e soprattutto nelle condizioni di impiego nella pratica clinica, dove erano state identificate numerose cause responsabili del mancato controllo della ipertensione arteriosa (2). Tra queste venivano annoverate anche una aderenza ed una persistenza terapeutica insufficienti. Diversi studi, tra i quali alcuni molto importanti condotti in Italia, documentavano che già a distanza di 1 anno il 40% dei pazienti ipertesi aveva sospeso il trattamento dei farmaci anti-ipertensivi prescritti dal medico. La quota di pazienti che interrompeva il trattamento risultava però assai diversa a seconda del farmaco che era stato loro prescritto.

Nello studio dei medici italiani (3) facendo uguale ad 1 il rischio di interrompere il trattamento con diuretico, questo si riduceva a 0,70 con l'impiego dei beta-bloccanti, a 0,50 con quello degli ACE-inibitori, fino a raggiungere lo 0,44 con i bloccanti dei recettori della angiotensina II.

Risultati del tutto corrispondenti sono stati riportati in uno studio che considerava la popolazione degli ipertesi della Lombardia, in cui i diuretici, ed a seguire i beta-bloccanti, risultavano la classe di farmaci che usata inizialmente per la terapia della ipertensione era associata al grado più elevato di interruzione del trattamento (4).

Queste osservazioni documentavano inequivocabilmente che la valutazione del costo/beneficio di ciascun farmaco anti-ipertensivo deve essere riferita alla pratica clinica dove il risultato conseguibile con i singoli farmaci appare sostanzialmente diverso tanto da minimizzare fino ad annullare completamente la differenza del prezzo di acquisto.

Il mancato od insufficiente controllo degli elevati valori pressori per discontinuazione dei farmaci a più basso prezzo di acquisto come diuretici e beta-bloccanti, aumenta enormemente la probabilità dell'insorgenza di eventi cardiovascolari.

In uno studio recente (5) condotto su i dati registrati nel data base dei medici di medicina generale italiani su una popolazione di circa 19.000 pazienti con prima diagnosi di ipertensione arteriosa e seguiti per un periodo medio di quasi cinque anni, è stato correlato il grado di aderenza terapeutica con la comparsa di eventi cardiovascolari maggiori quali ictus ed infarto del miocardio. I pazienti venivano divisi in tre gruppi in base al livello di aderenza: elevato >80%, intermedio 40-79%, e basso <40%. Nei pazienti con un livello elevato di aderenza il rischio di sviluppare un primo evento cardiovascolare era del 38% inferiore a quello dei pazienti con bassa aderenza. I pazienti con aderenza intermedia presentavano un rischio di sviluppare un primo

evento vascolare non significativamente diverso da quelli a bassa aderenza. Le spese per il trattamento anti-ipertensivo e per l'assistenza conseguente all'insorgenza degli eventi cardiovascolari risultava nei pazienti con elevata aderenza terapeutica di poco inferiore alla metà di quella sostenuta per i pazienti con aderenza bassa o intermedia.

Il costo del mancato controllo della ipertensione arteriosa risulta di molto superiore a quello di una efficace terapia ridimensionando e nella maggior parte dei casi

Rischio di interruzione della terapia anti-ipertensiva iniziale verso diuretici

Farmaci	Rischio	IC 95%	P
Alfa-bloccanti	0,91	0,83 - 1,00	0,070
Beta-bloccanti	0,70	0,65 - 0,75	< 0,001
ACE-inibitori	0,50	0,47 - 0,54	< 0,001
Sartani	0,44	0,41 - 0,48	< 0,001

mod. da Mazzaglia et al. 2005

Tabella 1

rendendo trascurabile il peso della differenza del prezzo d'acquisto dei farmaci.

L'aderenza e la persistenza al trattamento anti-ipertensivo sono dunque i fattori determinanti per ridurre efficacemente la morbilità e la mortalità causate dall'ipertensione arteriosa e per il contenimento dei costi delle malattie cardiovascolari.

La scadenza del brevetto per diversi farmaci impiegati per la correzione dei fattori di rischio cardiovascolare e per il trattamento delle malattie che ne conseguono ha portato alla introduzione in commercio dei farmaci generici. Il prezzo di questi è decisamente inferiore a quelli originali e quindi rappresentano un mezzo per ridurre i costi. Necessariamente per i generici le formulazioni debbono avere caratteristiche corrispondenti a quelle commercializzate in condizioni di protezione brevettuale; a soddisfare tale pregiudiziale requisito debbono provvedere i responsabili della sanità che ne danno garanzia con la certificazione delle caratteristiche di ciascun generico. In merito a questo aspetto non dovrebbero sussistere problemi e nel caso si dovessero verificare non sarebbe difficile identificarli e risolverli.

Dove invece si possono verificare delle difficoltà è nell'aderenza alla prescrizione terapeutica. La stessa sostanza (es. Amlodipina, Simvastatina) viene commercializzata come generico in numerose e diverse confezioni che possono essere scelte a discrezione del farmacista. Tutto ciò complica la gestione della terapia al paziente: la complessità nella gestione quotidiana della assunzione della terapia è una causa riconosciuta di bassa aderenza alla terapia oltre che possibile fonte di errore per gli anziani (2). Una ridotta aderenza terapeutica come si è avvertito documentato è responsabile di un aumento dei costi sanitari e di conseguenza in grado di annullare il risparmio che sarebbe consentito dal generico. La gestione pratica del generico e del genericato va sicuramente rivista allo scopo di renderla praticamente fruibile ai pazienti. L'esperienza clinica quotidiana suggerisce un deciso impatto negativo di questi aspetti sull'aderenza e la persistenza dei pazienti che assumono farmaci generici. Studi rivolti a valutare questi aspetti sono tanto necessari quanto urgenti se non si vuole correre il rischio di mancare l'obiettivo di curare al meglio più persone perché non si realizzano i risparmi attesi.

Infine, sempre nell'ambito del trattamento delle malattie, con l'intendimento di contenere i costi si è ristretta l'indicazione al trattamento ai pazienti con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. La giustificazione scientifica addotta è che per questo tipo di pazienti esiste la inconfutabile dimostrazione che già nel breve termine, quello esplorato dagli studi clinici controllati protratti per periodi di 4-5 anni, il rapporto costo/beneficio è decisamente positivo. Nella realtà questo tipo di pazienti dove è già presente un danno d'organo, ottengono con una efficace terapia una significativa riduzione del rischio cardiovascolare che per altro rimane quasi sempre elevato. Questo significa che il controllo del singolo fattore di rischio (ipertensione, dislipidemia, etc.), diventa più complesso e difficile da conseguire e mantenere, con un aumento dei costi ed un modesto effetto su mortalità e morbilità (6). Il controllo del/i fattore/i di rischio deve essere conseguito il più precocemente possibile per evitare l'instaurarsi del danno vascolare, prevenire o comunque ritardare l'insorgenza del primo evento cardiovascolare. Lo scopo è quello di avvicinare l'insorgenza dell'evento al termine della vita. "Comprimere" la data di comparsa dell'evento cardiovascolare con la morte è il modo più efficace per garantire non soltanto una buona qualità (intesa come anni di vita liberi da eventi cardiovascolari) all'allungamento della vita media, ma altresì di conseguire un enorme risparmio economico.

Bibliografia

1. Ambrosioni E, Immordino, Borghi C. Pharmacoeconomic considerations on the treatment of hypertension. *Arch Med Sci* 2008; 4: 4-6.
2. Redon J, Brunner HR, Ferri C et al. Practical solutions to the challenges of uncontrolled hypertension: a white paper. *J Hypertension* 26 (Suppl. 4): S1-S14, 2008.
3. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy. *J Hypertens* 2005; 23, 2093-100.
4. Corrao A, Zamboni A, Parodi A et al. Discontinuation of and changes in drug therapy, for hypertension among newly-treated patients: a population based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819-24.
5. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-1605.
6. Banegas JR, Lopez-Garcia EL, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe. The EURIKA study. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2143-2152.

Gotta e dintorni: esiste un ruolo aggiuntivo per l'uricemia come fattore di rischio cardiovascolare?

Claudio Ferri, Livia Ferri*

Università dell'Aquila - Dipartimento di Medicina Interna e Sanità Pubblica

Ospedale San Salvatore - Divisione di Medicina Interna Universitaria 1

* Università "Sapienza" - II Facoltà di Medicina

Laddove le modificazioni dello stile di vita non siano sufficienti, la prevenzione della comparsa di gotta e/o nefrolitiasi e delle loro recidive e/o del rischio cardio-nefro-metabolico è fondata sulla terapia medica con farmaci ipouricemizzanti

Introduzione

L'iperuricemia è un dimostrato fattore di rischio indipendente per ictus cerebrali (1), infarto del miocardio (2), vasculopatia periferica (3), danno renale sia precoce (4) che conclamato (5,6), diabete mellito di tipo 2 (7), ipertensione arteriosa (8), fibrillazione atriale (9), e - infine - scompenso cardiaco (10). Di molte tra queste condizioni, d'altra parte, l'iperuricemia finisce per aggravare la prognosi anche quando l'elevazione dell'acido urico circolante sia stata solo successiva e/o secondaria alla comparsa di queste patologie (11).

Ciò stante, l'iperuricemia con deposito di urato ed, apparentemente in minor misura - ma pur sempre in modo clinicamente significativo - senza tale deposito, manifesta una evidente similitudine con le altre componenti la sindrome metabolica. Più che una patologia reumatica, quindi, l'iperuricemia va odiernamente considerata come una patologia internistica di tipo cardiometabolico. Questo assume ulteriore interesse clinico se si considera la crescente rilevanza epidemiologica dell'iperuricemia con deposito di urato. La comparazione dei dati derivanti dal National Health and Nutrition Survey (NHANES) del 2007-2008 e del 1988-1994, infatti, ha mostrato per il 2007-2008 una prevalenza di gotta pari al 3.9% (5.9%, = 6.1 milioni uomini; 2.0%, = 2.2 milioni, donne) ed un livello medio di uricemia

pari a 6.14 mg/dL negli uomini ed a 4.87 mg/dL nelle donne (prevalenza di iperuricemia = 21.2% e 21.6%, rispettivamente). Rispetto al 1988-1994, l'incremento nella prevalenza di gotta è stato pari all'1.2%, quello dell'uricemia media di 0.15 mg/dL e, infine, quello dell'iperuricemia del 3.2%. Ciò - in completo accordo con quanto sopra esposto a proposito dell'iperuricemia come fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari, ma a questi stessi fattori strettamente embricata per fisiopatologia e conseguenze - tendeva ad attenuarsi dopo aggiustamento per indice di massa corporea e/o ipertensione arteriosa (12). Come le altre componenti la sindrome metabolica, ne consegue, anche la prevalenza dell'iperuricemia è in tanto atteso quanto costante incremento nella popolazione occidentale. Sempre in assonanza con le componenti la suddetta sindrome, infatti, quando si assiste all'incremento nella prevalenza di uno e ben difficile che non si assista anche all'incremento nella prevalenza degli altri. Nel caso dell'iperuricemia, ciò assume una doppia, preoccupante valenza: da un lato, infatti, il suo aumento progressivo in termini di prevalenza contribuisce ad elevare ulteriormente il rischio car-

Più che una patologia reumatica, quindi, l'iperuricemia va odiernamente considerata come una patologia internistica di tipo cardiometabolico.

La comparazione dei dati derivanti dal National Health and Nutrition Survey (NHANES) del 2007-2008 e del 1988-1994, infatti, ha mostrato per il 2007-2008 una prevalenza di gotta pari al 3.9% ed un livello medio di uricemia pari a 6.14 mg/dL negli uomini ed a 4.87 mg/dL nelle donne

diovascolare manifestato dalla popolazione occidentale. Dall'altro, invece, essendo l'elevazione del livello circolante di acido urico ed il deposito di cristalli di urato monosodico direttamente responsabili di patologie articolari e/o renali, il progressivo incremento nella prevalenza dell'iperuricemia finisce per influenzare negativamente anche quello di patologie invalidanti, con implicazioni sociali ed economiche tanto assolutamente evidenti quanto fortemente allarmanti.

Gotta e dintorni: il rischio cardiovascolare connesso all'iperuricemia con e senza deposito di urato

Come abbiamo anticipato, una discreta quantità di dati suggerisce la presenza di una *strettissima relazione tra iperuricemia con e senza deposito di urato e sindrome metabolica*. In accordo con ciò, la presenza di livelli di uricemia anche solo lievemente elevati è stata in grado di predire lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 in 758 pazienti ipertesi non trattati seguiti per 11 anni (7) (hazard ratio = 3.65, intervallo di confidenza al 95%, 1.99-6.69, $p < 0.0001$). Anche dopo aggiustamento per una serie di elementi confondenti, quali la sindrome metabolica; la presenza di lieve iperuricemia era in grado di predire lo sviluppo di diabete mellito di tipo 2 in modo significativo (hazard ratio = 2.78, intervallo di confidenza al 95%, 1.35-5.70, $p = 0.0054$). Ciò supporta fortemente il ruolo dell'iperuricemia come elemento sia fondante, sia causale nel contesto della sindrome metabolica. In linea con questo assunto, una recente review e meta-analisi (8) ha identificato 18 studi prospettici di coorte, per un totale di 55.607 partecipanti. La presenza di iperuricemia è risultata essere combinata ad un incremento significativo del rischio di manifestare ipertensione non presente all'inizio del follow up (rapporto di rischio aggiustato = 1.41, intervallo di confidenza al 95%, 1.23-1.58). Per ogni singolo mg/dL di incremento nell'uricemia, in dettaglio, lo stesso rischio - aggiustato per diversi elementi confondenti - risultava esse-

Livelli anche solo moderatamente elevati di acido urico sono risultati combinati ad un incrementato rischio di manifestare coronaropatia ed infarto miocardico nella popolazione di Framingham.

Tra le tante novità che sembrano legare sempre più prepotentemente metabolismo dell'acido urico e rischio cardiovascolare, vi è anche quella - ormai consolidata - che vuole indicare in *valori nettamente al di sotto di 6 mg/dL* quelli meno a rischio non solo di manifestare episodi gottosi, bensì anche di veder incrementare il rischio cardiovascolare.

re pari ad 1.13 (intervallo di confidenza al 95%, 1.06-1.20). L'effetto risultava più evidente nelle fasce di popolazione più giovani ($p = 0.02$) e, sia pure in modo soltanto prossimo alla significatività, nelle donne ($p = 0.059$). Tutto questo supporta ulteriormente, in modo complessivamente estremamente robusto, l'ipotesi che *l'acido urico agisca senz'altro come determinante di malattia articolare acuta e cronica, ma in modo più subdolo anche come elemento causale nel contesto dell'insorgenza di diverse, cruciali componenti della sindrome metabolica*.

