



# 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](http://www.patientandcvr.com)

Anno VIII - N. 3, 2016

ISSN 2039-8360

DALLA MULTIDISCIPLINARITÀ  
ALLA COMPLESSITÀ CLINICA:  
COME AFFRONTARE EFFICACEMENTE  
LA STORIA NATURALE DELLA MEDICINA

EFFETTO DI UN NUTRACEUTICO  
COMBINATO A MEDIO TERMINE  
SU CONTROLLO PRESSORIO,  
OTTIMIZZAZIONE DELLA COLESTEROLEMIA  
LDL E RISCHIO CARDIOVASCOLARE STIMATO:  
FOLLOW-UP DI UNO STUDIO PILOTA

LA MISURAZIONE DELLA PRESSIONE  
ARTERIOSA DOMICILIARE: CHE COSA  
ABBIAMO OTTENUTO FINO AD OGGI  
E CHE COSA POSSIAMO OTTENERE IN FUTURO

THE DAY AFTER... UN EVENTO CORONARICO  
ACUTO. QUALE RUOLO PER GLI ACIDI GRASSI  
POLINSATURI - PUFA N-3?



- Dalla multidisciplinarietà alla complessità clinica: 5  
come affrontare efficacemente la storia naturale della medicina  
*Claudio Borghi, Ettore Ambrosioni*
- Effetto di un nutraceutico combinato a medio termine su controllo pressorio, 10  
ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato:  
follow-up di uno studio pilota  
*Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove,  
Marina Giovannini, Sergio D'Addato*
- La misurazione della pressione arteriosa domiciliare: che cosa abbiamo ottenuto 15  
fino ad oggi e che cosa possiamo ottenere in futuro  
*Lorenzo Ghiadoni*
- The day after... un evento coronarico acuto. Quale ruolo per gli acidi grassi 19  
polinsaturi - PUFA N-3?  
*Giovambattista Desideri, Andrea Fontanella*

**Editore**

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

**Direttore responsabile** Mauro Rissa

**Direttore scientifico** Claudio Borghi

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

**Capo redattore**

Eugenio Roberto Cosentino

**Redazione scientifica**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Segreteria di redazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
[redazione@edizionisinergie.com](mailto:redazione@edizionisinergie.com)

**Impaginazione**

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

**Stampa**

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

**Tiratura**

10.500 copie

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

*Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.*

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

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

Copyright ©2016 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche  
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.



# Dalla multidisciplinarietà alla complessità clinica: come affrontare efficacemente la storia naturale della medicina

Claudio Borghi, Ettore Ambrosioni  
*Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna*

A dispetto di un certo grado di apparente ripetitività ed ovvietà dell'atto medico...  
...la medicina resta una arte basata su principi scientifici che appare estremamente  
dinamica in stretta dipendenza con la costante modifica dello scenario in cui opera

## **Premessa**

La scienza medica gioca un ruolo fondamentale nella qualità di vita del genere umano. La sua espressione prevalente è dipendente da una serie integrata di fattori che vanno dalle caratteristiche dei pazienti, alle scoperte della ricerca e la loro potenzialità di applicazione e dalle limitazioni del sistema regolatorio che determina quanto dell'insieme di potenziali innovazioni può essere applicato alla gestione giornaliera della pratica clinica. Molte delle modifiche che coinvolgono la medicina avvengono con modalità non immediatamente percettibili e spesso la coscienza degli avvenimenti diventa di largo dominio solo quando è in grado di incidere in maniera tangibile su uno dei motori tradizionali della attenzione: le statistiche sanitarie, la voracità dei media o la spesa pubblica. Negli ultimi 15-20 anni la medicina è andata incontro ad una serie di modifiche sostanziali, ma frazionate in un lungo periodo di tempo in modo da raggiungere la soglia di percezione solo in tempi recenti (Fig. 1). Oggi lo sviluppo di una coscienza orientata alla "nuova" medicina clinica appare essenziale come essenziale appare la identificazione dei suoi connotati e la pianificazione su come adattare gli strumenti medici tradizionali (es. diagnosi e terapia) alla realtà incidente.

Questa breve revisione si propone questo scopo attraverso la identificazione di specifici punti di riflessione la cui percezione appare indispensabile per avviare un processo di riforma razionale dell'approccio al paziente e dell'utilizzo delle risorse disponibili.

## **Il dinamismo della medicina**

A dispetto di un certo grado di apparente ripetitività ed ovvietà dell'atto medico, qualunque esso sia, che spesso illude che la professione medica possa essere svolta dignitosamente da chiunque, la medicina resta una arte basata su principi scientifici che appare estremamente dinamica in stretta dipendenza con la costante modifica dello scenario in cui opera. Ciò significa che anche se la pratica medica si basa su principi generali indispensabili e sulla acquisizione di un corpo di conoscenze talora mnemoniche e nozionistiche (tutti conoscono l'aspetto poderoso dei testi di medicina), la traduzione in pratica di quelle conoscenze e la integrazione reciproca delle stesse dipende dalla capacità dell'uomo di intercettarne la presenza nel singolo

Oggi lo sviluppo di una coscienza orientata alla "nuova" medicina clinica appare essenziale.

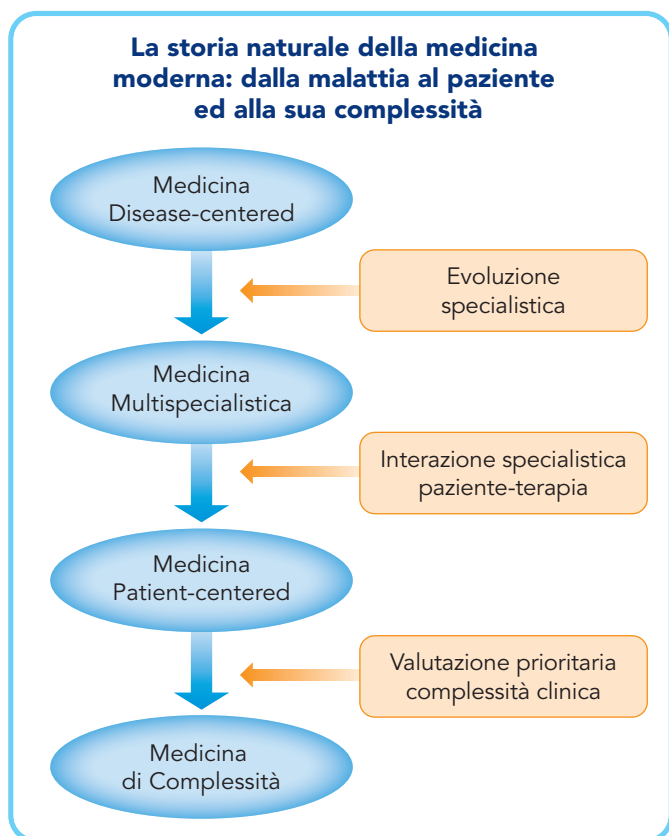


Figura 1

paziente e di percepirne il modo variabile di presentarsi sulla base delle caratteristiche specifiche di ogni individuo in termini demografici, sociali e clinici. In breve, la difficoltà della medicina non è imparare quali siano i sintomi di una malattia e le modalità con le quali si possono curare, ma riconoscerne gli elementi caratterizzanti e distintivi quando questi sono mescolati ad aspetti rassomiglianti e dovuti alla evoluzione fisiologica del soggetto.

### La attivazione del pensiero

In termini di atteggiamento individuale e di intervento socio-sanitario, il dinamismo della Medicina può essere vissuto in maniera *conservativa* o *prospettica*. L'approccio conservativo corrisponde ad un tipico atteggiamento passivo, basato sull'adattamento delle proprie conoscenze ed i propri principi di pratica clinica alle esigenze frontali senza cercare di comprendere se la dinamica di fondo sia modificata e se esista una nuova sequenza fisiopatologica sulla quale modellare il proprio intervento professionale. In questa logica si riconosce

l'impiego abbondante di farmaci sintomatici che può contribuire a tamponare la situazione, ma determina invariabilmente una condizione di polifarmacoterapia spesso irrazionale poco gestibile, una riduzione della probabilità di adeguata compliance al trattamento e un elevato rischio di ricorso al ricovero ospedaliero quando i sintomi di fondo (e talora iatrogeni) fanno emergere un nuovo quadro clinico-sindromico.

Nell'approccio prospettico, il dinamismo della medicina diventa una risorsa che promuove la ricerca di soluzioni cliniche finalizzate a modificare il proprio approccio di fondo, cercando di comprendere quale sia di volta in volta l'elemento causale prevalente e dirigendo il proprio intervento alla correzione del meccanismo primario di malattia. Quest'ultimo potrebbe non essere quello alla base della malattia principale, ma quello che è diventato prevalente nella situazione contingente che si sta affrontando (es. focolaio broncopneumonico in un paziente con scompenso cardiaco). Tale approccio contribuisce a rendere più razionale e appropriata la diagnostica, a ricorrere a trattamenti con un razionale meccanicistico e all'impiego più sistematico di combinazioni di farmaci razionali che permettano di ridurre la piaga della polifarmacoterapia. Come è ovvio, non tutte le problematiche cliniche possono trovare una soluzione logica e razionale, ma ciò che il moderno approccio al dinamismo della medicina impone è lo sviluppo di una mentalità che non si arresti alla evidenza più macroscopica, ma cerchi di affondare il proprio intervento nella razionalità che trae la sua forza dal ragionamento fisiopatologico. Questo atteggiamento razionale e plastico al tempo stesso, riduce un po' l'aspetto romantico di una medicina fatta di intuizioni geniali, ma al tempo stesso ha permesso e permetterà di interpretare ed affrontare la medicina di ogni epoca, da quella del secolo scorso a quella attuale e futura che hanno connotati molto diversi identificabili nel grande problema della complessità.

### La essenza e la sostanza

In termini clinici, il dinamismo della medicina si articola su due concetti fondamentali e cioè la *essenza* e la *sostanza*.

Alla prima appartengono i principi fondanti della cultura medica che vanno dal sapere di base fino ai principi deontologici della professione. Il sapere di base risulta indispensabile per potere affrontare la professione

La forza del sapere di base sono lo studio e la cultura che non possono essere eluse per affrontare la medicina di ogni tempo.

L'aspetto di multidisciplinarietà governato dal metodo di indagine clinica evoluta, trova oggi applicazione nel concetto di intensità di cure, ma anche nella multidisciplinarietà delle decisioni clinico-terapeutiche.

medica, ma anche per individuare tutte le possibili connessioni che si possono stabilire tra tutti gli elementi che lo compongono, con conseguente incremento della probabilità di operare nell'ambito della medicina moderna sulla base dei principi descritti in precedenza. La forza del sapere di base sono lo studio e la cultura che non possono essere eluse per affrontare la medicina di ogni tempo.

All'ambito della sostanza appartiene tutto ciò che attiene alla corretta pratica clinica e si basa sulla applicazione della essenza al singolo paziente nelle specifiche condizioni in cui ci si trova ad operare. L'insieme delle conoscenze viene adeguato alle caratteristiche del paziente e in condizioni di rispetto della deontologia in senso lato si procede ad affrontare gli aspetti diagnostici e terapeutici.