In sintonia con quanto sin qui esposto, livelli anche solo moderatamente elevati di acido urico sono risultati combinati ad un incrementato rischio di manifestare coronaropatia ed infarto miocardico nella popolazione di Framingham (13). Di consistente rilievo clinico, il livello medio di uricemia era pari a 5.0 mg/dL negli uomini e 3.9 mg/dL nelle donne, incrementando nel tempo, ma sempre nell'ambito di valori medi ben al di sotto di 6 mg/dL, fino a 5.7 mg/dL e 4.7 mg/dL, rispettivamente (13). Pertanto, tra le tante novità che sembrano legare sempre più prepotentemente metabolismo dell'acido urico e rischio cardiovascolare, vi è anche quella - ormai consolidata - che vuole indicare in *valori nettamente al di sotto di 6 mg/dL* quelli meno a rischio non solo di manifestare episodi gottosi (14), bensì anche di veder incrementare il rischio cardiovascolare. In accordo con ciò, le Linee Guida per il trattamento della gotta raccomandano di mantenere sempre l'uricemia ben al di sotto di tali valori (15).

Il legame tra eventi cardiovascolari ed uricemia anche solo moderatamente elevata, d'altra parte, è confermato anche in prevenzione secondaria. Nel Preventive Cardiology Information System (PreCIS) Database Cohort Study (16), infatti, è stato osservato come i livelli sierici di acido urico risultassero maggiori nei pazienti con pregressa diagnosi di coronaropatia rispetto al resto dei pazienti studiati (6.3 ± 1.7 mg/dL versus 5.9 ± 1.6 mg/dL; $p < 0.001$). A supportare in modo ancor più forte il rischio correlato al livello di uricemia, quest'ultima era significativamente maggiore nei soggetti deceduti rispetto a quelli sopravvissuti durante lo studio (7.1 ± 2.1 mg/dL versus 6.0 ± 1.6 mg/dL; $p < 0.001$), con un incremento del rischio di mortalità per tutte le cause pari al 39% per ogni singolo mg/dL di acido urico sierico (intervallo di confidenza al 95%, 1.28-1.50; $p < 0.001$). Lo studio PreCIS, pertanto, supporta fortemente l'inclusione dei valori di uricemia - sia basali che monitorati nel tempo - tra i fattori utili per la valutazione del rischio cardiovascolare globale.

In tale contesto, di estremo interesse clinico è rilevare il ruolo del deposito cronico di urato, nell'ambito dell'iperuricemia come tale, nel *determinare e/o incrementare ulteriormente il rischio cardiovascolare*. Sempre dallo studio di

Framingham appare evidente come i pazienti con iperuricemia cronica e gotta, cioè deposito di urato a livello articolare, siano due volte più a rischio di sviluppare malattia coronarica rispetto ai pazienti senza gotta (17). Nell'Health Professionals Follow-up Study, i pazienti con una storia di iperuricemia cronica e deposito di urato avevano un rischio di mortalità per malattie cardiovascolari significativamente più elevato rispetto ai pazienti con storia di malattia cardiaca coronarica (18). Infine, i pazienti con iperuricemia cronica e deposito di urato, nel già citato NHANES III, avevano una probabilità maggiore di sviluppare sindrome metabolica rispetto ai non gottosi (19).

In altri due studi clinici è stato dimostrato un aumento significativo del rischio di infarto miocardico in pazienti con *iperuricemia cronica e deposito di urato*, ma non con iperuricemia senza deposito di urato. Ciò anche dopo aver aggiustato per funzionalità renale, sindrome metabolica, uso dei diuretici ed altri fattori tradizionali di rischio cardiovascolare (20,21). In particolare, infatti, nel follow up di ben 17 anni condotto in 9.105 uomini (età 41-63 anni), tutti con un rischio superiore alla media, reclutati nel Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT), non deceduti durante i 6 anni dello studio e senza evidenza clinica oppure elettrocardiografica di malattia coronarica nello stesso periodo, i tassi non aggiustati di mortalità per malattia cardiovascolare erano pari a 10.3 per 1000 persone anno tra i gottosi ed 8.0 per 1000 persone anno tra i non gottosi, con un incremento pari a circa il 30% tra i primi rispetto ai secondi. Per converso, l'associazione tra *iperuricemia come tale e malattia cardiovascolare era meno robusta* ed addirittura assente quando l'iperuricemia era considerata da sola. Erano i pazienti iperuricemici con deposito di urato, pertanto, quelli caratterizzati dal più marcato incremento del rischio cardiovascolare. Ciò indica quindi, nuovamente, come il deposito di urato sia cruciale nella patogenesi di diverse forme di danno d'organo (21).

In accordo completo con ciò, in una valutazione dello stesso studio MRFIT (3) è stato analizzato il ruolo dell'iperuricemia come predittore indipendente di vasculopatia periferica. Come nello studio sopra riportato, un livello di uricemia appena moderatamente elevato (>7.0 mg/dL) si comportava da predittore indipendente per lo sviluppo di arteriopatia periferica, con un odds ratio = 1.23 (intervallo di confidenza al 95%, 0.98-1.54), non significativo. Per converso, *la presenza anamnestica di deposito di urato era combinata ad un odds ratio significativo per lo sviluppo di arteriopatia periferica* (pari ad 1.33, intervallo di confidenza al 95%, 1.07-1.66). Pertanto, sempre nello studio MRFIT anche l'arteriopatia degli arti inferiori presentava tra i suoi fattori di rischio indipendenti l'iperuricemia, ma solo in presenza di deposito di

Dallo studio di Framingham appare evidente come i pazienti con iperuricemia cronica e gotta, cioè deposito di urato a livello articolare, siano due volte più a rischio di sviluppare malattia coronarica rispetto ai pazienti senza gotta.

Nello studio MRFIT anche l'arteriopatia degli arti inferiori presentava tra i suoi fattori di rischio indipendenti l'iperuricemia, ma solo in presenza di deposito di urato.

urato. Un analogo legame, d'altra parte, è stato descritto per la mortalità totale e da cause cardiovascolari in uno studio taiwanese, in cui sono stati analizzati dal 2000 al 2006 i dati relativi a 61.527 individui, di cui 1.383 deceduti durante l'osservazione (198 per cause cardiovascolari) (22). I tassi di mortalità risultavano pari a 4.50, 5.61 e 10.46 per 1000 persone anno nei soggetti con normouricemia, iperuricemia, o gotta, rispettivamente. L'hazard ratio per mortalità da ogni causa era, rispetto ai normouricemici, pari ad 1.46 (intervallo di confidenza al 95%, 1.12-1.91) per i gottosi e ad 1.07 (intervallo di confidenza al 95%, 0.94-1.22) per gli iperuricemici. Questo anche dopo aggiustamento per età, genere, componenti della sindrome metabolica e proteinuria (Tabella 1). L'hazard ratio per mortalità cardiovascolare, sempre in paragone ai normouricemici, era 1.97 (intervallo di confidenza al 95%, 1.08-3.59) per i gottosi ed 1.08 (intervallo di confidenza al 95%, 0.78-1.51) per gli iperuricemici.

In aggiunta agli eventi cardiovascolari, diversi studi indicano anche come l'iperuricemia sia un fattore di rischio indipendente per albuminuria (4) e/o danno renale conclamato (5,6,23). Tale legame è apparso evidente, in particolare, in 21.475 soggetti sani, seguiti per 7 anni anche al fine di stabilire le relazioni tra uricemia e sviluppo nel tempo di un filtrato glomerulare stimato < 60 ml/min/1.73 m² (23). Di notevole interesse per il clinico pratico, tale studio collocava ad un livello di uricemia compreso tra 6-7 mg/dL per le donne e 7-8 mg/dL per gli uomini quelli in cui il rischio di manifestare insufficienza renale cronica diviene lineare. Pertanto, la valutazione di questa ampia casistica, pur non indicando dati specifici relativi alla gotta, consente di rilevare come *l'iperuricemia sia lesiva - anche per il rene - fin da livelli eguali oppure appena superiori a 6 mg/dL*.

In considerazione di quanto sopra, è evidente come l'iperuricemia vada ascritta in pieno tra i *determinanti fondanti del rischio cardiovascolare complessivo*. In accordo con ciò, in uno studio condotto in adolescenti (11-17 anni) ipertesi di grado 1 ed iperuricemici (> 6 mg/dL) la riduzione dell'uricemia ha indotto - in assenza di altri provvedimenti terapeutici

Hazard ratio (HR) ed intervallo di confidenza (IC) al 95% per mortalità per tutte le cause suddivisa per normouricemia, iperuricemia, ed iperuricemia + gotta

	Normouricemia * N = 48.021	Iperuricemia N = 12.195		Iperuricemia + Gotta N = 1.311	
		HR (IC al 95%)	p	HR (IC al 95%)	p
Modello 1	1.0	1.25 (1.10,1.41)	< 0.001	2.33 (1.80,3.01)	< 0.001
Modello 2	1.0	1.14 (1.01,1.29)	= 0.036	1.64 (1.26,2.13)	< 0.001
Modello 3	1.0	1.11 (0.98,1.26)	= 0.114	1.55 (1.18,2.02)	= 0.001
Modello 4	1.0	1.07 (0.94,1.22)	= 0.283	1.46 (1.12,1.91)	= 0.005

* riferimento

Modello 1, non aggiustato

Modello 2, aggiustato per età e genere

Modello 3, aggiustato per età, genere e componenti della sindrome metabolica

Modello 4, aggiustato per età, genere, componenti della sindrome metabolica e proteinuria

I dati del Taiwanese National Death Registry (follow up a 6 anni di 61.527 soggetti, 34126 uomini, 27401 donne) indicano come il legame tra iperuricemia + gotta e mortalità per tutte le cause persista in modo significativo anche dopo aggiustamento statistico

Mod. da Kuo CF et al. *Rheumatology* 2010, 49:141-146

Tabella 1

- la significativa riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica (24). Similmente, in 405 pazienti con scompenso cardiaco in classe III-IV della New York Heart Association la riduzione dell'uricemia - almeno nei 108 casi con uricemia basale >9.5 mg/dl - esitava in un significativo (p=0.02) miglioramento prognostico versus placebo (riduzione di un outcome composito primario fondato su qualità di vita, morbilità e mortalità per scompenso cardiaco) (25). Pur con la limitazione evidente legata alla disponibilità di due soli studi, pertanto, è palese come le suggestioni a favore del ruolo positivo della riduzione dell'uricemia nel contesto della riduzione del rischio cardiovascolare globale siano assai verosimili. Ciò, appare evidente, è perfettamente assonante con quanto riscontrato sino ad ora - in modo certo assai più marcato, sia in termini numerici che qualitativi - per tutti i fattori di rischio cardiovascolare maggiore.

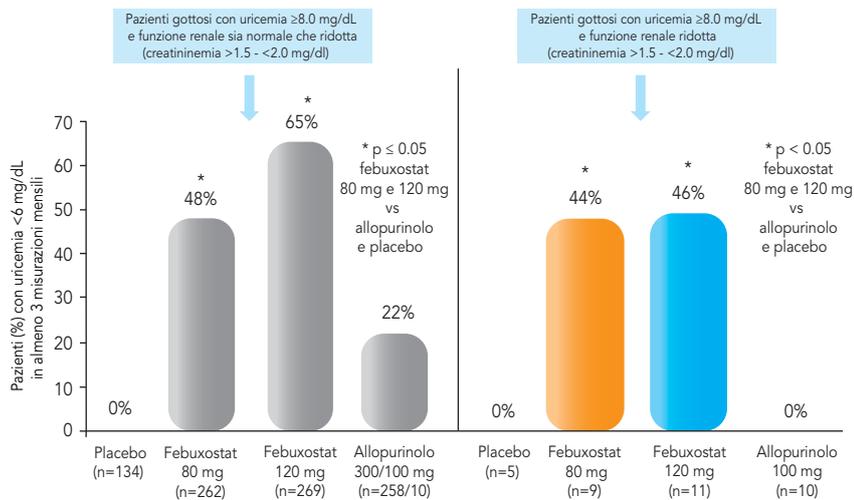
Iperuricemia con deposito di urato: cosa fare?

Il deposito di urato conseguente ad iperuricemia - anche lieve - è una patologia primitivamente reumatologica, ma per se influenza anche la funzione renale - inducendo la formazione di calcoli e favorendo il progressivo declino del fil-

trato glomerulare - ed è parte integrante della sindrome metabolica. Nel contesto di questa sindrome, l'iperuricemia rappresenta un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo di malattia coronarica, ictus cerebri ed arteriopatia periferica. Per questi motivi, ma anche per le mutate condizioni dello stile di vita e le diverse possibilità terapeutiche - che hanno portato da un lato all'incremento della sua prevalenza, dall'altro ad una certa minore intensità e ad una consistente riduzione nella tendenza alla cronicizzazione invalidante - *il deposito di urato è sempre più comunemente diagnosticato e gestito dal medico di medicina generale o, in ambito specialistico, dall'internista e/o dal geriatra.*

In considerazione di quanto sopra, grandi sono le speranze nate intorno a *febuxostat*, un inibitore non purino-simile ed estremamente selettivo della xantina ossidasi, a differenza in entrambi i casi del meno efficace e meno selettivo allopurinolo. Il *febuxostat*, d'altra parte, ha non solo il vantaggio di essere molto più potente di allopurinolo, bensì anche quello di essere efficace e di non dover essere aggiustato posologicamente nel paziente con insufficienza renale e/o epatica. In accordo con ciò, nel *Febuxostat Allopurinol Controlled Trial (FACT) Study* (26) 762 pazienti gottosi con uricemia >8.0

Iperuricemia e deposito di urato: Febuxostat in comparazione ad Allopurinolo in pazienti con iperuricemia e gotta - APEX study



Nello studio APEX il febuxostat è risultato più efficace dell'allopurinolo in pazienti gottosi ed iperuricemici per quanto attiene l'endpoint primario (raggiungimento di un'uricemia < 6 mg/dL in almeno 3 misurazioni mensili). Questo sia nella popolazione generale (a sinistra) che in quella con ridotta funzione renale (a destra)

Mod. da Schumacher HR Jr et al. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8

Figura 1

mg/dL (480 micromol/L) sono stati randomizzati a ricevere febuxostat (80 mg oppure 120 mg) oppure allopurinolo (300 mg) una volta al dì, in entrambi i casi, per 52 settimane. L'endpoint primario è stato pre-definito nel raggiungimento di una uricemia < 6.0 mg/dL (360 micromol/L) in almeno 3 misurazioni mensili. L'endpoint secondario è stato pre-definito come riduzione dell'incidenza di attacchi gottosi e dell'area interessata da tofi. L'endpoint primario è stato raggiunto nel 53% dei pazienti trattati con febuxostat 80 mg al dì, nel 62% di quelli trattati con febuxostat 120 mg al dì e nel 21% dei pazienti randomizzati a ricevere allopurinolo 300 mg al dì ($p < 0.001$ per entrambi le dosi di febuxostat versus allopurinolo). La riduzione (mediana) dell'area interessata da tofi risultava essere dell'83% per febuxostat 80 mg, dell'66% per febuxostat 120 mg e del 50% per allopurinolo 300 mg ($p = 0.08$ per febuxostat 80 mg versus allopurinolo). Pur non significativo, anche questo dato contribuiva, pertanto, ad indicare la maggiore potenza di febuxostat rispetto ad allopurinolo nel paziente iperuricemico e gottoso. Di ancor maggiore interesse rispetto allo studio FACT, nel Febuxostat, Allopurinol and Placebo-Controlled (APEX) Study (27) 1.072 pazienti iperuricemici (>8.0 mg/dL) e gottosi con creatinine-

mia normale oppure elevata (da >1.5 a <2.0 mg/dL) sono stati randomizzati al trattamento con febuxostat (80 mg, 120 mg, oppure 240 mg una volta al dì), allopurinolo (300 oppure 100 mg, in base alla funzione renale, sempre una volta al dì), oppure placebo per 28 settimane. Una percentuale significativamente ($p < 0.05$) più elevata di pazienti raggiungeva l'endpoint primario (uricemia < 6 mg/dL in almeno tre misurazioni mensili) nei bracci in trattamento con febuxostat (80 mg = 48%; 120 mg = 65%; 240 mg = 69%) rispetto ad allopurinolo (22%) e placebo (0%) (Figura 1, a sinistra). Lo stesso dato era rilevabile, ed anzi assai più evidente, nei pazienti con ridotta funzione renale (Figura 1, a destra) (febuxostat 80 mg: 4/9 pazienti = 44%, 120 mg: 5/11 pazienti = 45%, 240 mg: 3/5 pazienti = 60%, allopurinolo: 0/10 pazienti = 0%, $p < 0.05$). Per quanto attiene il paziente anziano, una valutazione *post hoc* (28) dello studio Efficacy and Safety of Oral Febuxostat in Subjects With Gout (CONFIRMS) (29) ha mostrato un'identica efficacia e sicurezza comparando pazienti gottosi di età ≥ 65 anni ($n = 374$) a pazienti gottosi più giovani ($n = 1.894$).

I risultati degli studi precedenti, d'altra parte, sono stati confermati anche nel lungo periodo dal Febuxostat Open-label Clinical trial of Urate-lowering efficacy and Safety (FOCUS) (30). In questo studio aperto, nel dettaglio, il febuxostat 80 mg al dì, sia riducibili a 40 mg al dì che incrementabili a 120 mg al dì ($n = 8$, febuxostat 40 mg; $n = 79$, febuxostat 80 mg; $n = 29$, febuxostat 120 mg) ha indotto, nei 116 soggetti valutati, la riduzione dell'uricemia fino a valori < 6 mg/dL nel 93% dei soggetti (54/58 pazienti). Tale marcata riduzione dell'uricemia era combinata alla scomparsa progressiva degli attacchi gottosi. In 18/26 pazienti con gotta tofacea si assisteva alla scomparsa dei depositi cutanei.

Sommario e conclusioni

Nel paziente iperuricemico, soprattutto in presenza di deposito di urato, è necessario modificare opportunamente lo stile di vita.

Laddove le modificazioni dello stile di vita non siano sufficienti, la prevenzione della comparsa di gotta e/o nefrolitiasi e delle loro recidive e/o del rischio cardio-nefro-metabolico è fondata sulla terapia medica con farmaci ipouricemizzanti. Tra questi, oggi finalmente disponiamo di un nuovo

Il febuxostat ha non solo il vantaggio di essere molto più potente di allopurinolo, bensì anche quello di essere efficace e di non dover essere aggiustato posologicamente nel paziente con insufficienza renale e/o epatica.

farmaco, il febuxostat, potente e selettivo inibitore non purino-simile della xantina ossidasi. Fino ad ora, diversi studi clinici controllati hanno dimostrato come febuxostat sia più potente ed egualmente tollerato di allopurinolo nel paziente iperuricemico con deposito di urato, in generale, ed in quello con ridotta funzione renale, in particolare.

Il futuro, pertanto, è ormai ineludibilmente chiamato a dimostrare - mediante opportuni trial e dati epidemiologici - se la riduzione dell'uricemia, indotta dalle modificazioni dello stile di vita e/o dalla terapia medica, possa intervenire protettivamente anche nel contesto della prevenzione "cardio-nefro-metabolica".

Bibliografia

1. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, Choi HK, Heitjan DF, Albert DA. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2009;61(7):885-92.
2. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort. *Int J Cardiol.* 2011 Aug 19.
3. Baker JF, Schumacher HR, Krishnan E. Serum uric acid level and risk for peripheral arterial disease: analysis of data from the multiple risk factor intervention trial. *Angiology.* 2007;58(4):450-7.
4. Zoppini G, Targher G, Chonchol M, Ortalda V, Abaterusso C, Pichiri I, Negri C, Bonora E. Serum uric acid levels and incident chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function. *Diabetes Care.* 2012;35(1):99-104.
5. Johnson ES, Smith DH, Thorp ML, Yang X, Juhaeri J. Predicting the risk of end-stage renal disease in the population-based setting: a retrospective case-control study. *BMC Nephrol.* 2011;12:17.
6. Tomita M, Mizuno S, Yamanaka H, Hosoda Y, Sakuma K, Matuoka Y, Odaka M, Yamaguchi M, Yosida H, Morisawa H, Murayama T. Does hyperuricemia affect mortality? A prospective cohort study of Japanese male workers. *J Epidemiol.* 2000;10(6):403-9.
7. Viazi F, Leoncini G, Vercelli M, Deferrari G, Pontremoli R. Serum uric acid levels predict new-onset type 2 diabetes in hospitalized patients with primary hypertension: the MAGIC study. *Diabetes Care.* 2011; 34:126-128.
8. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102-10
9. Tamariz L, Agarwal S, Soliman EZ, Chamberlain AM, Prineas R, Folsom AR, Ambrose M, Alonso A. Association of serum uric acid with incident atrial fibrillation (from the Atherosclerosis Risk in Communities [ARIC] study). *Am J Cardiol.* 2011;108(9):1272-6.
10. Krishnan E. Hyperuricemia and incident heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(6):556-62.
11. Ferri C, Grassi D, Ferri L. Hyperuricemia and cardiovascular risk. *Curr Pharm Des*, submitted.
12. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011;63(10):3136-41.
13. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J III, Castelli WP.

Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11-8.

14. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum.* 2004;51(3):321-5.

15. Zhang W, Doherty M, Bardin T, Pascual E, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Görska I; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.

16. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008; 58(2):623-30.

17. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham study. *J Clin Epidemiol* 1988;41:237-42.

18. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation* 2007;116: 894-900

19. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum* 2007;57:109-15.

20. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum.* 2006; 54:2688-2696.

21. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al.: Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008; 168:1104-1110.

22. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, Lin CM, Chen HW, Yu KH. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology.* 2010;49(1):141-6.

23. Obermayr RP, Temml C, Gutjahr C, Knechtelsdorfer M, Oberbauer R, Klausner-Braun R. Elevated Uric Acid Increases the Risk for Kidney Disease *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19(12): 2407-2413. 24) %5Feig DI, %5Soletsky B, %5Johnson RJ. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300(8):924-32.

25. Hare JM, Mangal B, Brown J, Fisher C Jr, Freudenberger R, Colucci WS, Mann DL, Liu P, Givertz MM, Schwarz RP; OPT-CHF Investigators. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. Results of the OPT-CHF study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(24):2301-9.

26. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med.* 2005;353(23):2450-61.

27. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL, Macdonald PA, Hunt B, Streit J, Lademacher C, Joseph-Ridge N. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum.* 2008;59(11):1540-8.

28. Becker MA, Macdonald PA, Hunt B, Gunawardhana L. Treating hyperuricemia of gout: safety and efficacy of febuxostat and allopurinol in older versus younger subjects. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2011;30(12):1011-7.

29. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, Wells AF, MacDonald P, Lloyd E, Lademacher C. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):R63.

30. Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology.* 2009;48(2):188-94.

La variabilità della PA: nuove evidenze oltre il target pressorio

Maria Lorenza Muiesan
Clinica Medica, Università di Brescia

Qualsiasi metodo sia utilizzato per valutare la variabilità della pressione arteriosa, essa rappresenta un importante fattore che determina una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare, indipendente dai valori medi di pressione arteriosa, sebbene manchi la dimostrazione che una riduzione della variabilità possa determinare un miglioramento della prognosi....

E' universalmente riconosciuto che elevati valori di pressione arteriosa (PA) possano essere dannosi per il sistema cardiovascolare; così come esiste una relazione diretta tra valori pressori e rischio di eventi cardiovascolari, è vero che l'entità del beneficio della terapia antiipertensiva è direttamente proporzionale alla riduzione dei valori pressori.

A fronte di ciò è noto che la PA è un parametro dinamico, che varia ad ogni battito cardiaco e in risposta a esercizio fisico, emozioni, modificazioni del respiro, rappresentando quindi una caratteristica fisiologica. Le oscillazioni della PA a pressione possono variare intorno ai valori medi più o meno ampiamente non solo in periodi brevi (nell'ambito di una visita clinica, o nell'arco di una giornata) ma anche a medio e lungo termine, ovvero da un giorno all'altro o da una visita all'altra nel corso degli anni. Questo fenomeno è spesso motivo di preoccupazione per i medici e per i pazienti stessi consapevoli del possibile effetto dannoso sul cuore e sui vasi provocato dalle fluttuazioni pressorie nella vita di tutti i giorni; ciò nonostante, nella pratica clinica anche ampie variazioni della pressione arteriosa sono spesso sottovalutate.

Già alla fine degli anni 80, utilizzando la misurazione della pressione intra-arteriosa delle 24 ore era stato rilevato come nei pazienti con ipertensione arteriosa tali oscillazioni fossero più marcate (1) e che negli ipertesi una aumentata variabilità pressoria fosse associata ad una maggiore prevalenza di danno d'organo (cuore, cervello, rene o occhio) (2) ma potesse anche influenzare lo sviluppo di ipertrofia cardiaca nell'arco del tempo (3).

La metodica di registrazione intra-arteriosa della PA è quella che consente di ottenere le informazioni più complete sulla variabilità pressoria e della frequenza cardiaca, ma per la sua natura invasiva, non trova applicazione nella pratica clinica; il monitoraggio ambulatorio delle 24 ore non invasivo può for-

nire una serie di parametri utili a valutare la variabilità a breve termine, posto che l'intervallo tra le diverse misurazioni non superi i 15 minuti, con un numero di misurazioni elevato. La variabilità pressoria a breve termine è risultata associata a maggiore prevalenza di danno d'organo cardiaco (4), microvascolare (4,5) e carotideo (6,7). In tutti questi studi, a parità di valori pressori medi delle 24 ore, i soggetti con più ampia variabilità (indicata da una più elevata deviazione standard della PA), mostravano un più marcato danno d'organo. Inoltre una serie di studi che hanno esaminato pazienti ipertesi, già in terapia e non trattati, soggetti anziani, soggetti con insufficienza renale cronica terminale, con pregresso ictus, con diabete mellito di tipo 2 hanno messo in evidenza che la variabilità della pressione arteriosa nelle 24 ore si associava ad un maggiore rischio di mortalità per tutte le cause, o di eventi cardiovascolari mortali e non (8) (figura 1). Dati dallo studio Osahama e dallo studio Pamela indicano che una ampia variabilità pressoria a breve termine si associa ad una maggiore mortalità anche nella popolazione generale (8).

Se il monitoraggio delle 24 ore offre la possibilità di valutare le oscillazioni circadiane della pressione arteriosa, l'automisurazione domiciliare della PA potrebbe offrire informazioni sulla variabilità pressoria a medio termine, da giorno a giorno, mediante la determinazione della deviazione standard dei valori pressori

La variabilità pressoria a breve termine è risultata associata a maggiore prevalenza di danno d'organo cardiaco, microvascolare e carotideo.

Dati dallo studio Osahama e dallo studio Pamela indicano che una ampia variabilità pressoria a breve termine si associa ad una maggiore mortalità anche nella popolazione generale.