Nell'approccio alla medicina attuale essenza e sostanza sono due aspetti inscindibili in cui la natura complessa della professione può essere semplificata disponendo della quantità massima di conoscenze e delle capacità di applicarle con successo nel caso clinico specifico. Una preparazione esageratamente erudita, ma priva di indirizzo pratico è altrettanto inutile quanto una conoscenza delle procedure di intervento in assenza di competenza per un loro impiego razionale. In questa ottica il sapere proposto a qualsiasi livello didattico dovrebbe essere organizzato in maniera efficace sia sul versante diagnostico che terapeutico, con una conoscenza degli ambiti di applicazione e delle indicazioni preferenziali ed una solida percezione del ruolo che elementi collineari con la malattia, ma altrettanti importanti (es.autonomia, supporto, cognizione, ecc.) potrebbero giocare.

### **Il sapere multidisciplinare e la modernità**

La attuazione di una strategia di approccio alla medicina moderna non può naturalmente prescindere dal-

la interazione tra le diverse conoscenze specifiche quale si concretizza nella gestione clinica basata sulla *multidisciplinarietà*. Tale approccio ha rappresentato la proiezione evolutiva della medicina a partire dagli anni 70' ed ha raggiunto oggi livelli organizzati in ogni ambito, con strutture dedicate e percorsi che prevedono la interazione specialistica come un elemento imprescindibile. La decisione sul singolo paziente viene spesso presa sulla base della interazione dei diversi punti di vista e con una definizione di percorso diagnostico che si basa su una competenza specialistica prevalente, ma adeguata alle caratteristiche del quadro clinico.

L'aspetto di multidisciplinarietà governato dal metodo di indagine clinica evoluta, trova oggi applicazione nel concetto di intensità di cure, ma anche nella multidisciplinarietà delle decisioni clinico-terapeutiche prese su pazienti di pertinenza oncologica, vascolare periferica, pneumologica, nefrologica, trapiantologica e si estende alla multidisciplinarietà intrinseca in ambito strettamente specialistico con istituzioni come l'Heart Team il cui lavoro altro non è che il raggiungimento di una reciproca intesa sul peso relativo di approcci diversi il tutto finalizzato ad ottenere il meglio per il paziente.

Oggi il limite della multidisciplinarietà è rappresentato dal fatto che in una percentuale non trascurabile di pazienti, il quadro clinico non prevede una stretta corrispondenza tra sintomi di malattia e indirizzo specialistico a priori (es.significato della dispnea) e questo rappresenta uno dei grandi aspetti evolutivi della medicina che oggi, pur avvalendosi del sapere specialistico, trova sempre più spesso le sue soluzioni nella costruzione di un progetto diagnostico-terapeutico basato sulla interpretazione meccanicistica sequenziale delle manifestazioni cliniche.

### **L'avvento della complessità**

Oggi la Medicina è ulteriormente cambiata ed alla multidisciplinarietà basata sulla dominanza di un sapere d'organo e di malattia prevalente si è sostituito il concetto di complessità intesa in senso clinico, terapeutico e regolatorio. Il concetto di complessità naturalmente integra e supera il concetto della natura multidisciplinare della patologia, ma aggiunge alcuni altri elementi di complicazione rappresentati legati soprattutto alla longevità della popolazione che rappresenta il substra-

Oggi la Medicina è ulteriormente cambiata ed alla multidisciplinarietà basata sulla dominanza di un sapere d'organo e di malattia prevalente si è sostituito il concetto di complessità intesa in senso clinico, terapeutico e regolatorio.

to che permette a diversi quadri patologici di sovrapporsi nello stesso paziente e, spesso, generare una patologia associativa a se stante. Inoltre le aumentate capacità di gestione di quadri clinici in fase acuta hanno incrementato la prevalenza di pazienti sopravvissuti, ma gravati dalla propria patologia il cui controllo spesso dipende dalla assunzione preventiva di diverse classi di farmaci che contribuiscono ulteriormente a generare complessità clinica.

Oggi la percentuale di pazienti complessi che si presenta alla nostra osservazione è enormemente aumentata per la coesistenza di fattori di rischio identificabili e trattabili che si sovrappongono alla patologia di fondo e tale coesistenza si traduce in una media di 5 condizioni cliniche in media nel singolo soggetto oltre i 65 anni. In questa ottica la nuova medicina non può prescindere dall'approccio alla complessità che impone un sapere trasversale quale può risultare dalla interazione tra la esperienza multidisciplinare e la gestione clinica del paziente basata su aspetti prevalenti delle modalità di presentazione clinica. Sulla base di questo approccio è infatti possibile risolvere il problema della complessità non a partire dalla patologia nota e prevalente, ma dalla rilevanza della manifestazioni cliniche e dei loro rapporti con il profilo patologico del paziente riletto alla luce di tutti i possibili fattori interferenti e confondenti.

### Il potere delle Linee Guida

Chiunque guardi alla Medicina in maniera superficiale o eccessivamente pragmatica potrebbe pensare che il problema "complessità" non sia, nella pratica, così ostico e possa oggi essere risolto dal ricorso alle raccomandazioni di quella pletora di documenti di consenso che passano sotto il nome di "linee guida" che delineando un comportamento prevalente e codificato potrebbero scalzare la decisione clinica multidisciplinare. In questa ottica la complessità appare solo un motivo di sintesi tra le raccomandazioni di diverse linee guida valutate in maniera integrata. La grossola-

nità di questo ragionamento appare evidente perchè il concetto fondante della complessità è la sua natura individuale che rende ogni paziente diverso dall'altro, mentre le linee guida sono indirizzate a sistematizzare lo scibile per una tipologia di pazienti ampiamente stereotipata che presenti caratteristiche comuni e codificate in quanto derivate dai criteri di inclusione/esclusione degli studi clinici che sono il fondamento delle linee guida e delle loro raccomandazioni. Nella complessità trovano applicazione solo frammentarie schegge di linee guida e comunque la loro applicazione deve essere preceduta da una identificazione diagnostica precisa e coerente e dalla certezza assoluta che il quadro clinico sia derivato da una condizione codificata e correggibile nella logica tipica della medicina "disease-oriented" che considera il paziente solo come il contenitore della patologia e oggetto per una analisi di raccomandazioni incentrate sui sottogruppi e sulle "popolazioni speciali".

Non a caso il titolo che definisce le linee guida identifica sempre una condizione clinica prevalente che non può rappresentare il concetto di complessità in quanto, solitamente, i pazienti con la patologia in esame nel documento di consenso non sono di solito presi in considerazione se affetti da un certo grado di una complessità clinica che non permetta di definire l'intervento "come da linee guida".

### Il mondo degli esclusi

Purtroppo la realtà clinica non è così lineare e anche le più accurate linee guida presentano evidenti limiti applicativi e conservano una quota rilevante di arbitrio non sostenuto da evidenze e rappresentato dalle cosiddette "expert opinion" (fino al 50% delle raccomandazioni) che sopperiscono alla mancanza di informazioni derivate da studi clinici più o meno controllati. Il ricorso alla formulazione di expert opinion tende proprio a sopperire alla carenza di evidenze sulla complessità, ma di solito si limita a trattare forme modeste di complessità che co-segregano di solito con la patologia principale (es. diabete e ipertensione, ipertensione e

Purtroppo la realtà clinica non è così lineare e anche le più accurate linee guida presentano evidenti limiti applicativi e conservano una quota rilevante di arbitrio non sostenuto da evidenze.



sindrome metabolica, dislipidemie e diabete, ecc.). La vera complessità clinica resta esclusa anche dal mondo delle opinioni dell'esperto, che comunque sono espressione di un giudizio soggettivo e ci riconducono ancora una volta all'arbitrio della autorità di giudizio (la cosiddetta "evidence-based medicine") dal quale le linee guida avevano avuto origine.

A queste limitazioni si associano quei di pazienti che per complessità della malattia non trovano posto tra le tipologie delle linee guida, nemmeno sotto forma di destinatari di expert opinion (i tipici "outliers") e la cui gestione resta affidata ad una cultura multidisciplinare e ad una gerarchia di priorità di intervento che nelle comprensioni della medicina della complessità può trovare una efficace soluzione.

Chi potrebbe ignorare un approccio ragionato e basato sulla complessità trovandosi ad affrontare un paziente poli-patologico (moltissimi oggi nei nostri ospedali) che richiede una competenza clinico-terapeutica molteplice, ma il cui profilo non è riscontrabile in alcuna linea guida? Chi potrebbe non considerare la strada della complessità per risolvere i problemi di un paziente reale, ma sistematicamente escluso dagli studi clinici proprio per età e presenza di comorbidità? Ed infine, chi potrebbe non riconoscere la importanza di interpretare la complessità nella formulazione di molte di quelle "expert opinion" che tempestano le LG e che sono il frutto del più integrato dei ragionamenti: opinione prevalente tra esperti con diversa estrazione ed applicata nel rispetto di principi di conoscenza di base e della sequenza di eventi più probabile in base alla logica (Parafrasando Conan Doyle/Sherlock Holmes: "dopo avere escluso ciò che nuoce, tutto quello che resta per quanto improbabile può essere la soluzione").

### La eredità consapevole

Complessivamente alla luce delle evidenze cliniche attuali, la evoluzione della medicina moderna è sempre più tesa verso un concetto di complessità intesa in senso lato, che non sempre corrisponde ad una gravità di fondo della casistica. Ciò non toglie che la natura complessa dei problemi ponga comunque difficoltà di gestione corretta della molteplicità degli aspetti in gioco. Nel concetto di complessità clinica trovano posto sia la co-esistenza di diverse condizioni patologiche che l'impatto non sempre prevedibile delle strate-

Con il passaggio da una medicina disease-centered ad una di tipo patient-centered la multidisciplinarietà si è trasformata in approccio alla complessità.

gie attuate per fronteggiarle, in particolare le scelte terapeutiche e le inevitabili implicazioni in termini di interazioni ed effetti indesiderati. La consapevolezza di tale evoluzione deve oggi uniformare una analoga evoluzione del nostro pensiero in termini di approccio clinico-terapeutico che dovrà essere sempre più basato sulla rivalutazione del nesso fisiopatologico tra patologia(e) di fondo e sintomi e sulla conoscenza della ricaduta ad ampio raggio delle scelte in ambito farmacologico che possono correggere, ma anche generare patologia e complessità clinica. Inoltre una evidente rivalutazione deve essere attribuita all'aspetto di coinvolgimento individuale del singolo paziente che rappresenta una delle chiavi del successo e dell'insuccesso nell'approccio alla medicina della complessità e che dipende non solo dalla valutazione adeguata del suo atteggiamento, ma anche dalla capacità del medico di risolvere i problemi complessi introducendo il numero minore possibile di variabili e di interventi potenzialmente intrusivi della vita. Oggi la disponibilità di farmaci indirizzati a target più specifici, la disponibilità di combinazioni terapeutiche pre-costituite, la familiarità di impiego di sistemi di comunicazione e gestione remota dei rapporti medico-paziente potrebbero facilitare il raggiungimento di risultati che una gestione inadeguata e non indirizzata alla complessità non potrebbe assicurare.

Oggi con il passaggio da una medicina *disease-centered* ad una di tipo *patient-centered* la multidisciplinarietà si è trasformata in approccio alla complessità che, comunque, si giova dei medesimi principi di metodologia e di approccio clinico che rappresenta una impalcatura teorico-pratica supportata da principii e in grado di risultare sempre attuale e sempre adeguata alle necessità della medicina e dei pazienti.

### Lettere consigliate

1. Tinetti ME, Bogardus ST Jr, Agostini JV. Potential pitfalls of disease-specific guidelines for patients with multiple conditions. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2870-4.
2. Coleman DL, Johnson DH. The Department of Medicine in 2030: A Look Ahead. *Am J Med.* 2016 Jul 30. doi: 10.1016/j.amjmed. 2016.07.008

# Effetto di un nutraceutico combinato a medio termine su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato: follow-up di uno studio pilota

Arrigo F.G. Cicero, Federica Fogacci, Marilisa Bove, Marina Giovannini, Sergio D'Addato  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è spesso condizionato dalla compresenza di fattori di rischio multipli e le più recenti linee guida suggeriscono un approccio globale alla gestione del rischio, puntando all'ottimizzazione contemporanea di più fattori di rischio allo stesso tempo

## Introduzione

Il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari è spesso condizionato dalla compresenza di fattori di rischio multipli e le più recenti linee guida suggeriscono un approccio globale alla gestione del rischio, puntando all'ottimizzazione contemporanea di più fattori di rischio allo stesso tempo (1).

La compresenza di ipercolesterolemia ed ipertensione arteriosa, spesso per valori non massimali di nessuno dei due fattori di rischio, è molto elevata nella popolazione generale ed associata ad aumentato rischio di malattia cardiovascolare (2). Inoltre la non ottimizzazione dei valori plasmatici di LDL sembra essere associata ad una maggiore necessità di trattamento farmacologico di ipertensione arteriosa incidente (3).

Per quanto riguarda valori subottimali di pressione arteriosa e di colesterolemia, le relative linee guida europee per la gestione di questi due fattori suggeriscono in prima battuta un approccio legato alla modificazione dello stile di vita in senso terapeutico (4,5).

Tuttavia, l'efficacia di una modificazione dello stile di vita potrebbe essere magnificata dall'associazione con nutraceutici ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante clinicamente testati (6). Questa ipotesi di lavoro è supportata dalla recente pubblicazione di diversi trials clinici controllati relativi all'efficacia antipertensiva (7) ed ipocolesterolemizzante (8) di numerose molecole di origine naturale. L'associazione di queste due potrebbe avere risvolti positivi sia in termini di efficacia che di costi.

In uno report precedente avevamo già mostrato come un'associazione di nutraceutici ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante fosse efficace, già a 4 settimane di

L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'effetto di un nutraceutico combinato ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato.

trattamento, nel ridurre i valori di pressione arteriosa e di colesterolemia LDL in un piccolo campione di soggetti con entrambi i parametri in studio a livelli subottimali (9).

L'obiettivo di questo studio è stato valutare l'effetto di un nutraceutico combinato ad azione antipertensiva ed ipocolesterolemizzante su controllo pressorio, ottimizzazione della colesterolemia LDL e rischio cardiovascolare stimato.

### Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 30 pazienti pre-ipertesi ed ipertesi di primo grado con colesterolemia LDL > 115 mg/dL, non farmacologicamente trattati, con rischio cardiovascolare stimato moderato, secondo algoritmo SCORE.

Lo studio è stato condotto secondo le regole etiche della dichiarazione di Helsinki e tutti i pazienti hanno formalmente acconsentito allo studio.

Dopo 4 settimane di dieta di stabilizzazione, durante le quali i pazienti sono stati istruiti alla scelta di alimenti corretti, ad evitare eccessi e ad aumentare la propria attività fisica quotidiana, gli stessi soggetti sono stati randomizzati ad assumere un nutraceutico combinato o un placebo indistinguibile per colore e sapore, una bustina tutte le mattine prima di colazione.

Il prodotto testato conteneva un mix di sostanze bioattive (BPLN, contenente un donatore di ossido nitrico, magnesio, e vitamine) a dimostrata azione antipertensiva ed un estratto di Riso Rosso Fermentato titolato in Monacolina K a 10 mg/dose.

I tre giorni precedenti è stato richiesto ai pazienti di misurare la loro pressione domiciliare alle ore 7.00 (prima di colazione) ed alle ore 19 (prima di cena), eseguendo 3 misurazioni consecutive, come da linee guida. I parametri pre-trattamento e post-trattamento considerati (pressione arteriosa sistolica, diastolica, di polso e media) sono stati derivati dalla media dei dati raccolti nelle 3 misurazioni mattutine e serali dei 3 giorni.

I pazienti sono stati quindi sottoposti a visita ed esame ematochimico per la valutazione dell'assetto metabolico e relativi parametri di sicurezza (Colesterolo totale e HDL, trigliceridi, Colesterolo LDL, GOT, GPT, CPK) al basale e dopo 2 e 4 mesi. Tutti i parametri sono stati misurati con metodica standardizzata.

I dati sono stati confrontati con ANCOVA impiegando il software statistico SPSS 21.0 e considerando una soglia di significatività di 0.05.

### Risultati

Sono stati arruolati 30 soggetti di età media  $56 \pm 9$  anni, equidistribuiti fra uomini e donne.

Lo studio è stato condotto su 30 pazienti pre-ipertesi ed ipertesi di primo grado con colesterolemia LDL > 115 mg/dL, non farmacologicamente trattati, con rischio cardiovascolare stimato moderato, secondo algoritmo SCORE.

Il prodotto testato conteneva un mix di sostanze bioattive (BPLN, contenente un donatore di ossido nitrico, magnesio, e vitamine) a dimostrata azione antipertensiva ed un estratto di Riso Rosso Fermentato titolato in Monacolina K a 10 mg/dose.

Nessun paziente ha lamentato effetti collaterali durante l'assunzione del prodotto attivo e del placebo. Non sono state osservate variazioni significative per quanto riguarda frequenza cardiaca, trigliceridemia, livelli di HDL-C, transaminasi e CPK. L'accettazione globale dei prodotti è stata buona in entrambi i gruppi.

Le variazioni dei principali parametri di efficacia è stata riassunta in tabella 1 e 2. Nel gruppo con placebo si è osservata una minima ma significativa riduzione della colesterolemia LDL e della pressione arteriosa sistolica mattutina rispetto al basale, compatibile con l'effetto della prosecuzione della modificazione dello stile di vita prescritto alla visita di screening.

Il gruppo trattato con nutraceutico ha invece mostrato una significativa riduzione di tutti i parametri pressori mattutini e della sola pressione arteriosa sistolica serale, associato ad una riduzione significativa della colesterolemia LDL, entrambi sia versus la baseline che versus il gruppo trattato con placebo. Questo si è tradotto in una riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato solo nel gruppo trattato con nutraceutici, sia versus la baseline che versus il gruppo trattato con placebo.

Questi effetti si sono mantenuti anche dopo le prime 4 settimane di trattamento e confermano, specie per gli effetti sulla pressione arteriosa, che i risultati preliminari non sono dovuti a semplici variazioni volumiche e che non portano a fenomeni di adattamento/tachifilassi.

Il gruppo trattato con nutraceutico ha invece mostrato una significativa riduzione di tutti i parametri pressori mattutini e della sola pressione arteriosa sistolica serale, associato ad una riduzione significativa della colesterolemia LDL, entrambi sia versus la baseline che versus il gruppo trattato con placebo.

### Variatione dei parametri di efficacia considerati nel gruppo trattato con placebo

	Baseline	4 settimane	8 settimane
PAS mattutina (mmHg)	145±9	141±10*	140±6*
PAD mattutina (mmHg)	91±3	89±4	89±6
PP mattutina (mmHg)	54±4	52±5	54±3
PAM mattutina (mmHg)	109±12	106±11	107±9
PAS serale (mmHg)	148±8	147±10	146±9
PAD serale (mmHg)	92±4	92±3	90±4
PP serale (mmHg)	56±5	55±4	56±4
PAM serale (mmHg)	111±12	110±10	109±12
LDL-C (mg/dL)	161±12	155±11*	151±13*
Non-HDL-C (mg/dL)	190±14	186±13*	185±12*
Rischio CV stimato %	5.1±0.8	4.6±0.9	4.5±1.0*

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica, PAD= Pressione Arteriosa Diastolica, PP= Pressione di Polso, PAM= Pressione Arteriosa Media, LDL-C= LDL colesterolo, CV= Cardiovascolare

\*P<0.05 Vs. baseline

Tabella 1

### Variatione dei parametri di efficacia considerati nel gruppo trattato con attivo

	Baseline	4 settimane	8 settimane
PAS mattutina (mmHg)	146±8	139±6*°	137±7*°
PAD mattutina (mmHg)	90±4	86±3*°	85±4*°
PP mattutina (mmHg)	56±3	53±2*	53±3*
PAM mattutina (mmHg)	109±11	104±9*°	103±9*°
PAS serale (mmHg)	149±9	145±8*°	145±8*°
PAD serale (mmHg)	91±5	89±4	88±3*
PP serale (mmHg)	58±4	56±3	57±4
PAM serale (mmHg)	110±12	108±10	108±9
LDL-C (mg/dL)	159±14	128±13*°	126±12*°
Non HDL-C (mg/dL)	188±16	157±14*°	152±13*°
Rischio CV stimato %	5.2±0.7	3.8±0.5*°	3.7±0.4*°

PAS= Pressione Arteriosa Sistolica, PAD= Pressione Arteriosa Diastolica, PP= Pressione di Polso, PAM= Pressione Arteriosa Media, LDL-C= LDL colesterolo, CV= Cardiovascolare

\*P<0.05 Vs. baseline ° P<0.05 Vs. placebo

Tabella 2

#### Discussione

Un numero sempre crescente di studi clinici controllati e meta-analisi degli stessi supporta l'impiego razionale dei nutraceutici per la gestione dei principali fattori di rischio cardiovascolari (10,11).

I risultati del nostro studio preliminare mostrano chiaramente come il trattamento nutraceutico combinato proposto sia stato associato ad una riduzione significativa della cole-

sterolemia LDL e della colesterolemia non HDL, in linea con quanto atteso in funzione del contenuto in monacolina K da riso rosso fermentato (12). Di particolare interesse è proprio l'effetto sulla colesterolemia non HDL, che viene sempre più frequentemente additato come fattore di rischio lipidico cardiovascolare anche più potente della colesterolemia LDL, raggruppando in sé tutte le frazioni lipidiche aterogene (13). Anche il moderato, ma significativo, effetto

antipertensivo osservato è stato in linea con quello previsto dal contenuto di principi bioattivi ad azione vasodilatatrice presenti nell'integratore testato (14). Il risultato finale è stato una riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato secondo algoritmo SCORE dell'1.5% con un ottimo profilo di tollerabilità.