Eventi cardiovascolari mortali e non mortali in pazienti con un variabilità della pressione arteriosa aumentata (> 15 mmHg) o normale (≤ 15 mmHg)

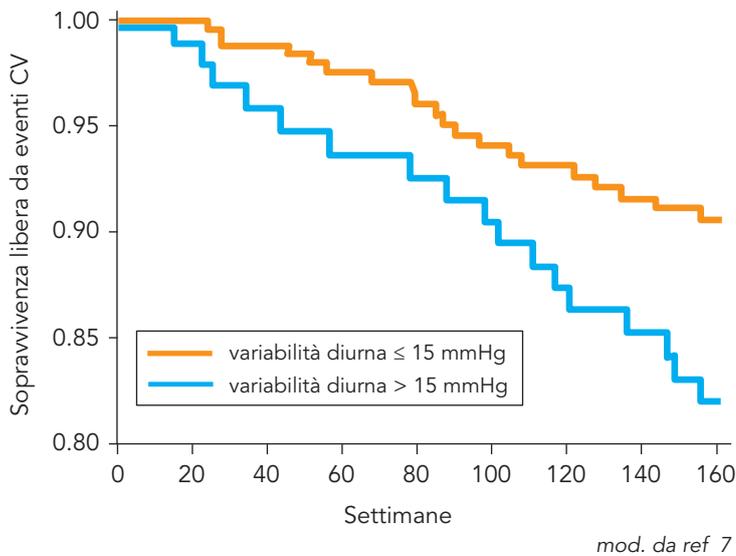


Figura 1

o del valore pressorio massimo misurati in diversi giorni. L'età, il sesso femminile, l'entità dei valori medi di pressione sistolica e di frequenza cardiaca misurati a domicilio, l'uso di farmaci antiipertensivi, un più basso indice di massa corporea e l'uso eccessivo di alcol sono risultati i principali fattori associati ad una maggiore deviazione variabilità della PA. Inoltre le modificazioni da giorno a giorno dei valori di PA sistolica e diastolica (deviazione standard) ottenuti con l'automisurazione domiciliare sembrano avere un ruolo nella stratificazione prognostica in aggiunta al valore medio della PA, come suggerito dallo studio FinnHome (9). La proposta di utilizzare i valori di pressione arteriosa massima (ovvero il valore più elevato sulla media di tre misure domiciliari ripetute al mattino e alla sera, calcolato per ciascun giorno per 14 giorni consecutivi) si basa sulla evidenza che tale valore correla significativamente, ed in modo più stretto ed indipendentemente dal valore medio di pressione arteriosa misurata nelle stesse circostanze, con la gravità del danno d'organo (massa ventricolare sinistra, spessore miointimale carotideo e escrezione urinaria di albumina) (10). Per quanto riguarda la pressione clinica, la deviazione standard

L'automisurazione domiciliare della PA potrebbe offrire informazioni sulla variabilità pressoria a medio termine, da giorno a giorno, mediante la determinazione della deviazione standard dei valori pressori o del valore pressorio massimo misurati in diversi giorni.

della pressione diastolica e ed il valore massimo tra tutti i valori di pressione sistolica e diastolica misurati nei primi 3 giorni di ricovero in pazienti con ictus ischemico, erano entrambi strettamente correlati con il rischio di una trasformazione dell'ictus da ischemico ad emorragico. Più recentemente in una popolazione generale statunitense (quella del National Health And Nutrition Examination Survey) è stata analizzata la relazione tra i valori medi e la variabilità della PA (deviazione standard della media della 2° e 3° di 3 misurazioni consecutive ottenute in ciascuna di 3 visite ambulatoriali separate eseguite tra il 1988 e il 1994), dimostrando che una maggiore deviazione standard di pressione sistolica si associa ad un aumento della mortalità, anche tenendo conto di diversi altri fattori confondenti, tra cui la PA media (11).

Un certo risalto alla variabilità a lungo termine è stato dato da una serie di pubblicazioni che hanno sottolineato la pericolosità delle oscillazioni tra una visita medica e l'altra. L'analisi retrospettiva dello studio INVEST (INternational VErapamil Trandolapril Study) ha dimostrato il rischio di eventi cardiovascolari mortali e non mortali era inversamente associato alla percentuale di visite in cui la PA sistolica e diastolica risultavano < 140/90 mmHg, in pazienti con cardiopatia ischemica (12).

Nel 2010 Rothwell ha osservato che nello studio UK-TIA la deviazione standard dei valori pressori misurati nel corso di sette ripetute visite ambulatoriali (dall'osservazione basale a due anni) risultava un potente predittore di ictus in pazienti con un attacco ischemico transitorio (13). Inoltre nello studio ASCOT BPLA (Anglo Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Blood Pressure Lowering Arm) la variabilità da visita a visita della PA sistolica durante trattamento era strettamente associata alla comparsa di ictus, eventi coronarici e scompenso cardiaco, indipendentemente dal valore medio della PA (13). Nello studio ASCOT_BPLA è stato inoltre messo in evidenza un altro aspetto importante, relativo alla possibile influenza dei farmaci antiipertensivi sulla variabilità pressoria a lungo termine della PA; infatti la variabilità da visita a visita (pur con il limite che potesse dipendere da una scarsa aderenza dei pazienti alla terapia) era maggiore nei pazienti in terapia con betabloccante rispetto a quelli trattati con amlodipina. Una successiva meta-analisi di altri studi clinici randomizzati ha dimostrato che

Nella popolazione generale statunitense del National Health And Nutrition Examination Survey) è stata analizzata la relazione tra i valori medi e la variabilità della PA, dimostrando che una maggiore deviazione standard di pressione sistolica si associa ad un aumento della mortalità, anche tenendo conto di diversi altri fattori confondenti, tra cui la PA media.

Nello studio ASCOT_BPLA è infatti la variabilità da visita a visita era maggiore nei pazienti in terapia con beta-bloccante rispetto a quelli trattati con amlodipina.

I dati disponibili hanno dimostrato che maggiore è lo smoothness index e minore è la progressione del danno vascolare carotideo e maggiore è la riduzione della massa ventricolare sinistra.

la riduzione della variabilità pressoria osservata con la monoterapia con farmaci appartenenti alla classe dei calcio antagonisti o dei diuretici si mantiene anche quando tali farmaci sono usati in combinazione con altri farmaci antiipertensivi (13).

Per quanto riguarda la variabilità a breve termine, appare evidente che il trattamento dovrebbe ridurre in modo graduale e senza spiccate fluttuazioni i valori pressori nell'arco delle 24 ore che ciò potrebbe, tramite la riduzione del danno d'organo, ridurre il rischio di eventi cardiovascolari. Un indice proposto con l'intento di valutare la gradualità di riduzione dei valori pressori è lo smoothness index (14); i dati disponibili hanno dimostrato che maggiore è lo smoothness index e minore è la progressione del danno vascolare carotideo e maggiore è la riduzione della massa ventricolare sinistra. Non è ancora noto se lo smoothness index possa avere un ruolo prognostico, indipendente dalle modificazioni della pressione arteriosa media. La terapia antiipertensiva riduce significativamente la variabilità pressoria a breve termine, ma che tale riduzione perde significato quando si tiene conto della contemporanea riduzione del valore medio di PA. Più recentemente lo studio X-CELLENT ha utilizzato una misura più affidabile di variabilità (la "Weighted SD") che tiene conto degli intervalli tra una misurazione e la successiva e riduce l'effetto delle fluttuazioni notturne della PA, per valutare l'effetto della terapia con 3 diversi farmaci (indapamide, candesartan e amlodipina) rispetto al placebo in un numeroso gruppo di pazienti ipertesi. I risultati hanno evidenziato che a parità di efficacia antiipertensiva, la variabilità si riduceva solo durante terapia con il diuretico ed il calcio antagonista (15).

I meccanismi che possono spiegare il diverso effetto dei farmaci sulla variabilità sono molteplici, comprendono la contemporanea modificazione della variabilità della frequenza cardiaca, della sensibilità del riflesso barorecettoriale, e della distensibilità arteriosa e devono ancora essere meglio indagati.

In conclusione, qualsiasi metodo sia utilizzato per valutare la variabilità della pressione arteriosa, essa rappresenta un importante fattore che determina una maggiore morbilità e mortalità cardiovascolare, indipendente dai valori medi di PA, sebbene manchi la dimostrazione che una riduzione della variabilità possa determinare un miglioramento della prognosi.

Nella pratica clinica è fondamentale ottenere misure ripetute nel tempo dei valori pressori, con il monitoraggio delle 24 ore, nell'ambulatorio del medico e a domicilio del paziente. La automisurazione domiciliare rappresenta il metodo forse più facilmente applicabile per valutare la variabilità pressoria a medio e lungo termine, ma dovrebbe essere complementare al monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore.

Bibliografia

1. Watson RD, Stallard TJ, Flinn RM, Littler WA. Factors determining direct arterial pressure and its variability in hypertensive man. *Hypertension*. 1980;2(3):333-41
2. Parati G, Pomidossi G, Albini F, Malaspina D, Mancia G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens*. 1987;5(1):93-8.
3. Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens*. 1993;11(10):1133-7.
4. Palatini P, Penzo M, Racioppa A, Zugno E, Guzzardi G, Anacleto M, Pessina AC. Clinical relevance of nighttime blood pressure and of daytime blood pressure variability. *Arch Intern Med*. 1992;152(9):1855-60.
5. Rizzoni D, Muiesan ML, Montani G, Zulli R, Calebich S, Agabiti-Rosei E. Relationship between initial cardiovascular structural changes and daytime and nighttime blood pressure monitoring. *Am J Hypertens*. 1992;5(3):180-6.
6. Mancia G, Parati G, Hennig M, Flatau B, Omboni S, Glavina F, Costa B, Scherz R, Bond G, Zanchetti A; ELSA Investigators. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens*. 2001;19(11):1981-9.
7. Sander D, Kukla C, Klingelhöfer J, Winbeck K, Conrad B. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: A 3-year follow-up study. *Circulation*. 2000;102(13):1536-41.
8. Schillaci G, Parati G. Determinants of blood pressure variability in youth: at the roots of hypertension. *J Hypertens*. 2010;28(4):660-4
9. Johansson JK, Niiranen TJ, Puukka PJ, Jula AM. Prognostic value of the variability in home-measured blood pressure and heart rate: the finn-home study. *Hypertension*. 2012;59(2):212-8.
10. Matsui Y, Ishikawa J, Eguchi K, Shibasaki S, Shimada K, Kario K. Maximum value of home blood pressure: a novel indicator of target organ damage in hypertension. *Hypertension*. 2011;57(6):1087-93.
11. Muntner P, Shimbo D, Tonelli M, Reynolds K, Arnett DK, Oparil S. The relationship between visit-to-visit variability in systolic blood pressure and all-cause mortality in the general population: findings from NHANES III, 1988 to 1994. *Hypertension*. 2011;57(2):160-6.
12. Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. *Hypertension*. 2007;50(2):299-305.
13. Rothwell PM. Does Blood Pressure Variability Modulate Cardiovascular Risk? *Curr Hypertens Rep* 2011;13:177-186
14. Rizzoni D, Muiesan ML, Salvetti M, Castellano M, Bettoni G, Monteduro C, Corbellini C, Porter E, Guelfi D, Rosei EA. The smoothness index, but not the trough-to-peak ratio predicts changes in carotid artery wall thickness during antihypertensive treatment. *J Hypertens*. 2001;19(4):703-11.
15. Zhang Y, Agnoletti D, Safar ME, Blacher J. Effect of antihypertensive agents on blood pressure variability: the Natrilix SR versus candesartan and amlodipine in the reduction of systolic blood pressure in hypertensive patients (X-CELLENT) study. *Hypertension*. 2011;58(2):155-60.
16. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010;24(12):779-85.

Ruolo dell'automisurazione pressoria nelle diverse etnie

Eugenio Roberto Cosentino, Claudio Borghi

Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

Poiché i dispositivi per la misurazione pressoria sono ampiamente disponibili ed economici l'automonitoraggio è in grande incremento negli USA ed in Europa e, secondo diverse stime, viene utilizzato dai 2/3 della popolazione ipertesa

La prevalenza dell'ipertensione arteriosa è stata studiata in numerosi paesi del mondo derivandone risultati sostanzialmente univoci anche se i dati più attendibili sono, comunque, quelli provenienti dalla popolazione Americana (1) che è sottoposta ad un periodica e sistematica valutazione da parte di sistemi di monitoraggio finalizzati alla definizione degli aspetti epidemiologici salienti. L'ipertensione deve essere considerata come una condizione epidemica a distribuzione mondiale che, nella maggioranza dei casi, interessa soggetti adulti con prevalenza direttamente correlata all'età (2). In termini di cifre si presume che nel mondo siano presenti circa 3,45 miliardi di soggetti d'età maggiore di 20 anni dei quali circa 690 milioni, si presume, siano affetti da ipertensione arteriosa (90 milioni nella sola Repubblica Cinese). La prevalenza di ipertensione varia significativamente nelle diverse aree del mondo (in America Latina e nei Caraibi, ad esempio, è più che doppia di quella osservata in Asia), e varia con il sesso e con l'età. Per quanto attiene alla distribuzione geografica, una valutazione comparativa della prevalenza dell'ipertensione arteriosa nelle varie regioni del mondo risulta abbastanza difficile in ragione delle diverse procedure di classificazione e rilevazione dei livelli pressori, nonché delle discrepanze esistenti tra le varie parti del mondo in termini di caratteristiche etniche e socio-economiche. Tuttavia, sulla base dell'elemento classificativo comune rappresentato dal livello soglia di 140/90 mmHg per la definizione d'ipertensione arteriosa, si può presu-

La prevalenza di ipertensione varia significativamente nelle diverse aree del mondo (in America Latina e nei Caraibi, ad esempio, è più che doppia di quella osservata in Asia), e varia con il sesso e con l'età.

mere che la prevalenza di tale patologia nella popolazione generale sia di circa il 20 % (tabella 1). Essa tende a crescere con l'età della popolazione e interessa più del 50% della popolazione d'età superiore ai 60 anni. In termini sociali, la prevalenza d'ipertensione sembra essere maggiore nella popolazione urbane rispetto a quelle rurali mentre l'aspetto razziale si apprezza soprattutto nei paesi a componente multi-etnica, quali ad esempio gli Stati Uniti, nei quali la prevalenza d'ipertensione è minore nella popolazione bianca o ispano-americana rispetto a quella nera. Negli USA la pressione arteriosa nella popolazione di colore presenta un incremento correlato all'età maggiore rispetto alla popolazione bianca ed in essa la diastolica è mediamente di 5-10 mmHg più alta. Tuttavia, in altri studi o se l'analisi statistica viene corretta per variabili come peso corporeo e status socio-economico, le differenze razziali risultano minori o addirittura assenti. Esistono, però, alcune prove indirette dell'intervento di fattori genetici nella razza nera, come una maggiore prevalenza dell'ipertensione "a bassa renina" ed un'escrezione più lenta del carico di sodio anche nei soggetti normotesi. Quest'ultimo è un meccanismo di difesa verso la disidratazione; può essere considerato espressione di una carat-

In termini sociali, la prevalenza d'ipertensione sembra essere maggiore nella popolazione urbane rispetto a quelle rurali mentre l'aspetto razziale si apprezza soprattutto nei paesi a componente multi-etnica.

Negli USA la pressione arteriosa nella popolazione di colore presenta un incremento correlato all'età maggiore rispetto alla popolazione bianca ed in essa la diastolica è mediamente di 5-10 mmHg più alta.

Dati riassuntivi della prevalenza, consapevolezza, diffusione ed efficacia della terapia nei confronti dell'ipertensione arteriosa in 4 realtà con diverso grado di sviluppo economico e sociale

Nazione	Prevalenza	Consapevolezza	Trattamento	Controllo PA*
Stati Uniti	20,4%	73%	55%	21%
Canada	22%	58%	39%	16%
Egitto	26,3%	37%	24%	8%
Cina	13,6%	25%	13%	3%

*Percentuale di pazienti la cui pressione in corso di trattamento risulta inferiore a 140/90 mmHg

mod. da Kannel WB, JAMA 1996

Tabella 1

teristica genetica di popolazioni che vivono in aree calde oppure la conseguenza di una selezione nei progenitori trasportati in cattività. È da segnalare che la razza nera va incontro maggiormente a ipertensione probabilmente perché portatrice di un gene particolare, ma va notato che la malattia è meno presente nei neri d'Africa rispetto a quelli americani perché quest'ultimi presentano stili di vita a maggior rischio. L'importanza dei fattori ambientali è evidenziata da alcuni studi che hanno dimostrato che popolazioni che vivono in zone remote di paesi come la Cina, le Isole Salomone, la Nuova Guinea, il Brasile, l'Africa, non presentano alcuna evidenza di ipertensione essenziale né mostrano significativi aumenti di pressione con l'avanzare dell'età, mentre, quando membri di queste popolazioni migrano e adottano un tipo di alimentazione cosiddetto "occidentale", l'incidenza dell'ipertensione aumenta marcatamente. Sembra che, da un punto di vista alimentare, una dieta con eccessivo consumo di cloruro di sodio (sale), caratteristica della nostra società, insieme con una diminuita assunzione di potassio comprometta i meccanismi di regolazione della pressione arteriosa

La razza nera va incontro maggiormente a ipertensione probabilmente perché portatrice di un gene particolare, ma va notato che la malattia è meno presente nei neri d'Africa rispetto a quelli americani perché quest'ultimi presentano stili di vita a maggior rischio.

Poiché i dispositivi per la misurazione pressoria sono ampiamente disponibili ed economici l'automonitoraggio è in grande incremento negli USA ed in Europa e, secondo diverse stime, viene utilizzato dai 2/3 della popolazione ipertesa.

umentando le "resistenze" all'afflusso del sangue e dando luogo così, nei soggetti predisposti, all'ipertensione.

L'automisurazione pressoria è stata introdotta nel 1930 ed è attualmente praticata da almeno il 10% della popolazione inglese. Poiché i dispositivi per la misurazione pressoria sono ampiamente disponibili ed economici, l'automonitoraggio è in grande incremento negli USA ed in Europa e, secondo diverse stime, viene utilizzata dai 2/3 della popolazione ipertesa. Anche se ci sono stati progressi significativi nella gestione dell'ipertensione, il controllo di questa malattia cronica nell'Arabia Saudita (KSA) ha

dimostrato di essere ancora insufficiente. Uno studio (3) ha valutato l'efficacia dell'assistenza sanitaria di base e la aderenza alle raccomandazioni delle linee guida in materia di trattamento dei pazienti ipertesi. La valutazione era stata condotta nella regione di Aseer KSA, utilizzando un questionario validato dall'OMS. Quasi i due terzi dei medici (65,2%) coinvolti nello studio avevano spinto i propri pazienti ad utilizzare l'auto-misurazione della pressione arteriosa, l'89,8% aveva incoraggiato i pazienti a utilizzare un sistema di promemoria. Tutto questo, insieme alla modifica dello stile di vita, si è tradotto in un miglior controllo dei valori pressori e a una migliore aderenza terapeutica. Per rimanere sempre nel continente asiatico, lo studio sulla coorte di Ohasama (4), in Giappone è stato disegnato per validare le suddivisioni delle categorie di rischio individuate dalla classificazione (5) del Joint National Committee 7 (JNC-7) usando l'automisurazione verso la misura rilevata casualmente in studio dal medico. L'end point era l'incidenza di ictus. Sono stati valutati 1702 soggetti di età maggiore di 40 anni monitorati per ben 11 anni. I risultati dimostrano che i criteri JNC-7 sono più predittivi usando l'automisurazione piuttosto che la misura convenzionale effettuata a random. Uno studio americano (6) ha confrontato due popolazioni di pazienti donne ipertese, una bianca americana e una afro-americana. Il confronto veniva fatto con due metodiche diverse, una era l'automisurazione domiciliare e l'altra l'ABPM. I risultati di questo studio supportano ancora una volta l'importanza dell'automisurazione domiciliare, metodica più affidabile, nelle donne bianche e afro-americane, con una capacità prognostica superiore rispetto all'ABPM. Anche le linee guida Canadesi (7) raccomandano l'auto-misurazione della pressione sanguigna come un passo verso un maggiore coinvolgimento del paziente nella gestione dell'ipertensione. Recentemente, l'Ontario

Trattamento e controllo dell'ipertensione negli studi Ontario e Canadian Heart Health Survey

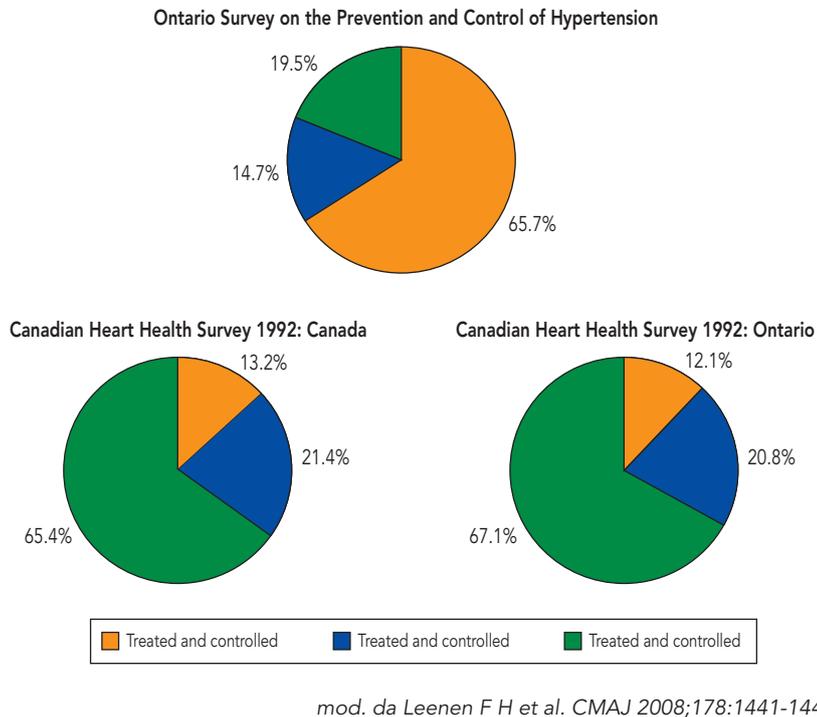


Figura 1

Blood Pressure (8) ha evidenziato che il controllo dell'ipertensione in Ontario è di gran lunga superiore che in qualsiasi altra parte del mondo e superiore rispetto agli altri registri canadesi (Figura 1). Questo per lo sforzo attuato dal sistema sanitario canadese nella prevenzione, diagnosi e trattamento dell'ipertensione. In tale contesto l'automisurazione domiciliare ha rappresentato un caposaldo del sistema canadese. Per concludere la pressione arteriosa automisurata a domicilio dal paziente presenta una capacità prognostica superiore rispetto a quella convenzionale misurata nell'ambulatorio medico. La misurazione ambulatoriale non sempre riesce a identificare sia una

I risultati dello studio di Ohasama, in Giappone ha dimostrato che i criteri JNC-7 sono più predittivi usando l'automisurazione piuttosto che la misura convenzionale effettuata a random.

Le linee guida Canadesi raccomandano l'auto-misurazione della pressione sanguigna come un passo verso un maggiore coinvolgimento del paziente nella gestione dell'ipertensione.

quota di coloro che hanno una buona prognosi (pressione alta dal medico e normale a domicilio) sia una parte di quelli che hanno una prognosi peggiore (pressione normale dal medico, ma elevata a domicilio). Questo doppio errore può portare il medico a cambiamenti inutili della terapia, oltre che a valutazioni prognostiche sbagliate. A conforto di tutto ciò, l'American Heart Association ha aggiornato le sue raccomandazioni sulla misurazione della pressione, enfatizzando il ruolo del paziente e dell'automisurazione domiciliare (9).

Bibliografia

1. Burt VL, Cutler JA, Higgins M, et al. Trends in the prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the adult US population. Data from the health examination surveys, 1960 to 1991. *Hypertension* 1995; 26 (1). 60-69.
2. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275: 1571-1576.
3. Al-Gelban KS, MY Khan, Al-Khaldi YM, Mahfouz AA, Abdelmoneim I, Daffalla A, Mostafa OA, Al-Amri HS. Adherence of primary health care physicians to hypertension management guidelines in the Aseer region of Saudi Arabia. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011;22(5):941-8.
4. Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Hoshi H, Hashimoto J, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Prediction of stroke by self-measurement of blood pressure at home versus casual screening blood pressure measurement in relation to the Joint National Committee 7 classification: the Ohasama study. *Stroke.* 2004; 35(10):2356-61.
5. Lenfant C, Chobanian AV, Jones DW, Roccella EJ; Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Seventh report of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7): resetting the hypertension sails. *Hypertension.* 2003;41(6):1178-9.
6. Scisney Matlock-M, Gran A, SP Steigerwalt, Normolle D. Reliability and reproducibility of clinic and home blood pressure measurements in hypertensive women according to age and ethnicity. *Blood Press Monit.* 2009;14(2):49-57.
7. Quinn RR et al; Canadian Hypertension Education Program. 2010 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: part I - blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol.* 2010;26(5):241-8. Review.
8. Frans H.H. Leenen, Jean Dumais, MSc, Natalie H. McInnis, MSc, Penelope Turton, BSc, Lori Stratyckuk, MA, Kathleen Nemeth, MSc, Margaret Moy Lum-Kwong, MBA, and George Fodor. Results of the Ontario Survey on the Prevalence and Control of Hypertension. *CMAJ.* 2008 20; 178(11): 1441-1449.
9. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, Falkner BE, Graves J, Hill MN, Jones DW, Kurtz T, Sheps SG, Roccella EJ. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2005 8;111(5):697-716.

Come orientarsi tra linee guida, esigenze pratiche e del paziente nella ricerca del trattamento ideale dell'ipertensione arteriosa

Guido Grassi

*Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Clinica, Prevenzione e Biotecnologie Sanitarie,
Università Milano-Bicocca, Ospedale San Gerardo, Monza (Milano)*

La percentuale di pazienti trattati che raggiungono l'obiettivo pressorio raccomandato dalle linee guida non supera, il 30%-35% dei casi. Se a ciò si aggiunge l'osservazione, raccolta di recente analizzando le prescrizioni mediche per ipertensione arteriosa nel triennio 1999-2002, che circa il 50% delle singole prescrizioni mediche in campo di terapia antipertensiva non risulta essere seguita da una ulteriore prescrizione

Nell'arco dell'ultimo quinquennio almeno cinque sono state le Linee Guida o i documenti di aggiornamento di linee guida pubblicate nell'ambito della diagnostica e terapia dell'ipertensione arteriosa. Tali documenti includono le linee guida europee 2007 e 2009, le linee guida canadesi, le linee guida americane sull'ipertensione dell'anziano e, di recente, le linee guida NICE britanniche (1-5). Le raccomandazioni che emergono da questi documenti di società scientifiche, a cui nel caso dell'ipertensione si debbono aggiungere le Linee Guida americane Joint National Committee VII, risalenti a ben nove anni fa e non ancora aggiornate, assai spesso sono in netto contrasto tra loro, rendendo ulteriormente complicato il processo di applicazione delle medesime nella pratica clinica. E' sufficiente a questo proposito ricordare come nell'ambito dell'intervento terapeutico mentre le Linee guida europee ritengono tutte le cinque classi di farmaci antipertensivi di prima scelta, le linee guida britanniche effettuano un "ranking" delle stesse ponendo

E' sufficiente a questo proposito ricordare come nell'ambito dell'intervento terapeutico mentre le Linee guida europee ritengono tutte le cinque classi di farmaci antipertensivi di prima scelta, le linee guida britanniche effettuano un "ranking" delle stesse ponendo una scaletta di priorità all'impiego di una o dell'altra classe di farmaci.

do una scaletta di priorità all'impiego di una o dell'altra classe di farmaci. Una delle possibilità per applicare nella pratica clinica le raccomandazioni delle linee guida è l'impiego sistematico delle carte del rischio che, in base ad algoritmi basati sulla identificazione della presenza o meno di fattori di rischio noti, tra i quali l'ipertensione arteriosa, il fumo di sigaretta l'ipercolesterolemia, consentono di definire la probabilità di sviluppare un evento nel singolo paziente nell'arco di un decennio di vita (6). In realtà valutazioni cliniche effettuate in diversi paesi europei ed extra-europei evidenziano che la frequenza di utilizzo delle carte del rischio, sia dal medico di medicina generale sia dallo specialista, è assai modesta e che solo il 13% dei sanitari utilizza in modo regolare tale approccio (7). Da tale atteggiamento scaturisce una sottostima del rischio del paziente iperteso (8), favorita anche dal fatto che la mancata esecuzione di esami strumentali per la ricerca del danno d'organo (ecocardiografia, ultrasonografia carotidea, valutazione della funzione renale, ricerca della microalbuminuria) riduce sensibilmente la probabilità di diagnosticare un profilo di rischio elevato o molto elevato (9).

Implementazione delle Linee guida nella pratica clinica

Accanto alle difficoltà di seguire le raccomandazioni dettate dalle Linee Guida sul piano diagnostico, un'altra difficoltà, dalle conseguenze ancora più rilevanti rispetto a quelle associate al prece-

dente problema, riguarda il mancato controllo pressorio in terapia. Come già discusso in precedenza su questa rivista (10), la percentuale di pazienti trattati che raggiungono l'obiettivo pressorio raccomandato dalle linee guida non supera il 30%-35% dei casi. Se a ciò si aggiunge l'osservazione, raccolta di recente analizzando le prescrizioni mediche per ipertensione arteriosa nel triennio 1999-2002, che circa il 50% delle singole prescrizioni mediche in campo di terapia antipertensiva non risulta essere seguita da una ulteriore prescrizione (11), si può comprendere come il problema assuma proporzioni rilevanti.