La tollerabilità del riso rosso fermentato è peraltro aumentata dalla presenza nell'integratore di una quantità adeguata di magnesio, che svolge una funzione protettiva sul muscolo (15). Ma il magnesio svolge anche un'azione protettiva circa lo sviluppo di calcificazioni vascolari e quindi di aterosclerosi (16).

I principali limiti di questo studio esplorativo sono stati la ridotta numerosità campionaria e la breve durata del test, per cui non è al momento dato sapere se (almeno per l'effetto antipertensivo) si possa avere un adattamento all'effetto e quindi una riduzione dell'efficacia sul lungo termine. Ulteriori studi devono essere condotti su più soggetti e di durata maggiore. Tuttavia l'efficacia e sicurezza di impiego dei singoli componenti inclusi nella formulazione testata nel nostro studio è stata già ampiamente dimostrata in numerosi studi di durata maggiore ed adeguatamente potenti.

In conclusione, il nutraceutico composito testato riduce a medio termine colesterolemia LDL e non-HDL e pressione arteriosa sistolica e diastolica, portando quindi a riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato in un campione di pazienti affetti da pre-ipertensione o ipertensione di primo grado e livelli subottimali di colesterolemia LDL.

#### Bibliografia essenziale

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, Cooney MT, Corrà U, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FD, Løchen ML, Löllgen H, Marques-Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, Bart van der Worp H, van Dis I, Verschuren WM. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207-74.
2. Cicero AF, Rosticci M, D'Addato S, Baronio C, Grossi G, Grandi E, Borghi C. Population health needs assessment and healthcare services use in a 3 years follow-up on administrative and clinical data: results from the Brisighella Heart Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2014 Mar;21(1):45-51.
3. Borghi C, Cicero AF, Saragoni S, Buda S, Cristofori C, Lilli P, Degli Esposti L. Rate of control of LDL cholesterol and incident hyperten-

Il nutraceutico composito testato riduce a medio termine colesterolemia LDL e non-HDL e pressione arteriosa sistolica e diastolica, portando quindi a riduzione significativa del rischio cardiovascolare stimato.

sion requiring antihypertensive treatment in hypercholesterolemic subjects in daily clinical practice. *Ann Med*. 2014 Mar;46(2):97-102.

4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013 Jul;31(7):1281-357.
5. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul;32(14):1769-818.
6. Cicero AF, Borghi C. Evidence of clinically relevant efficacy for dietary supplements and nutraceuticals. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Jun;15(3):260-7.
7. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. *Ann Med*. 2015;47(6):447-56.
8. Cicero AF, Ferroni A, Ertek S. Tolerability and safety of commonly used dietary supplements and nutraceuticals with lipid-lowering effects. *Expert Opin Drug Saf*. 2012 Sep;11(5):753-66.
9. Cicero AF, D'Addato S. Approccio nutraceutico combinato del rischio cardiovascolare stimato: uno studio clinico pilota, randomizzato in doppio cieco. *Pharmanutrition & Functional Foods* 2016;1(1):23-25.
10. Cicero AF, Colletti A. Role of phytochemicals in the management of metabolic syndrome. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15;23(11):1134-44.
11. Cicero AF, Colletti A. Combinations of phytomedicines with different lipid lowering activity for dyslipidemia management: The available clinical data. *Phytomedicine*. 2016 Oct 15;23(11):1113-8.
12. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98611.
13. Rana JS, Boekholdt SM, Kastelein JJ, Shah PK. The role of non-HDL cholesterol in risk stratification for coronary artery disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Apr;14(2):130-4.
14. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with clinically detectable blood pressure lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Feb 6. doi: 10.1111/bcp.12902. [Epub ahead of print]
15. Ayuk J, Gittoes NJ. Contemporary view of the clinical relevance of magnesium homeostasis. *Ann Clin Biochem*. 2014 Mar;51(Pt 2):179-88.
16. Nicoll R, Howard JM, Henein MY. A review of the effect of diet on cardiovascular calcification. *Int J Mol Sci*. 2015 Apr 21;16(4):8861-83.

# La misurazione della pressione arteriosa domiciliare: che cosa abbiamo ottenuto fino ad oggi e che cosa possiamo ottenere in futuro

Sebbene la PA ottenuta nell'ambulatorio del medico (PA clinica) sia ancora la metodica di riferimento, la misurazione al di fuori dell'ambulatorio medico ha un ruolo sempre più importante perché valutata in modo più accurato il carico pressorio

Lorenzo Ghiadoni

*European Clinical Hypertension Specialist, Professore Associato di Medicina Interna  
Dipartimento di medicina Clinica e sperimentale, Università di Pisa*

## Introduzione

L'ipertensione arteriosa rappresenta il principale fattore di rischio cardiovascolare e la corretta misurazione della pressione arteriosa (PA) è fondamentale per la sua diagnosi e gestione (1). Sebbene la PA ottenuta nell'ambulatorio del medico (PA clinica) sia ancora la metodica di riferimento, la misurazione al di fuori dell'ambulatorio medico ha un ruolo sempre più importante perché valutata in modo più accurato il carico pressorio (1-3). In particolare, la misurazione della PA domiciliare, avvalendosi della disponibilità di apparecchi elettronici validati sempre più efficienti, offre il vantaggio di valutare i valori di PA registrati nell'arco di giorni, settimane e mesi, in assenza del personale medico (limitando il cosiddetto "effetto camice bianco"), di una maggiore riproducibilità rispetto alla PA clinica (4-5) e la possibilità inviare i dati pressori dei

I valori di PA domiciliare sono più bassi di quelli ottenuti con la PA clinica, ed i valori di 140/90 mmHg della PA clinica corrispondono ai 135/85 mmHg della PA domiciliare.

pazienti al medico o al centro di riferimento per una migliore gestione terapeutica.

I valori di PA domiciliare sono più bassi di quelli ottenuti con la PA clinica, ed i valori di 140/90 mmHg della PA clinica corrispondono ai 135/85 mmHg della PA domiciliare; pertanto questo limite è utilizzato per la diagnosi di ipertensione con la misurazione della PA domiciliare (1-3).

## Rilevanza prognostica della PA domiciliare

Numerosi studi clinici hanno documentato il valore prognostico della PA domiciliare (6-8), dimostrando che possa rappresentare un predittore di rischio migliore della PA clinica (9), in parte anche indipendente alla PA monitorata nelle 24 ore (6). Inoltre, la misurazione PA domiciliare, permette di valutare la presenza di differenti categorie pressorie con differente profilo di rischio (Fig. 1). In particolare, l'ipertensione clinica isolata si associa con un moderato aumento del rischio cardiovascolare rispetto ai soggetti normotesi, mentre la presenza di ipertensione mascherata è associata ad un rischio cardiovascolare più vicino a quello dei pazienti con ipertensione arteriosa sostenuta (6,9). Il

**Classificazione in base ai valori di pressione arteriosa (PA) clinica e domiciliare in 4 categorie di soggetti a differente profilo di rischio cardiovascolare**

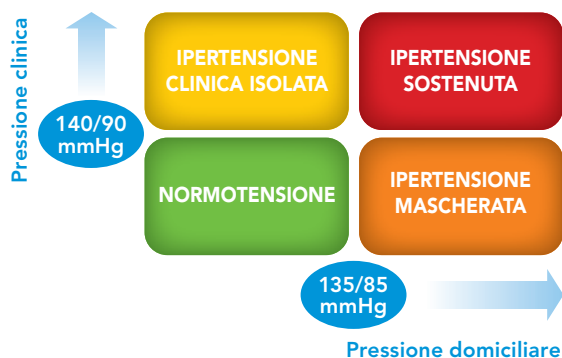


Figura 1

significato prognostico può essere differente in assenza o presenza di terapia farmacologica (10), dato che i pazienti con ipertensione mascherata sembrano avere lo stesso rischio dell'ipertensione "sostenuta" in pazienti trattati e non trattati, mentre l'ipertensione clinica isolata sembra essere associata ad un rischio significativamente più alto dei normotesi soltanto nei pazienti non trattati (Fig. 2). Quindi, la misurazione della PA domiciliare è importante per la diagnosi di ipertensione arteriosa e per la stratificazione del rischio cardiovascolare e dovrebbe essere utilizzata in

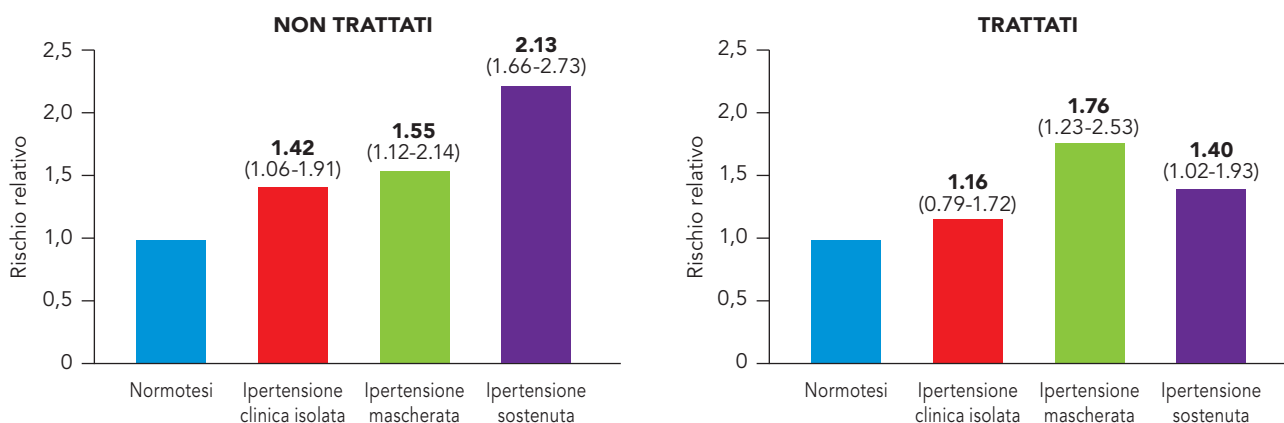
tutti i pazienti in associazione alla valutazione della PA clinica. Inoltre, la PA domiciliare può essere particolarmente utile in popolazioni speciali, come in donne gravide (in particolare in presenza di pre-eclampsia), i soggetti ad elevato rischio cardiovascolare (ad esempio, quelli con diabete mellito o malattia renale), in bambini, adolescenti e soggetti anziani, anche se sono ancora necessari ulteriori studi per definire i limiti di normalità in queste categorie di pazienti.

**PA domiciliare e controllo pressorio**

La valutazione della PA domiciliare è anche utile nella gestione a lungo termine dei pazienti ipertesi in trattamento. Infatti, i pazienti che misurano la PA domiciliare rispetto a quelli che non la rilevano hanno un migliore controllo dei valori pressori (11), che è probabilmente legato al coinvolgimento attivo nella gestione della loro condizione, favorendo l'aderenza alla terapia prescritta (12). Inoltre, la misurazione della PA domiciliare eseguita alla mattina e alla sera e, se necessario, anche in altri momenti della giornata può facilitare l'individuazione di differenze tra i trattamenti farmacologici in termini di copertura farmacologica della PA dei vari momenti della giornata (13) e può essere particolarmente importante per documentare un eccessivo abbassamento della PA nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare come gli anziani, i diabetici, i coronaropatici.