Di recente il problema relativo alle possibili soluzioni da attuare per risolvere il problema relativo all'implementazione delle raccomandazioni delle Linee guida nella pratica clinica è stato oggetto di diverse pubblicazioni (12-14). Queste raccomandazioni, schematicamente illustrate nella Figura 1, possono essere così discusse ed analizzate. In primo luogo viene sottolineata l'importanza della prevenzione dell'ipertensione arteriosa, mediante: 1) una più capillare estensione della metodica di misurazione pressoria, sia a livello clinico che domiciliare, con implementazione della pressione misurata a casa del paziente, di cui sono disponibili sia i valori di riferimento che le linee guida relative (15) e 2) la correzione di tutte quelle condizioni cliniche (fumo, sedentarietà, sovrappeso ed obesità, dislipidemia) che specie quando presenti contemporaneamente nello stesso paziente possono favorire lo sviluppo e la progressione degli elevati regimi pressori. In secondo luogo viene ribadita l'importanza della valutazione, nella pratica clinica, del profilo di rischio cardiovascolare totale, raccogliendo sia gli elementi anamnestici sia effettuando la ricerca del danno d'organo (1-2). Un quesito relativo alla determinazione del rischio cardiovascolare riguarda gli esami da effettuare per la determinazione di tale rischio. Il documento di aggiornamento delle linee guida europee, pubblicato nel 2009 (2), indica che in una disamina del rapporto costo/beneficio la prima valutazione diagnostica deve includere esami di più semplice esecuzione e di

In realtà valutazioni cliniche effettuate in diversi paesi europei ed extra-europei evidenziano che la frequenza di utilizzo delle carte del rischio, sia dal medico di medicina generale sia dallo specialista, è assai modesta e che solo il 13% dei sanitari utilizza in modo regolare tale approccio.

Il documento di aggiornamento delle linee guida europee, pubblicato nel 2009, indica che in una disamina del rapporto costo/beneficio la prima valutazione diagnostica deve includere esami di più semplice esecuzione e di minor costo....

minor costo, quali l'elettrocardiogramma, la determinazione della creatinina plasmatica, del filtrato glomerulare e della microalbuminuria. Quest'ultimo marker rappresenta per il futuro un punto di riferimento importante nella diagnostica del danno d'organo in quanto in grado di rappresentare una spia importante non solo del danno renale ma anche di quello endoteliale vascolare, correlandosi spesso in maniera significativa con la presenza di danno d'organo in altri distretti (16). Purtroppo ancora oggi nella pratica clinica tale esame viene spesso non richiesto, a discapito di esami più costosi e sicuramente meno appropriati per una prima indagine del paziente iperteso (16). Una valutazione diagnostica del danno d'organo di secondo livello deve includere la valutazione ultrasonografica carotidea, la stima ecocardiografica della massa ventricolare sinistra e la determinazione della cosiddetta velocità dell'onda di polso, considerata un marker affidabile della distensibilità arteriosa (1-2). Un ulteriore aspetto importante della valutazione del danno d'organo riguarda quanto effettuare, nella storia clinica del paziente la riesecuzione della valutazione del danno d'organo. La risposta che le linee guida europee forniscono è chiara, e cioè di attendere almeno un anno di trattamento farmacologico prima di ripetere gli esami.

Il processo di implementazione delle Linee guida, infine, deve riguardare il già citato controllo pressorio mediante un maggiore impiego, anche come primo step terapeutico della terapia farmacologica di associazione, in modo da potere sfruttare due farmaci che agiscano sugli elevati valori pressori mediante meccanismi diversi e complementari tra loro. La complementarità di azione svolge effetti favorevoli anche sull'aderenza terapeutica in quanto nella terapia di combinazione è possibile utilizzare una posologia ridotta dei componenti, riducendo in tale modo l'incidenza di effetti collaterali.

Resta infine da segnalare che pur concedendo all'intervento terapeutico la maggiore efficacia antipertensiva, il rischio del paziente iperteso trattato rimane comunque più elevato, a parità di valo-

Interventi raccomandati per l'implementazione delle Linee Guida dell'ipertensione arteriosa



Figura 1

La microalbuminuria rappresenta per il futuro un punto di riferimento importante nella diagnostica del danno d'organo in quanto in grado di rappresentare una spia importante non solo del danno renale ma anche di quello endoteliale vascolare, correlandosi spesso in maniera significativa con la presenza di danno d'organo in altri distretti.

La risposta che le linee guida europee forniscono è chiara, e cioè di attendere almeno un anno di trattamento farmacologico prima di ripetere gli esami.

ri pressori e di età, rispetto a quello del soggetto normoteso di controllo. Tale osservazione implica che il paziente iperteso, anche se ben trattato, presenta un cosiddetto rischio residuo, da imputare presumibilmente al fatto che alcune delle alterazioni cardiovascolari presenti nel paziente iperteso non regrediscono completamente, vuoi per le caratteristiche dei farmaci che abbiamo a disposizione vuoi per il fatto che l'intervento terapeutico (e la diagnosi stessa di ipertensione) possono avere luogo quando già il danno d'organo subclinico è presente. La prevenzione del danno d'organo attraverso le proprietà ancillari dei farmaci antipertensivi (e cioè le caratteristiche di protezione d'organo intrinseche ad un determinato farmaco antipertensivo ed indipendenti dall'efficacia antipertensiva) rappresenta dunque una delle sfide terapeutiche del futuro nel campo della terapia antipertensiva.

Bibliografia

- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Boudier HA, Zanchetti A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Erdine S, Kiowski W, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Lindholm LH, Viigimaa M, Adamopoulos S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Bertomeu V, Clement D, Erdine S, Farsang C, Gaita D, Lip G, Mallion JM, Manolis AJ, Nilsson PM, O'Brien E, Ponikowski P, Redon J, Ruschitzka F, Tamargo J, van Zwieten P, Waeber B, Williams B; Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2007;25:1105-1187.

- Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, Cifkova R, Clément D, Coca A, Dominiczak A, Erdine S, Fagard R, Farsang C, Grassi G, Haller H, Heagerty A, Kjeldsen SE, Kiowski W, Mallion JM, Manolis A, Narkiewicz K, Nilsson P, Olsen MH, Rahn KH, Redon J, Rodicio J, Ruilope L, Schmieder RE, Struijker-Boudier HA, van Zwieten PA, Viigimaa M, Zanchetti A; European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertens.* 2009;27:2121-2158.

- Rabi DM, Daskalopoulou SS, Padwal RS, Khan NA, Grover SA, Hackam DG, Myers MG, McKay DW, Quinn RR, Hemmelgarn BR, Cloutier L, Bolli P, Hill MD, Wilson T, Penner B, Burgess E, Lamare-Cliché M, McLean D, Schiffrin EL, Honos G, Mann K, Tremblay G, Milot A, Chockalingam A, Rabkin SW, Dawes M, Touyz RM, Burns KD, Ruzicka M, Campbell NR, Vallée M, Prasad GV, Lebel M, Campbell TS, Lindsay MP, Herman RJ, Larochelle P, Feldman RD, Arnold JM, Moe GW, Howlett JG, Trudeau L, Bacon SL, Petrella RJ, Lewanczuk R, Stone JA, Drouin D,

Boulanger JM, Sharma M, Hamet P, Fodor G, Dresser GK, Caruthers SG, Pylypchuk G, Gilbert RE, Leiter LA, Jones C, Ogilvie RI, Woo V, McFarlane PA, Hegele RA, Poirier L, Tobe SW; Canadian Hypertension Education Program. The 2011 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, and therapy. *Can J Cardiol.* 2011;27:415-433

- Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Ann Forciea M, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57:2037-2114.

- Krause T, Lovibond K, Caulfield M, McCormack T, Williams B; Guideline Development Group. Management of hypertension: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2011;343:d4891 doi: 10.1136/bmj.d4891

- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987-1003.

- Hobbs FD, Erhardt L. Acceptance of guideline recommendations and perceived implementation of coronary heart disease prevention among primary care physicians in five European countries: the Reassessing European Attitudes about Cardiovascular Treatment (REACT) survey. *Fam Pract.* 2002;19:596-604.

- Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Grassi G; SILVIA (Studio Italiano Longitudinale sulla Valutazione della Ipertensione Arteriosa nel 2000) Study Group. Blood pressure control according to new guidelines targets in low- to high-risk hypertensives managed in specialist practice. *J Hypertens.* 2004;22:2387-2396.

- Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A; APROS Investigators. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens.* 2002;20:1307-1314.

- Grassi G. Il controllo della pressione arteriosa e il rischio cardiovascolare. *Cardiovasc Risk* 2007;1:6-7.

- Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, Cesana G, Mancia G. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens.* 2008;26:819-824.

- Bakris G, Hill M, Mancia G, Steyn K, Black HR, Pickering T, De Geest S, Ruilope L, Giles TD, Morgan T, Kjeldsen S, Schiffrin EL, Coenen A, Mulrow P, Loh A, Mensah G. Achieving blood pressure goals globally: five core actions for health-care professionals. A worldwide call to action. *J Hum Hypertens.* 2008;22:63-70.

- Redon J, Brunner HR, Ferri C, Hilgers KF, Kolloch R, van Montfrans G. Practical solutions to the challenges of uncontrolled hypertension: a white paper. *J Hypertens Suppl.* 2008;26:S1-14.

- de la Sierra A, Zamorano JL, Ruilope LM. Application of hypertension guidelines in clinical practice: implementation of the 2007 ESH/ESC European practice Guidelines in Spain. *J Hypertens Suppl.* 2009;27:S27-32.

- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Biló G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens.* 2010;24:779-785.

- Haller H, Menne J, Mancia G. Awareness and behaviour of European physicians in relation to microalbuminuria and organ damage: an ESH-endorsed survey. *J Hypertens* 2010; 28: 2204-2209.

- Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens.* 2009 Aug;27(8):1509-1520.

- Zanchetti A. Evidence and wisdom: recommendations for forthcoming guidelines. *J Hypertens* 2011; 29:1-3.

Il moderno trattamento antianginoso: possibile prevedere un'efficacia oltre i sintomi

Piera Merlini

Unità Ricerche Cliniche, Dipartimento Cardiologico De Gasperis. Az Ospedaliera Ospedale Niguarda Ca Granda

Ranolazina, rappresenta una nuova opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile: il suo effetto anti-ischemico ed anti-anginoso si può sommare a quello delle altre terapie disponibili, senza modificare significativamente il quadro emodinamico del paziente

L'angina cronica stabile è una patologia sempre più frequente perché comprende non solo i pazienti in cui ex novo la malattia coronarica si esprime come ischemia da lavoro (la minoranza), ma anche tutta quella serie di pazienti andati incontro a sindrome coronarica acuta, che hanno ricevuto una rivascolarizzazione a carico della lesione colpevole, e che vanno incontro a stabilizzazione clinica. L'angina cronica stabile, colpisce oltre il 5% della popolazione adulta di età superiore ai 40 anni nei Paesi industrializzati e rappresenta un problema medico ed economico (1). In questi pazienti la terapia medica vede come capisaldo i betabloccanti, i calcio antagonisti e i nitrati, nonostante l'efficacia in cronico di questi ultimi sia ancora discussa (2).

I beta-bloccanti, i calcio-antagonisti ed i nitroderivati sono farmaci che agiscono riducendo uno o più dei determinanti di domanda di O₂. A questi farmaci che costituiscono l'armamentario classico si sono recentemente affiancati farmaci che attraverso un meccanismo differente influenzano il consumo di ossigeno come Ivabradina, agisce inibendo specificatamente la corrente I_f (corrente mista di sodio/potassio) nel nodo seno atriale in modo da ridurre la frequenza cardiaca e vede il suo impiego là dove i betabloccanti non possano essere utilizzati a dosi piene per intolleranza da parte del paziente. La trimetazidina agisce attraverso una via metabolica che inibisce l'ossidazione degli acidi grassi e stimola l'utilizzazione del glucosio (3).

Ranolazina agisce inibendo in maniera selettiva la corrente tardiva del sodio (I_{Na}) patologicamente aumentata nella cellula miocardica ischemica.

Ranolazina è il primo inibitore della corrente tardiva del sodio, approvato per il trattamento dell'angina cronica stabile. Approvato inizialmente negli Stati Uniti (2006), è oggi disponibile in diversi paesi Europei, tra i quali l'Italia, con la seguente indicazione terapeutica: terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti, o che non le tollerano.

Il meccanismo d'azione della ranolazina differisce da quello degli altri farmaci anti-anginosi, poiché gli effetti antianginosi ed anti-ischemici non dipendono dalle variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o dalla vasodilatazione. Ranolazina, infatti, ha dimostrato di

L'angina cronica stabile, colpisce oltre il 5% della popolazione adulta di età superiore ai 40 anni.

Ivabradina, agisce inibendo specificatamente la corrente I_f nel nodo seno atriale in modo da ridurre la frequenza cardiaca e vede il suo impiego là dove i betabloccanti non possano essere utilizzati a dosi piene per intolleranza da parte del paziente.

Effetti dei farmaci antianginosi

Classe di antiginoso	Frequenza cardiaca	Pressione arteriosa	Contrattilità	Meccanismo d'azione antianginoso
Ranexa®	Nessun effetto significativo	Nessun effetto significativo	Nessun effetto	<ul style="list-style-type: none"> • Ripristino dell'equilibrio dell'ossigeno, riduzione della tensione di parete diastolica • Aumento del flusso microvascolare • Miglioramento della stabilità elettrica
Beta-bloccanti (11)	Riduzione	Riduzione	Riduzione	Riduzione della domanda di O ₂
Ivabradina (12)	Riduzione	Effetto non significativo	Nessun effetto	Riduzione della domanda di O ₂
Calcio-antagonisti (11) - diidropiridinici - verapamil/diltiazem	Aumento Riduzione	Riduzione Riduzione	Aumento Riduzione	Vasodilatazione Riduzione della domanda di O ₂
Nitroderivati long-acting (11)	Aumento	Riduzione	Nessun effetto	Vasodilatazione
Trimetazidina (13)	Nessun effetto	Nessun effetto		Riduzione dell'ossidazione degli acidi grassi, stimolazione dell'utilizzazione di glucosio

Tabella 1

non alterare in maniera clinicamente significativa i parametri emodinamici.

Gli studi clinici hanno dimostrato benefici aggiuntivi di Ranolazina rispetto alle terapie antianginose standard (betabloccanti, calcio-antagonisti), nel migliorare i parametri valutati al test da sforzo (durata dell'esercizio, tempo alla comparsa di angina, tempo al sottoslivellamento del tratto ST). Ranolazina, inoltre, ha comportato riduzioni significative del numero settimanale degli attacchi di angina e del consumo settimanale di nitroglicerina (4). Ranolazina, quindi, rappresenta una nuova opzione terapeutica per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile: il suo effetto anti-ischemico ed anti-anginoso si può sommare a quello delle altre terapie disponibili, senza modificare significativamente il quadro emodinamico del paziente.

Una sintesi dei diversi meccanismi di azione dei farmaci è riportata in Tabella 1.

Efficacia anti ischemica e qualità della vita

Le particolarità sopra riportate della molecola la rende tuttavia interessante anche in altri ambiti che saranno quelli discussi nella successiva trattazione. In particolare, un aspetto sino ad ora non sufficientemente valorizzato

Ranolazina agisce inibendo in maniera selettiva la corrente tardiva del sodio (I_{Na}) patologicamente aumentata nella cellula miocardica ischemica.

nella valutazione del valore aggiunto di una terapia anti ischemica è la qualità della vita. Una recente analisi dell'utilizzo dei nitroderivati ha messo ad esempio in evidenza come ad esempio, se da una parte la somministrazione intermittente mantenga la propria efficacia antianginosa in termini di incremento della tolleranza allo sforzo, non modifica assolutamente la qualità della vita. Nello studio MERLIN -TIMI 36 (5) sono stati raccolti in modo prospettico i dati relativi alla qualità della vita secondo indicatori classici. Gli indicatori dello stato di salute e QOL venivano utilizzati all'inizio dello studio, alla visita 4, 8 e 12 mesi dopo il ricovero in ospedale mediante

l'impiego di questionari scritti e standardizzati ovvero il Seattle Angina Questionnaire e la Rose dyspnea scale. Nella popolazione generale dello studio MERLIN-TIMI 36, tutte le misure dello stato di salute e della QOL hanno evidenziato un miglioramento significativo tra l'inizio dello studio ed in ogni momento del follow-up in entrambi i bracci di trattamento. Ranolazina ha ridotto in modo significativo la frequenza di episodi di angina rispetto al placebo (endpoint primario prespecificato per l'analisi

Il meccanismo d'azione della ranolazina differisce da quello degli altri farmaci anti-anginosi, poiché gli effetti antianginosi ed anti-ischemici non dipendono dalle variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o dalla vasodilatazione.

Interazioni farmacologiche

Meccanismo	Effetto su ranolazina	Rischio clinico	Raccomandazione	Esempi
Inibitori forti del CYP3A4	Aumento dei livelli plasmatici	Aumento del rischio di eventi avversi dose-correlati	L'associazione con inibitori forti è controindicata	Itraconazolo, ketconazolo, voriconazolo, posaconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, claritromicina, telitromicina, nefazodone, succo di pompelmo
Inibitori di media potenza del CYP3A4	Aumento dei livelli plasmatici	Aumento del rischio di eventi avversi dose-correlati	L'associazione con inibitori di media potenza è controindicata. Si consiglia un accurato aggiustamento posologico di Ranexa®. Potrebbe essere necessario ridurre il dosaggio di Ranexa®	Eritromicina, fluconazolo, diltiazem
Inibitori del CYP3A4	Riduzione delle concentrazioni della ranolazina allo stato stazionario	Marcato sottodosaggio	Si deve evitare di iniziare il trattamento con Ranexa® durante la somministrazione di induttori del CYP3A4	Rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina, erba di San Giovanni
Inibitori del P-gp	Aumento dei livelli plasmatici	Aumento del rischio di eventi avversi dose-correlati	Si consiglia un accurato aggiustamento posologico di Ranexa®. Può essere necessario ridurre il dosaggio di Ranexa®	Ciclosporina, verapamil
Inibitori del CYP2D6	Aumento dei livelli plasmatici	Aumento del rischio di eventi avversi dose-correlati	Prestare attenzione in caso di co-somministrazione di ranolazina e potenti inibitori del CYP2D6	Ciclosporina, verapamil

Tabella 2

della qualità di vita), come dimostrato dai migliori punteggi sulla frequenza dell'angina nel questionario SAQ a 4 mesi (84,2 versus 82,3).

Pazienti anziani

I pazienti più anziani tendono ad avere una malattia arteriosa coronarica più grave dei pazienti più giovani ed è meno probabile che la terapia antianginosa convenzionale sia in grado di controllare i loro sintomi, in parte a causa del rischio più elevato degli effetti emodinamici della terapia antianginosa standard. Inoltre anche piccoli miglioramenti della soglia di ischemia si traducono in importanti miglioramenti della qualità della vita.

Un'analisi dei dati di efficacia e sicurezza derivati dagli ampi studi clinici prospettici, multinazionali CARISA ed ERICA è stata condotta, per confrontare la sicurezza e l'efficacia di ranolazina in pazienti di 70 anni o più anziani rispetto a quelli più giovani, con età inferiore ai 70 anni.

Nei due studi sono stati arruolati complessivamente 1387 pazienti (363 di età pari o superiore a 70 anni, 1024 sotto i 70 anni). Il principale risultato di questo studio è stato che gli effetti benefici di ranolazina verso placebo sulla frequenza degli attacchi anginosi, sul consumo di nitroglicerina e sulla durata dell'esercizio sono stati generalmente simili nei pazienti più anziani e più giovani. L'aumento della durata media dell'esercizio attribuibile ad entrambi i dosaggi di ranolazina è risultato simile nei pazienti più anziani e in quelli più giovani. I più comuni eventi avversi correlati al farmaco che hanno comportato l'uscita dallo studio sono stati quelli a carico del sistema gastrointestinale. Negli anziani una particolare attenzione va riservata alle interazioni con altri farmaci che vengono riportati in tabella 2.

Pazienti diabetici

Il diabete è un fattore di rischio indipendente per malat-

Nello studio CARISA e MERLIN TIMI 36, la ranolazina ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico sia in pazienti con angina cronica che in pazienti con sindrome coronarica acuta.

L'utilizzo di ranolazina porta ad un accorciamento del QT e ad un miglioramento della diastole.

tia coronarica e, al contrario, l'infarto miocardico aumenta il rischio di sviluppare intolleranza glucidica. Nello studio CARISA e MERLIN TIMI 36, la ranolazina ha dimostrato di migliorare il controllo glicemico sia in pazienti con angina cronica che in pazienti con sindrome coronarica acuta. Nel CARISA la riduzione media della emoglobina glicata era di 0.5 % con un dosaggio di 750 mg x2. Nello studio MERLIN la riduzione era dell' 0.6% dopo 4 mesi con il vantaggio di avere meno pazienti dopo un anno sviluppare nuovi casi di diabete mellito. La ranolazina riduce anche i livelli di glicemia a riposo, ma non induce ipoglicemia. Recentemente si è dimostrato che ranolazina aumenta la secrezione di insulina mediata dal glucosio. Questo blando effetto antidiabetico, se non costituisce al momento di per sé una indicazione quale farmaco antidiabetico, costituisce sicuramente una proprietà ancillare interessante.

Pazienti con disfunzione diastolica

L'accumulo patologico di calcio che avviene durante ischemia secondario all'aumento della corrente tardiva del sodio è la causa principale della disfunzione diastolica di origine ischemica. Che questo sia vero lo si deduce anche dai dati che abbiamo relativi alla disfunzione diastolica e nella sindrome del QT lungo di tipo 3. In questi pazienti si sa che il difetto genetico porta ad un aumento della corrente tardiva del sodio. Questi stessi pazienti hanno una importante disfunzione diastolica. L'utilizzo di ranolazina porta ad un accorciamento del QT e ad un miglioramento della diastole. Al momento non si hanno dati ad hoc sull'efficacia di ranolazina nella disfunzione diastolica. Un dato clinico interessante emerge dalla analisi dei sottogruppi dello studio MERLIN con elevato BNP. In questo sottogruppo si aveva un raggiungimento dell'endpoint primario di efficacia, per una riduzione della ischemia, ma anche per una riduzione della morte improvvisa. La portata clinica della ranolazina nello scompenso diastolico è in fase di definizione.

Aritmie e ranolazina

Il blocco della corrente tardiva del sodio si è dimostrato

Nel miocardio atriale, ranolazina agisce anche sulla corrente precoce del sodio. Questa azione è particolarmente valida per ridurre l'eccitabilità e smorzare il propagarsi di fenomeni aritmici.

utile nelle cardioversione della fibrillazione atriale. Si è recentemente visto che una corrente tardiva del sodio alterata è presente nelle cellule delle auricole atriale e tra l'altro l'efficacia sulle cellule atriali di ranolazina è maggiore. Nel miocardio atriale, ranolazina agisce anche sulla corrente precoce del sodio. Questa azione è particolarmente valida per ridurre l'eccitabilità e smorzare il propagarsi di fenomeni aritmici. Dal punto di vista clinico nel MERLIN si è dimostrata una riduzione degli episodi di fibrillazione atriale. Studi più piccoli hanno confermato l'efficacia di ranolazina in pazienti con fibrillazione atriale refrattaria a cardioversione e nella fibrillazione atriale parossistica, alle dosi di 2 grammi, con la strategia pill in the pocket. Attualmente la ranolazina non ha una indicazione precisa nella fibrillazione atriale, ma questa sua caratteristica la rende interessante nei pazienti ischemici con fibrillazione atriale parossistica.

Conclusioni

Con l'avvento di nuovi farmaci nella terapia della angina cronica da sforzo si aprono nuove prospettive terapeutiche che portano ad un miglioramento della terapia medica della angina cronica. Il primo passo terapeutico è sicuramente l'abolizione dei fattori di rischio così come la terapia antitrombotica. Un nuovo canale può diventare un target terapeutico aggiuntivo che riducendo l'ischemia può a lungo termine migliorare la qualità della vita e gli eventi stessi.

Bibliografia

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006.
2. Brunton L, et al. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 11th ed. New York, NY. McGraw Hill, 2006.
3. Fragasso G, Pallosi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2006;48:992-998.
4. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291:309-316.
5. Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. JAMA. 2007;297:1775-1783. 491.

Blocco del Sistema Renina Angiotensina e Prevenzione della Fibrillazione Atriale nel Paziente ad Alto Rischio

Paolo Verdecchia, Fabio Angeli*, Marta Garofoli, Elisa Ramundo, Giuseppe Ambrosio**

Unità Operativa Complessa di Medicina, Ospedale di Assisi

*Struttura Dipartimentale di Cardiologia, Ospedale Media Valle del Tevere

** Università degli Studi di Perugia, Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare

I pazienti ad alto rischio cardiovascolare per cardiopatia ischemica cronica, pregresso ictus cerebrale, diabete mellito o arteriopatia periferica sono una popolazione ad elevato rischio di fibrillazione atriale. In questi pazienti, l'insorgenza di fibrillazione atriale comporta un notevole peggioramento della prognosi anche nel breve termine

Come è noto, l'incidenza della fibrillazione atriale è in costante incremento in tutti i paesi occidentali. E' possibile che vari fattori, primo tra i quali il progressivo invecchiamento della popolazione, spieghino questo fenomeno. Ad esempio, si stima che nel 2050 circa 5 milioni e mezzo di Nordamericani saranno affetti da fibrillazione atriale, contro 2,66 milioni nel 2010.

Incidenza della fibrillazione atriale. L'incidenza della fibrillazione atriale varia a secondo della popolazione studiata, dell'età, del livello di rischio cardiovascolare e di altri fattori. Nello studio di Framingham, i soggetti con ipertensione arteriosa hanno mostrato un aumento

del rischio di sviluppare fibrillazione atriale del 40% (femmine) o 50% (maschi) più elevato rispetto ai soggetti di controllo senza ipertensione arteriosa (1). Anche se la pressione arteriosa è dentro i limiti della norma, il rischio di fibrillazione atriale tende a aumentare progressivamente con i livelli pressori (2). In un nostro studio, su 100 soggetti con ipertensione arteriosa e ritmo sinusale, 0,46 su 100 hanno sviluppato, ogni anno fibrillazione atriale, che ha caratteristiche di fibrillazione atriale permanente in 0,15 pazienti su 100 (3). *Pertanto, in soggetti ipertesi non selezionati, almeno uno su 200 ogni anno è destinato a sviluppare fibrillazione atriale.* Abbiamo recentemente completato

Nello studio di Framingham, i soggetti con ipertensione arteriosa hanno mostrato un aumento del rischio di sviluppare fibrillazione atriale del 40% (femmine) o 50% (maschi) più elevato rispetto ai soggetti di controllo senza ipertensione arteriosa.

In pazienti con ipertensione arteriosa, una riduzione della distensibilità diastolica attiva può favorire l'insorgenza di scompenso cardiaco anche con funzione ventricolare sinistra conservata.