La trasmissione dei dati della PA domiciliare (tele monitoraggio) favorisce un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa (14), per la condivisione dei dati con i professionisti sanitari, eliminando il rischio della mancata trasmis-

**Rischio relativo con limiti di confidenza per mortalità cardiovascolare nei soggetti con ipertensione da camice bianco, mascherata ed ipertesi rispetto ai normotesi, in presenza o meno di trattamento antiipertensivo**



dati da voce bibliografica 10

Figura 2

**Numero di farmaci e percentuale di pazienti (con limiti di confidenza) nei gruppi randomizzati a gestione standard telemonitoraggio**

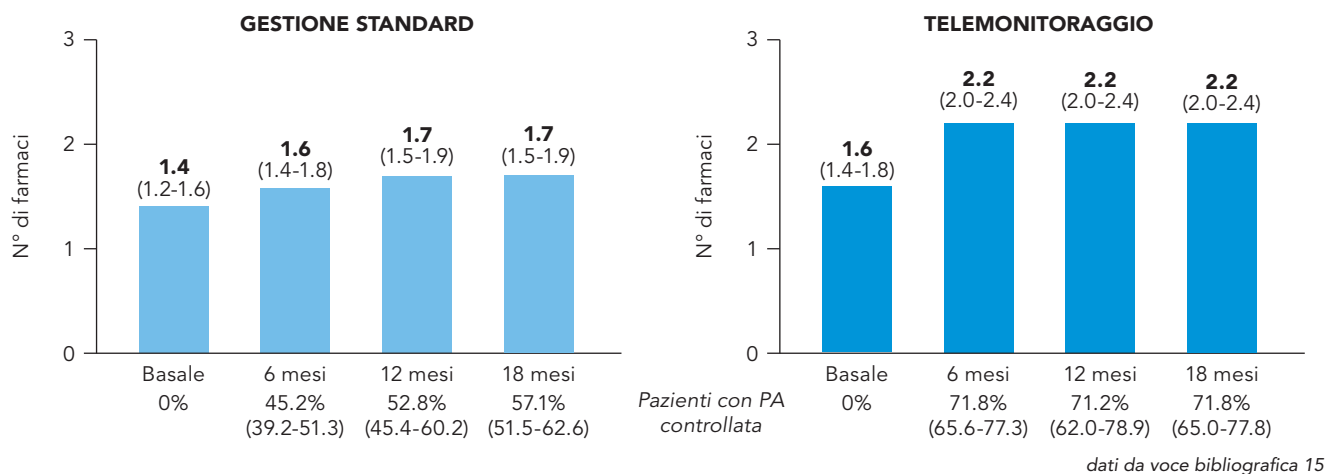


Figura 3

sione dei valori di PA riscontrati a domicilio. Inoltre, il telemonitoraggio dei valori di PA domiciliare determina un'importante riduzione della PA nei pazienti ipertesi non controllati, attraverso una migliore gestione della terapia ed incremento del numero di farmaci, e viene mantenuta anche dopo 6 mesi dalla fine dell'intervento, anche utilizzando un farmacista come "case manager" (Fig. 3) (15). Tuttavia, l'utilizzo delle tecnologie di teletrasmissione è dipendente dall'organizzazione e dalle risorse del sistema sanitario e al momento l'interpretazione dei dati ottenuti dalla misurazione della PA domiciliare dovrebbe essere ancora sotto la sorveglianza del medico (1-3).

**Come ottenere misurazioni affidabili**

La procedura per l'auto-misurazione della PA domiciliare deve essere adeguatamente spiegata al paziente, possibilmente con un breve ma appropriato training con supervisione sanitaria; deve essere scoraggiata l'auto-modificazione del trattamento da parte dei pazienti sulla base della PA domiciliare e un'eccessiva frequenza di misurazioni domiciliari, standardizzando le condizioni di misurazione (Tab. 1). E' fondamentale utilizzare soltanto misuratori oscillometrici completamente automatici, con manicotto di dimensioni adeguate e da applicare al braccio (non al polso o al dito),

validati in base a protocolli internazionalmente riconosciuti (1-3). Nei dai pazienti con aritmie (ad esempio fibrillazione atriale) non compensate, la tecnica oscillometrica può risultare imprecisa (2). Sebbene i misuratori automatici possano segnalare un battito cardiaco irregolare, non possono diagnosticare una fibrillazione atriale, che può essere valutata soltanto con la palpazione accurata del polso eventualmente seguita da registrazione ECG come recentemente ribadito dall' Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS).

Gli errori metodologici più frequenti nella misurazione della PA domiciliare riguardano il posizionamento non adeguato del bracciale (1 paziente su 3!), e l'uso di bracciali di dimensioni non adeguate alla circonferenza del braccio del paziente (come ad esempio nei pazienti obesi), che portano a sovrastima dei valori pressori, determinando un possibile incremento inappropriato della terapia antiipertensiva, o favorendo situazioni iatrogene di ipotensione.

Lo sviluppo di nuovi dispositivi con bracciali in grado di garantire una più ampia superficie di contatto e di dimensione adeguata per rilevare correttamente la PA nella larga maggioranza dei pazienti, senza risentire in modo rilevante del

La procedura per l'auto-misurazione della PA domiciliare deve essere adeguatamente spiegata al paziente, possibilmente con un breve ma appropriato training con supervisione sanitaria.

E' fondamentale utilizzare soltanto misuratori oscillometrici completamente automatici, con manicotto di dimensioni adeguate e da applicare al braccio (non al polso o al dito), validati in base a protocolli internazionalmente riconosciuti.



### Raccomandazioni per una corretta misurazione della PA al domicilio

- Misurare PA in una stanza tranquilla, a paziente seduto con schiena e braccio supportati, dopo 5 minuti di riposo
- Eseguire le misurazioni ogni giorno per i 7 giorni che precedono la visita medica, al mattino al risveglio prima di assumere la terapia ed alla sera prima dell'assunzione del pasto
- Utilizzare strumenti dotati di memoria interna per i valori misurati
- Ripetere almeno una seconda misurazione a distanza di almeno un minuto (ed eventualmente anche una terza), calcolandone la media
- Eseguire almeno 1 misurazione a settimana, in particolare nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato per stimolare l'aderenza al trattamento, nei periodi lontani alla visita
- Stimolare l'invio dei dati attraverso tecniche di telemedicina e di applicazioni per smartphones

Tabella 1

posizionamento rispetto all'arteria omerale, garantisce una misurazione sempre accurata e corretta che permette al paziente ed al medico di essere certi dei valori di PA misurati (16). Infine, è importante che misuratori e bracciali automatici abbiano una validazione anche in particolari popolazione di pazienti a rischio come i diabetici ([www.dableducational.org](http://www.dableducational.org)) e la possibilità di memorizzare i dati e inviarli al medico attraverso tecniche di telemedicina ed eventualmente di applicazioni per smartphones.

#### Conclusioni

La misurazione della PA domiciliare migliora notevolmente la gestione del paziente affetto da ipertensione arteriosa, utilizzando una corretta metodologia ed interpretazione dei valori pressori, unitamente ad un'adeguata formazione del paziente.

E' auspicabile che la disponibilità di dispositivi con dimensione del bracciale adeguata per un numero maggiore di individui con differenti dimensioni del braccio e di manicotti validati per garantire misure affidabili della PA domiciliare anche se non correttamente posizionati, possa contribuire ad un migliore diagnosi e gestione dell'ipertensione arteriosa anche attraverso la telemedicina.

#### Bibliografia

1. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31(7):1281-357.
3. Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring. *J Hypertens* 2008; 26(8):1505-26.
3. Parati G, Palatini P, Ferrucci A. Misurazione della pressione arterio-

sa al domicilio. *Ipertensione e prevenzione cardiovascolare* 2012; 19(4): 197- 200.

4. Stergiou GS, Baibas NM, Gantzaru AP, et al. Reproducibility of home, ambulatory, and clinic blood pressure: implications for the design of trials for the assessment of antihypertensive drug efficacy. *Am J Hypertens* 2002;15:101-5.
- Parati G, Mancia G. Assessing the white-coat effect: which blood pressure measurement should be considered? *J Hypertens* 2006;24(1):29-31.
6. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension* 2006;47(5):846-53.
7. Ohkubo T, Asayama K, Kikuya M, et al. How many times should blood pressure be measured at home for better prediction of stroke risk? Ten-year follow-up results from the Ohasama study. *J Hypertens* 2004; 22(6):1099-104.
8. Stergiou GS, Baibas NM, Kalogeropoulos PG. Cardiovascular risk prediction based on home blood pressure measurement: the Didima study. *J Hypertens* 2007; 25(8):1590-6.
9. Fagard RH, Cornelissen VA. Incidence of cardiovascular events in white-coat, masked and sustained hypertension versus true normotension: a meta-analysis. *J Hypertens* 2007;25(11):2193-8.
10. Stergiou GS, Asayama K, Thijs L, et al. Prognosis of white-coat and masked hypertension: International Database of Home blood pressure in relation to Cardiovascular Outcome. *Hypertension*. 2014; 63(4): 675-82.
11. Cappuccio FP, Kerry SM, Forbes L, et al. Blood pressure control by home monitoring: meta- analysis of randomised trials. *BMJ* 2004;329(7458):145.
12. Ogedegbe G, Schoenthaler A. A systematic review of the effects of home blood pressure monitoring on medication adherence. *J Clin Hypertens* 2006; 8(3):174-80.
13. Vaur L, Dubroca II, DutreyDupagne C, et al. Superiority of home blood pressure measurements over office measurements for testing anti-hypertensive drugs. *Blood Press Monit* 1998;3(2):107-14.
14. Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203.
15. Margolis KL, Asche SE, Bergdall AR, et al. Effect of Home Blood Pressure Telemonitoring and Pharmacist Management on Blood Pressure Control. A Cluster Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2013; 310(1):46-56.
16. Bilo G. O. Perego C, Zorzi C et al. incorrect positioning of cuff for blood pressure measurement. Clinical relevance and usefulness of novel cuff design. *J Hypertens* 2015; 33 (Supp. 1): e384

# The day after... un evento coronarico acuto. Quale ruolo per gli acidi grassi polinsaturi - PUFA N-3?

Giovambattista Desideri<sup>1</sup>, Andrea Fontanella<sup>2</sup>

<sup>1</sup> UO Geriatria, Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

<sup>2</sup> Direttore Dipartimento di Medicina e PS Ospedale Fatebenefratelli - Napoli  
Presidente Nazionale Eletto FADOI

Il nostro Paese non fa eccezione a questa diffusione "epidemica" delle malattie cardiovascolari che ancora oggi costituiscono uno dei più importanti problemi di salute pubblica per il loro rilevante impatto in termini di morbilità, mortalità e disabilità: chi sopravvive ad un evento cardiovascolare acuto diventa spesso un malato cronico con notevoli ripercussioni sulla sua qualità della vita e sui costi economici e sociali che la Società deve affrontare

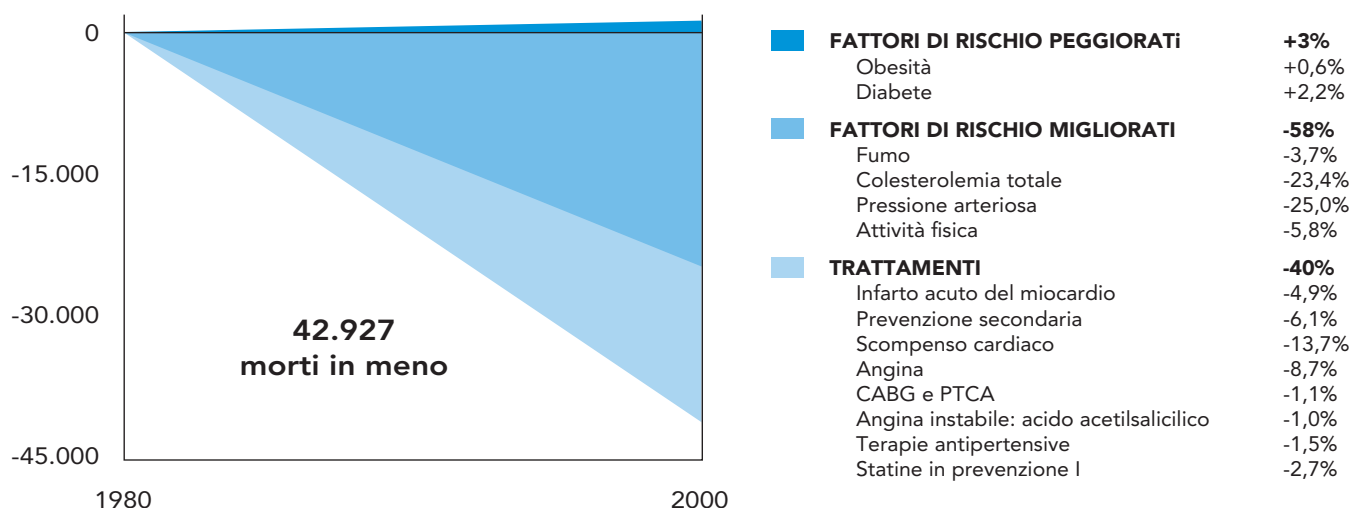
Le malattie cardiovascolari rappresentano attualmente la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati e si prevede che lo diventino anche nei paesi in via di sviluppo entro il 2020 (1). Il nostro Paese non fa eccezione a questa diffusione "epidemica" delle malattie cardiovascolari che ancora oggi costituiscono uno dei più importanti problemi di salute pubblica per il loro rilevante impatto in termini di morbilità, mortalità e disabilità: chi sopravvive ad un evento cardiovascolare acuto diventa spesso un malato cronico con notevoli ripercussioni sulla sua qualità della vita e sui costi economici e sociali che la Società deve affrontare. Invero, il peso delle malattie cardiovascolari dal 1971 al 2000 è mediamente diminuito in tutte le età, in misura maggiore per le donne, anche se restano comunque la principale causa di decesso per entrambi i sessi dopo i 65 anni. Il più importante contributo al sostanziale dimezzamento della mortalità totale che si è osservato nel corso degli ultimi 40 anni (riduzione del 53% tra il 1970 e il 2008) è derivato proprio dalla riduzione della mortalità per malattie cardiovascolari stimato nella misura del 63%. Circa il 40% di questa è da ricondurre a trattamenti specifici, principalmente alle tera-

pia per lo scompenso cardiaco (14%) e per la prevenzione secondaria dopo un infarto del miocardio o una rivascolarizzazione (6%) (Fig. 1) (2). Circa il 55% è invece attribuibile al miglior controllo dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare nella nostra popolazione, ipertensione arteriosa (25%) ed ipercolesterolemia in primis (23%) (2).

## Le criticità iniziano dopo l'evento acuto?

Negli ultimi anni si sono verificate significative modificazioni della clinica dell'infarto miocardico, che hanno interessato sia la fase acuta che quella post-acuta. A fronte della progressiva riduzione della mortalità intraospedaliera, l'andamento della mortalità dopo la dimissione è risultato sorprendentemente stabile o addirittura in incremento in diversi studi europei e nordamericani. Uno studio danese che ha analizzato tutti i casi di primo infarto miocardico acuto ricoverati in Danimarca dal 1995 al 2006, ad esempio, ha documentato una progressiva riduzione negli anni della mortalità a 30 giorni ed una sostanziale stabilità di quella occorsa negli 11 mesi successivi alla dimissione (1). Analogamente, uno studio americano condotto nella

### Principali determinanti della diminuzione dei decessi per cardiopatia coronarica in Italia tra il 1980 ed il 2000



Modificata da Ref. 2

Figura 1

popolazione del New Jersey ha documentato più analiticamente che nel periodo dal 1986 al 2007 la mortalità intraospedaliera si è andata riducendo costantemente, mentre quella dalla dimissione al primo mese e al primo anno andava invece progressivamente aumentando (2). In linea con queste evidenze, un'analisi dei dati derivanti dalle schede di dimissione ospedaliera del nostro Paese, relative ad un campione di più di un milione di infarti miocardici, ha dimostrato che dal 2001 al 2011 la mortalità intraospedaliera dell'infarto miocardico acuto si è progressivamente ridotta dall'11.3% al 9.0% nell'intero gruppo degli infartuati, mentre nello stesso periodo le nuove ospedalizzazioni fatali dalla dimissione a 60 giorni aumentavano dello 0.13% e quelle dalla dimissione ad 1 anno dello 0.53% (3). Questo andamento era soprattutto evidente nei pazienti che al ricovero indice presentavano scompenso cardiaco. In questi pazienti la mortalità intraospedaliera si riduceva dal 26.5% al 23.2%, mentre le riospedalizzazioni fatali aumentavano dello 0.26% a 60 a giorni e dello 0.90% ad 1 anno, con una mortalità tra la dimissione ed il primo anno che nel 2011 era pari al 10%. L'incidenza dello scompenso cardiaco durante il ricovero indice rimaneva inoltre sostanzialmente costante nel tempo (22.3% nel 2001 e 22.6% nel 2011). La comparsa di scompenso cardiaco nel post-infarto è senza dubbio un evento critico in chiave prognostica perché rappresenta il predittore più importante di mortalità a distanza. Si stima che una percentuale compresa tra l'84%

e il 92% dei pazienti che muoiono dopo la dimissione ha presentato segni di scompenso cardiaco nel periodo intercorso tra l'esordio infartuale e il follow-up (4). Il significato prognostico negativo a distanza dello scompenso cardiaco è elevato sia quando esso si manifesta durante la degenza sia quando compare dopo la dimissione, in tutte le forme di presentazione della sindrome coronarica acuta (SCA) ed anche in casistiche raccolte in tempi molto recenti (5), tanto da portare gli stessi autori dei maggiori trial a sottolineare la necessità di modifiche migliorative del processo di cura in questo sottogruppo di pazienti (6).

#### La prevenzione della morte improvvisa nel post-infarto: un bisogno ineso?

*“La prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con recenti sindromi coronariche acute rappresenta un bisogno terapeutico ineso in quanto nessun trattamento raccomandato per questa condizione clinica si è dimostrato in grado di ridurre l'occorrenza nel periodo post-acute. L'incidenza di morte improvvisa si concentra nei primi 12-18 mesi dopo un infarto miocardico ed è strettamente correlata al grado di funzione ventricolare sinistra. Nei pazienti con scompenso cardiaco ed in quelli con funzione ventricolare sinistra depressa l'incidenza di morte improvvisa è più elevata. Studi condotti alla fine degli anni 80 con anti-aritmici di classe I in pazienti con un pregresso infarto del miocardio hanno dimostrato un aumento della mortalità nei pazienti*

“La prevenzione della morte improvvisa nei pazienti con recenti sindromi coronariche acute rappresenta un bisogno terapeutico inevaso in quanto nessun trattamento raccomandato per questa condizione clinica si è dimostrato in grado di ridurre l'occorrenza nel periodo post-acute.

*trattati rispetto al placebo. Gli studi condotti con anti-aritmici di classe III non hanno chiaramente dimostrato efficacia sulla riduzione della mortalità totale ed i loro risultati sull'apparente sicurezza dell'amiodarone sono stati in parte confutati dai dati dello studio VALIANT che ha dimostrato un aumento della mortalità nei pazienti con pregresso infarto miocardico e ridotta funzione ventricolare sinistra che ricevevano amiodarone”.*

Queste considerazioni, scientificamente ineccepibili ed indubitabilmente molto efficaci in chiave comunicazionale, rappresentano la motivazione che, nella nota 94 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), supporta l'autorizzazione alla prescrizione dei PUFA N-3 con EPA+DHA >85% per la prevenzione della morte improvvisa dopo un evento coronarico acuto in regime di rimborsabilità (7). Si tratta di un testo di indubbio interesse soprattutto se si considera che nell'ennesima revisione della nota 13 del 2013 i PUFA N-3 erano stati esclusi dalla rimborsabilità da parte del SSN quando usati per la prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto del miocardico, rimborsabilità prevista invece dalla precedente versione della medesima nota. Questa decisione era stata oggetto di un ricorso al TAR del Lazio, a seguito del quale i PUFA N-3 erano stati ricollocati nella fascia di rimborsabilità nel post-infarto, e di un successivo ricorso di AIFA al Consiglio di Stato che ricollocava i PUFA N-3 in classe C (farmaci non rimborsabili dal sistema sanitario nazionale) non riconoscendo a questi farmaci una rilevante utilità terapeutica. Questa decisione ha stimolato un ampio dibattito scientifico dal momento che lo studio GISSI Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto del miocardio) del 1999, aveva dimostrato inequivocabilmente la validità dei PUFA N-3 nel prevenire la morte improvvisa nel post infarto, quantomeno nel periodo di durata dello studio (8). Il risultato di questo dibattito scientifico è stato l'istituzione da parte di AIFA della sopra citata nota 94 che finalmente ha posto la parola fine a questa infinita querelle riconoscendo ai PUFA N-3 l'efficacia terapeutica che la letteratura scientifica aveva dimostrato e restituendo al clinico un prezioso strumento terapeutico. La suddetta nota 94 prevede la rimborsabilità dei PUFA N-3 con EPA + DHA >85% per i pazienti che hanno sofferto di una recente SCA, per la prevenzione della morte improvvisa dopo infarto del miocardio in caso di:

- 1) ricovero per SCA con (SCA-STE) o senza innalzamento del tratto ST (SCA-NSTE);
- 2) pregressa SCA-STE o SCA-NSTE nei precedenti 90 giorni.