Incidenza di nuova fibrillazione atriale in pazienti ad alto rischio cardiovascolare arruolati nello studio ONTARGET/TRANSCEND

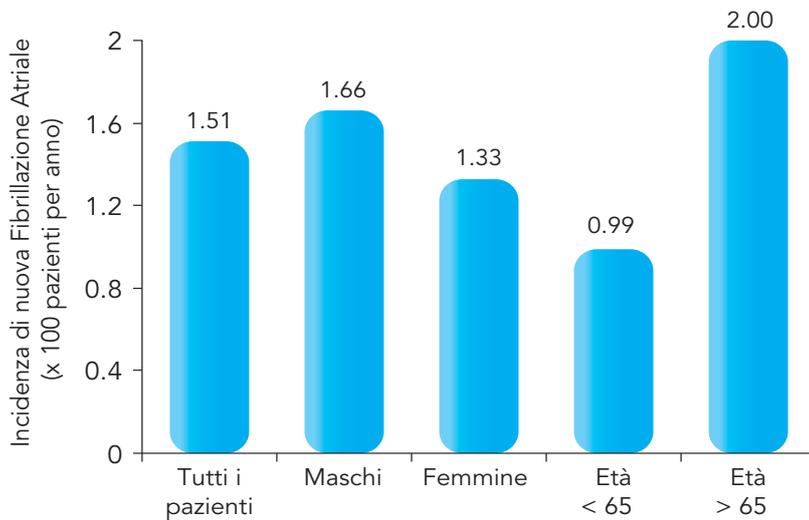


Figura 1

Incidenza di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti ad alto rischio cardiovascolare, arruolati nello studio ONTARGET/TRANSCEND, in presenza ed assenza di fibrillazione atriale di nuova insorgenza

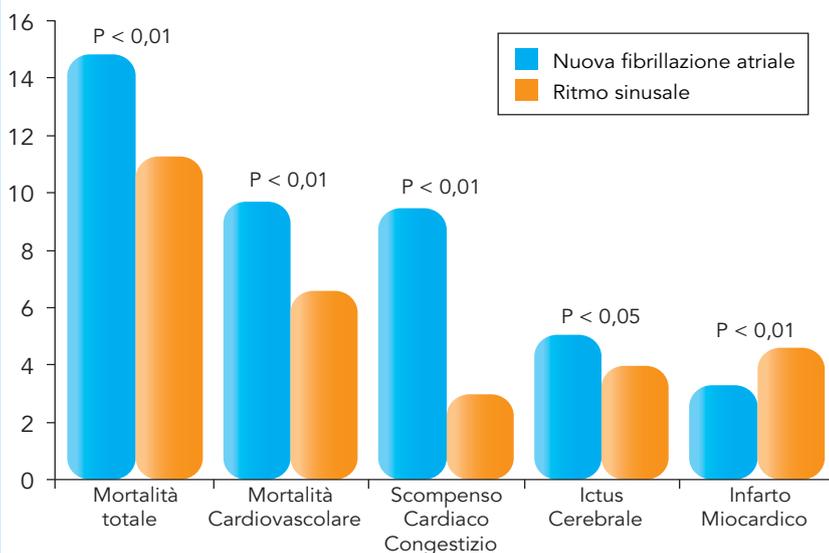


Figura 2

un'analisi post-hoc, pre-specificata, dei risultati dello studio ONTARGET/TRANSCEND in pazienti inizialmente in ritmo sinusale. Tutti questi pazienti erano ad alto

rischio cardiovascolare per la presenza di cardiopatia ischemica cronica, pregresso ictus cerebrale, diabete mellito complicato da danno d'organo, oppure arteriopatia periferica. Come si vede nella figura 1, l'incidenza di nuova fibrillazione atriale è stata pari al 1,5% per anno nella totalità della popolazione, con valori più elevati nei maschi rispetto alle femmine (1,66% vs 1,33%) e nei soggetti di età > 65 anni rispetto ai soggetti di età inferiore (2,0% vs 0,99%).

Impatto prognostico della fibrillazione atriale nel paziente ad alto rischio.

Come si vede in figura 2, i pazienti che hanno sviluppato fibrillazione atriale hanno mostrato, in un arco di tempo relativamente breve (corrispondente al periodo di osservazione dello studio ONTARGET/TRANSCEND), un aumento significativo del rischio di mortalità per tutte le cause, mortalità per cause cardiovascolari, scompenso cardiaco ed ictus cerebrale. Al contrario, il rischio di infarto miocardico è risultato meno frequente nei pazienti con fibrillazione atriale, probabilmente per il maggiore impiego di anticoagulanti in questi pazienti. Vari meccanismi possono spiegare la cattiva prognosi legata alla fibrillazione atriale di nuova insorgenza in pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Ad esempio, in pazienti con ipertensione arteriosa, una riduzione della distensibilità diastolica attiva può favorire l'insorgenza di scompenso cardiaco anche con funzione ventricolare sinistra conservata. L'insorgenza, in questo contesto, di fibrillazione atriale, può indurre un aggravamento anche rapido delle condizioni emodinamiche, fino all'insufficienza ventricolare sinistra grave e all'edema polmonare acuto. I principali meccanismi coinvolti possono essere la

perdita acuta della contrazione atriale ed il rapido aumento della frequenza cardiaca, con conseguente riduzione del tempo di riempimento ventricolare sinistro. In queste condizioni, il controllo farmacologico

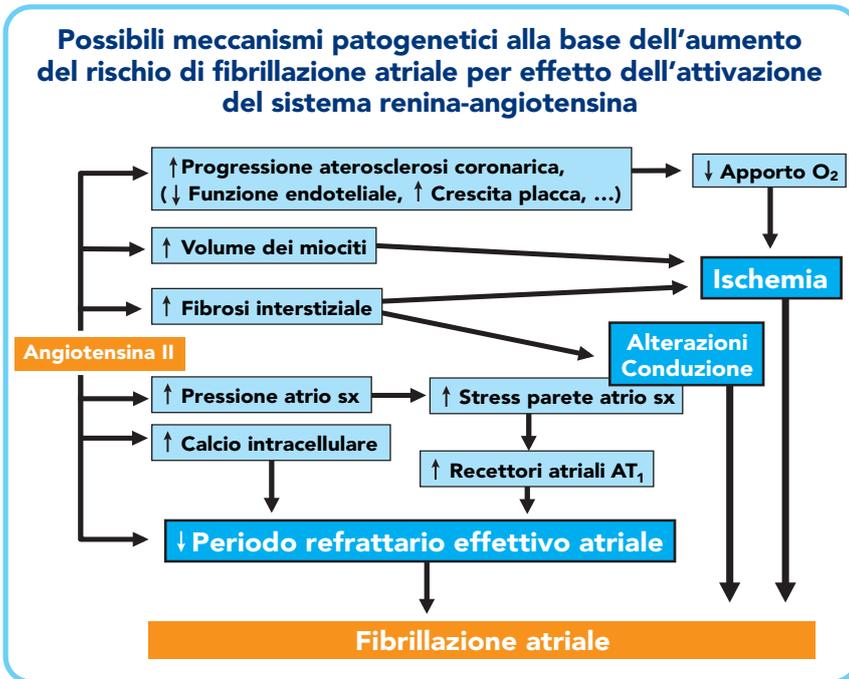


Figura 3

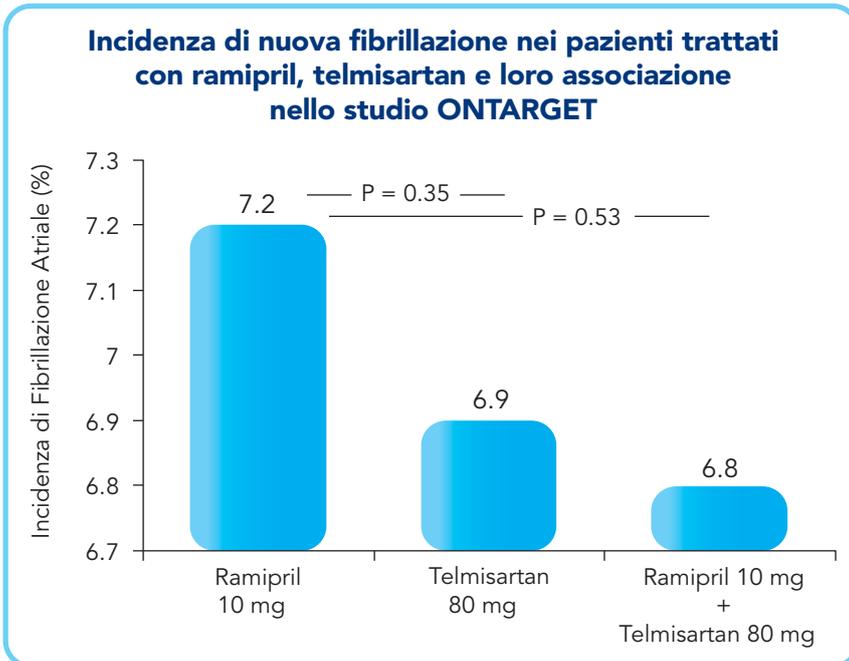


Figura 4

della frequenza cardiaca può rappresentare uno strumento terapeutico estremamente efficace.

Sistema renina-angiotensina-aldosterone e fibrillazione atriale. Il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAA) può innescare varie reazioni in grado di

aumentare il rischio di fibrillazione atriale (figura 3). Ad esempio, l'angiotensina II riduce il periodo refrattario effettivo atriale sia direttamente, sia attraverso un aumento del calcio intracellulare, sia attraverso un aumento del numero dei recettori AT1 a livello atriale. Parallelamente, la fibrosi parietale interstiziale indotta dall'angiotensina II può favorire la comparsa di alterazioni della conduzione a livello degli atri, con conseguenti fenomeni di rientro. Il tutto può essere aggravato dall'eventuale ischemia. Frustaci e coll. hanno condotto un interessante studio clinico che prevedeva l'impiego di biopsie miocardiche a livello dell'atrio destro e di entrambi i ventricoli in 12 pazienti affetti da fibrillazione atriale refrattaria al trattamento convenzionale. Questi autori hanno dimostrato un aumento della sclerosi a livello degli atri, ma non dei ventricoli, in questo gruppo selezionato di pazienti (4). Sun e coll. hanno dimostrato che l'infusione di angiotensina II e aldosterone a dosi sub-pressorie è in grado di indurre fibrosi interstiziale (5). In animali sottoposti a FA sperimentale mediante pacing atriale ad elevata frequenza, l'inibizione recettoriale dell'angiotensina II si è dimostrata efficace nel ridurre la sclerosi tessutale atriale (6). Anche in modello di pacing rapido ventricolare nel cane, l'inibizione del sistema renina-angiotensina ottenuto mediante enalapril si è dimostrata efficace nel ridurre la sclerosi miocardica interstiziale (7).

Inibizione del sistema renina angiotensina e prevenzione della fibrillazione atriale: studi nell'uomo. Gli studi clinici controllati eseguiti nell'uomo non hanno portato a risultati univoci, probabilmente per

l'estrema eterogeneità della popolazioni studiate. In pazienti con scompenso cardiaco congestizio, il blocco del sistema renina angiotensina si è associato ad una riduzione del rischio di fibrillazione atriale negli studi SOLVD (8), CHARM (9) e VALHeFT (10). Anche nello studio LIFE, che confrontava atenololo e losartan in pazien-

Nello studio ONTARGET, che ha confrontato il ramipril alla dose di 10 mg/die, il telmisartan alla dose di 80 mg/die e la loro combinazione, l'incidenza di fibrillazione atriale è risultata lievemente più bassa con il telmisartan rispetto al ramipril.

L'angiotensina II riduce il periodo refrattario effettivo atriale sia direttamente, sia attraverso un aumento del calcio intracellulare, sia attraverso un aumento del numero dei recettori AT1 a livello atriale.

ti ipertesi con ipertrofia ventricolare sinistra, la fibrillazione atriale di nuova insorgenza è risultata meno frequente nel gruppo losartan (11). Una recente meta-analisi (12) ha mostrato che il blocco del sistema renina-angiotensina mediante ACE-inibitori o inibitori diretti dell'angiotensina II può portare ad una riduzione del rischio di fibrillazione atriale in pazienti con scompenso cardiaco congestizio (odds ratio 0,52; intervallo di confidenza al 95% 0,31-0,87) ed in pazienti precedentemente sottoposti a cardioversione elettrica (odds ratio 0,55; intervallo di confidenza al 95% 0,34-0,89), ma non in pazienti con ipertensione arteriosa o con precedente infarto del miocardio (12).

Nello studio ONTARGET, che ha confrontato il ramipril alla dose di 10 mg/die, il telmisartan alla dose di 80 mg/die e la loro combinazione, l'incidenza di fibrillazione atriale è risultata lievemente più bassa con il telmisartan rispetto al ramipril, e ancora più bassa con la combinazione telmisartan+ramipril, sebbene le differenze non abbiano raggiunto la significatività statistica (figura 4).

Conclusioni. I pazienti ad alto rischio cardiovascolare per cardiopatia ischemica cronica, pregresso ictus cerebrale, diabete mellito o arteriopatia periferica sono una popolazione ad elevato rischio di fibrillazione atriale. In questi pazienti, l'insorgenza di fibrillazione atriale comporta un notevole peggioramento della prognosi anche nel breve termine. In questi pazienti, il blocco del sistema renina-angiotensina potrebbe favorire una riduzione del rischio di fibrillazione atriale, sebbene tale effetto si sia dimostrato di lieve entità ed evidenziabile con maggiore consistenza nelle meta-analisi rispetto a singoli studi controllati.

Bibliografia

1. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271(11):840-844.
2. Conen D, Tedrow UB, Koplan BA, Glynn RJ, Buring JE, Albert CM. Influence of systolic and diastolic blood pressure on the risk of incident atrial fibrillation in women. *Circulation*. 2009;119(16):2146-2152.
3. Verdecchia P, Reboldi G, Gattobigio R, Bentivoglio M, Borgioni C, Angeli F, Carluccio E, Sardone MG, Porcellati C. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension*. 2003;41(2):218-223.
4. Frustaci A, Chimenti C, Bellocci F, Morgante E, Russo MA, Maseri A. Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*. 1997;96(4):1180-1184.
5. Sun Y, Ratajska A, Zhou G, Weber KT. Angiotensin-converting enzyme and myocardial fibrosis in the rat receiving angiotensin II or aldosterone. *J Lab Clin Med*. 1993;122(4):395-403.
6. Kumagai K, Nakashima H, Urata H, Gondo N, Arakawa K, Saku K. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2197-2204.
7. Li D, Shinagawa K, Pang L, Leung TK, Cardin S, Wang Z, Nattel S. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on the development of the atrial fibrillation substrate in dogs with ventricular tachypacing-induced congestive heart failure. *Circulation*. 2001;104(21):2608-2614.
8. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, Racine N, Levesque S, White M, Guerra PG, Ducharme A. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003;107(23):2926-2931.
9. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362(9386):759-766.
10. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1667-1675.
11. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B, Ibsen H, Julius S, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Nieminen MS, Devereux RB. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):712-719.
12. Schneider MP, Hua TA, Böhm M, Wachtell K, Kjeldsen SE, Schmieder RE. Prevention of atrial fibrillation by Renin-Angiotensin system inhibition: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(21):2299-2307.