Per la prescrizione, in entrambi i tipi di sindrome, è necessario anche il riscontro di alterazioni dei biomarcatori indicativi di danno miocardico in aggiunta, nel caso della SCA-STE, ad un sopraslivellamento del tratto ST di almeno 0,1 mV in almeno due derivazioni contigue o al riscontro di un blocco di branca sinistra di recente (meno di 24 ore) insorgenza (7). Nel primo caso (ricovero per SCA) la terapia va iniziata durante il ricovero e proseguita dopo la dimissione dall'ospedale; nel secondo caso (pregressa, recente SCA) la somministrazione può essere iniziata anche dopo la dimissione. Poiché l'incidenza di morte improvvisa è influenzata dalla frazione di eiezione ed è maggiore nei primi mesi dopo l'evento acuto, opportunamente la nota 94 AIFA prevede la rimborsabilità del trattamento con PUFA N-3 con EPA + DHA >85% per una durata di 12 mesi nei pazienti che alla dimissione ospedaliera presentano frazione di eiezione superiore al 40% e di 18 mesi nei pazienti che alla dimissione ospedaliera presentano frazione di eiezione inferiore al 40%.

#### **PUFA N-3 e prevenzione cardiovascolare: la forza delle evidenze**

La presentazione dei risultati dello studio GISSI rappresenta senza dubbio il punto di forza della nota 94 nel sostenere l'utilizzo dei PUFA N-3 nel post-infarto. “Lo studio ha dimostrato una riduzione del 10% dell'end point primario cumulativo di mortalità, infarto non fatale e stroke con una riduzione del 20% della mortalità cardiovascolare, dovuta in gran parte ad una riduzione del 33% di morte improvvisa nei pazienti che ricevevano PUFA N-3. L'effetto di prevenzione secondaria, riscontrato nello studio GISSI Prevenzione, non sembra esser legato all'effetto su parametri quali lipidi o pressione arteriosa, pertanto l'effetto degli PUFA N-3 nella prevenzione secondaria del post-infarto è ascrivibile primariamente alla riduzione della morte improvvisa” (8). Invero, i robusti risultati dello studio GISSI prevenzione hanno dato ulteriore solidità scientifica ad una corposa mole di evidenze a supporto dell'efficacia cardio-protettiva dei PUFA N-3 che si erano andate accumulando a partire dagli anni 70 con i pionieristici studi di Bang and Dyberg (9,10,11). Questi due ricercatori danesi avevano notato che gli Eschimesi che abitavano nel distretto di Uummannaq, in Groenlandia, nonostante la dieta povera di frutta, verdura e carboidrati complessi e ricca di grassi saturi e colesterolo, avevano livelli di colesterolo e trigliceridi nel sangue minori rispetto agli adulti di pari età che vivevano nella vicina

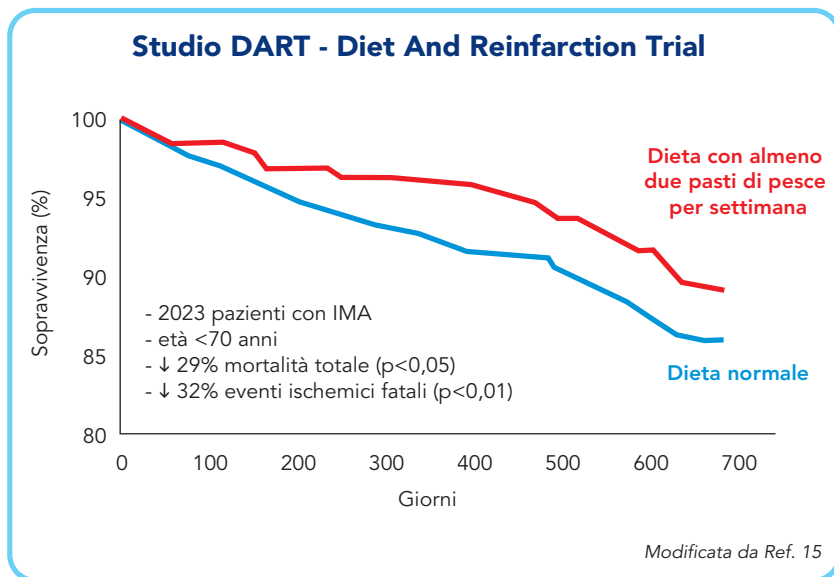


Figura 2

Danimarca ed anche un più basso rischio di infarto miocardico (9,10,11). Bang and Dyberg identificarono la spiegazione di questo evidente paradosso nell' "eskimò factor", ossia nell'elevato apporto alimentare di grassi polinsaturi della serie omega 3 degli eschimesi. Queste evidenze hanno trovato successivamente conferme in diversi studi epidemiologici che hanno messo in relazione il consumo di pesce con un ridotto rischio di malattia coronarica (12,13) e di ictus ischemico (14).

Una robusta conferma all'ipotesi di un rilevante effetto cardioprotettivo dei PUFA N-3 è venuta successivamente dagli studi di intervento. Il Diet and Reinfarction Trial (DART), datato 1999 e condotto in un gruppo di 2033 maschi randomizzati a ricevere o meno consigli sull'introito di PUFA N-3 con la dieta nel post-infarto, ha dimostrato una riduzione del 29% della mortalità a 2 anni per tutte le cause nel gruppo di pazienti incoraggiati ad aumentare l'introito alimentare di pesce grasso (due o tre porzioni a settimana) rispetto al gruppo che non ha ricevuto tali suggerimenti dietetici (15) (Fig. 2). Il già citato studio GISSI Prevenzione è stato il primo studio di intervento che ha valutato gli effetti della supplementazione con PUFA N-3 in pazienti a rischio cardiovascolare elevato. Lo studio è stato condotto in 172 centri cardiologici italiani su più di 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico che sono stati randomizzati all'assunzione di 1g/die di PUFA N-3 altamente purificati sotto forma di

etilesteri - con un contenuto minimo di acido eicosapentaenoico (EPA) e di acido docosaesaeoico (DHA)  $\geq 850$  mg/g - o di vitamina E da sola, o di PUFA N-3 più vitamina E o di placebo, nel corso di un follow-up di circa 3 anni e mezzo (8). Al termine del periodo di studio il trattamento con PUFA N-3 ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare totale di circa il 21% ( $p=0.0064$ ) prevalentemente riconducibile ad una significativa riduzione della morte cardiaca improvvisa (-44%,  $p=0.0006$ ) (8) (Fig. 3). È stato calcolato che trattando con 1 g di PUFA N-3 al giorno 1.000 pazienti per 3 anni e mezzo sarebbe possibile salvare circa 20 vite umane. Analisi post-hoc del GISSI-Prevenzione hanno ulteriormente confermato questi risultati dimostrando un beneficio soprattutto evidente

nei pazienti che nel post-infarto presentavano una marcata disfunzione ventricolare sinistra, beneficio probabilmente riconducibile all'effetto antiaritmico dei PUFA N-3, come peraltro suggerito anche dalla precocità della comparsa dell'effetto protettivo osservato nel GISSI Prevenzione, già dopo 3 mesi di trattamento nei confronti della mortalità totale e dopo 4 nei confronti della morte improvvisa (16). Ulteriori evidenze di un effetto cardioprotettivo di PUFA N-3 sono poi derivate dal più recente studio Japan EPA lipid intervention (JELIS), che ha reclutato un campione di 18645 pazienti (14.981 in prevenzione primaria

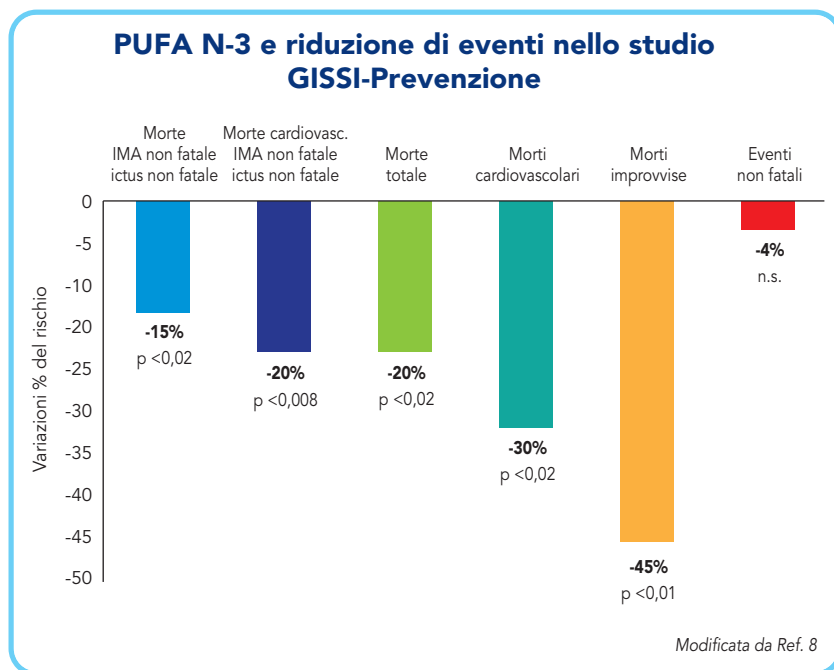


Figura 3

### Relazione tra livelli di assunzione di PUFA N-3 con la dieta e riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause

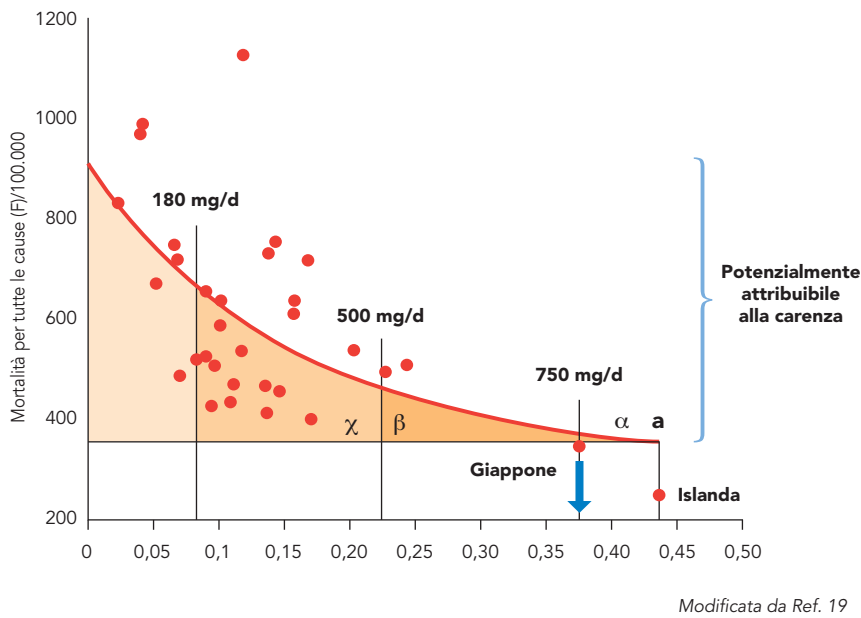


Figura 4

e 3.664 in prevenzione secondaria) con franca ipercolesterolemia (livelli di colesterolo totale uguale o maggiore di 250 mg/dL), randomizzati al trattamento con statina in associazione a 1.8 grammi di EPA altamente purificato o con la sola statina (17). Al termine di un follow-up della durata media di 4.6 anni è stata osservata una frequenza di eventi coronarici maggiori (incluso la morte cardiaca improvvisa, infarto fatale e non fatale e altri eventi non fatali come l'angina pectoris instabile, l'angioplastica con o senza stent o il bypass) del 2.8% nel gruppo trattato con statine più EPA e del 3.5% nel gruppo trattato con sole statine corrispondente ad una riduzione del rischio di eventi del 19%

Al termine del periodo di studio (GISSI Prevenzione) il trattamento con PUFA N-3 ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare totale di circa il 21% ( $p=0.0064$ ) prevalentemente riconducibile ad una significativa riduzione della morte cardiaca improvvisa (-44%,  $p=0.0006$ ).

È stato calcolato che trattando con 1 g di PUFA N-3 al giorno 1.000 pazienti per 3 anni e mezzo sarebbe possibile salvare circa 20 vite umane.

( $p=0.011$ ) in corso di trattamento con EPA (17). Stratificando per storia di malattia coronarica, la riduzione degli eventi maggiori è risultata significativamente inferiore solo nel gruppo con pregressa malattia coronarica. L'evidenza di una simile riduzione del colesterolo LDL nei due gruppi di trattamento (-25%) lascia supporre che l'effetto protettivo di EPA sia sostanzialmente indipendente da eventuali variazioni dell'assetto lipidico (17). I risultati dello studio JELIS appaiono di particolare interesse in ragione del fatto che sono stati ottenuti in un campione composto per il 70% da donne, notoriamente caratterizzate da un rischio cardiovascolare 2-3 volte più basso rispetto agli uomini (18) ed in una popolazione, quella giapponese, adusa ad un più ampio consumo di pesce rispetto alle dosi consigliate per la prevenzione cardiovascolare (19) (Fig. 4). Le evidenze derivanti dagli studi DART, GISSI prevenzione e JELIS sono, quindi, concordi nell'indicare un notevole effetto di protezione cardiovascolare legato all'assunzione di PUFA N-3.

Due recenti trial, denominati Alpha Omega (20) e Omega (21) non sono riusciti, invero, ad evidenziare simili risultati in termini di efficacia clinica della supplementazione di PUFA N-3, probabilmente in ragione di alcuni limiti degli studi medesimi principalmente rappresentati dalla modesta supplementazione di PUFA N-3 (circa 400 mg/die di EPA/DHA nello studio Alpha Omega), da una potenza statistica inadeguata per evidenziare un effetto protettivo in soggetti già ottimamente trattati secondo i moderni standard terapeutici e dalla breve durata del follow-up (1 anno nello studio Omega). Non sorprende, quindi, che i risultati derivanti da diverse metanalisi condotte per valutare l'efficacia dei prodotti a base di PUFA N-3 nella riduzione degli eventi cardiovascolari abbiano fornito dati non sempre concordanti (22-26), a volte peraltro per motivi di ordine francamente metodologico (26). La più recente di queste metanalisi, pubblicata nel 2014 da Chowdhury et al (27), probabilmente quella maggiormente esaustiva dal punto di vista del numero di studi (32 studi osservazionali con supplementazione dietetica di acidi grassi, 17 studi osservazionali sui biomarker degli acidi grassi e 27 trial randomizzati controllati) e di individui analizzati dimostra per la supplementazione con acidi grassi polinsaturi - EPA/DHA - valutata negli studi osservazionali con misurazione dei biomarker circolanti, un significativo effetto protettivo sugli eventi cardiovascolari.

### **Efficacia protettiva dei PUFA N-3 nel post-infarto: le evidenze del mondo reale**

“Tra il dire e il fare...c'è di mezzo il mare” è il proverbio che probabilmente meglio esplicita le difficoltà che incontra il clinico quando si trova a traslare nella pratica clinica le evidenze della letteratura scientifica. Questo rende ragione della discrepanza che giornalmente ci si trova a dovere constatare tra i risultati attesi sulla base delle evidenze degli studi clinici e quelli ottenuti nel “mondo reale” e della diffusione crescente degli studi che fotografano questo “mondo reale” dell’assistenza clinica. Del tutto recentemente sono stati pubblicati i risultati di un elegante studio che aveva l’obiettivo di verificare, utilizzando, per l’appunto, dati del “mondo reale”, l’efficacia protettiva del trattamento con PUFA N-3 nei pazienti con SCA (28). Sono stati inclusi nello studio tutti i pazienti dimessi con diagnosi principale di SCA in un periodo di tempo di 2 anni (Gennaio 2010 - Dicembre 2011) caratterizzati in base ai dati dei 12 mesi pregressi (infarti precedenti, terapie in atto, patologie concomitanti) e seguiti nei 12 mesi successivi alla dimissione al fine di valutare il grado di applicazione delle terapie raccomandate nel post-infarto (statine, antiaggreganti, sartani, ACE-inibitori, betabloccanti e PUFA N-3) e i loro effetti sulla probabilità di re-infarto o mortalità per tutte le cause. Sono stati analizzati i dati di 11.269 pazienti (età media 69 anni, maschi 64%, in terapia antidiabetica 22%, in terapia antipertensiva 46%). Se si considera che in Italia nel 2012 sono stati ricoverati negli ospedali 103.662 pazienti con infarto miocardico e 41.780 pazienti con diagnosi di angina instabile è evidente la “consistenza” del campione utilizzato per questo studio. Circa 1/5 (21,5%) dei dimessi ha ricevuto in dimissione la prescrizione di PUFA N-3 (con un contenuto in EPA+DHA >85%) con un grado di esposizione variabile in funzione dell’età (dal 40% nei pazienti < 45 anni al 5% nei pazienti >85 anni). Per quanto riguarda l’aderenza terapeutica a 1 anno di follow-up, solamente il 55% dei pazienti inclusi risultava contemporaneamente trattato con tutte e quattro le classi di farmaci di comune utilizzo nel post-infarto (ACE-inibitori o sartani, statine, beta-bloccanti, antiaggreganti) e solamente il 18% dei pazienti inclusi è risultato contemporaneamente aderente a tutte e quattro le classi. Questi dati dimostrano chiaramente come l’aderenza terapeutica e l’esposizione ai trattamenti raccomandati nel post-infarto siano basse o comunque significativamente inferiori a quanto registrato nelle sperimentazioni cliniche. Ciò rappresenta sicuramente un fattore che condiziona l’efficacia di questi interventi nel mondo reale in quanto sempre più

spesso la scarsa aderenza alle terapie prescritte si viene configurando come una sorta di “fattore di rischio occulto”. La mortalità a 1 anno è risultata significativamente ridotta del 24,5% nei pazienti che assumevano PUFA N-3 in aggiunta alla terapia standard. Si tratta di un risultato di indubbio interesse se si considera l’elevata mortalità associata alla SCA nel mondo reale: in questo studio il tasso di mortalità a 1 anno è risultato infatti pari al 10,6%. Le curve di sopravvivenza dimostrano chiaramente nei pazienti che assumevano PUFA N-3 una significativa riduzione della mortalità da tutte le cause (Fig. 5). Il rischio di reinfarto a 1 anno è risultato ridotto del 34,7% nei pazienti trattati con PUFA N-3 (Fig. 5). Il rischio di

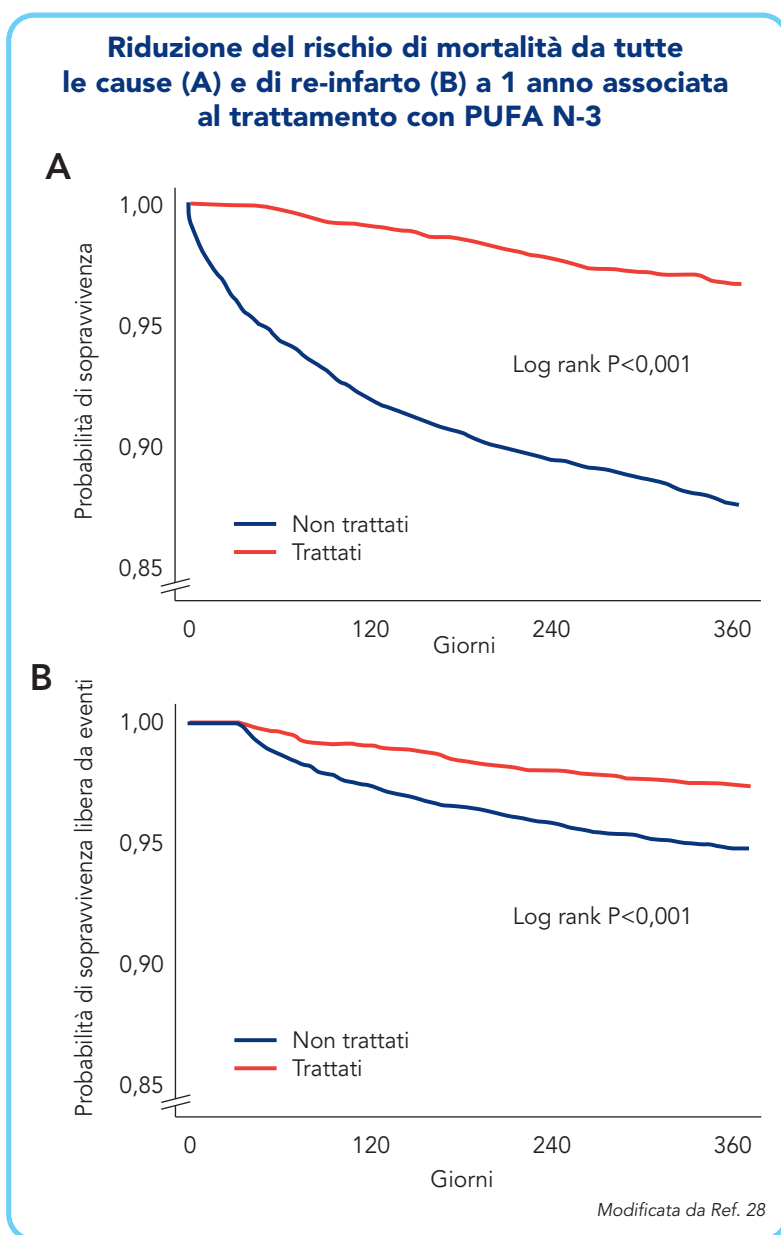


Figura 5

Le curve di sopravvivenza dimostrano chiaramente nei pazienti che assumevano PUFA N-3 una significativa riduzione della mortalità da tutte le cause. Il rischio di reinfarto a 1 anno è risultato ridotto del 34,7% nei pazienti trattati con PUFA N-3.

L'effetto degli PUFA N-3 nella prevenzione della mortalità cardiovascolare nel postinfarto sembrerebbe essere dovuto primariamente ad un effetto antiaritmico diretto degli acidi grassi sui cardiomiociti e quindi essere funzione del contenuto di EPA+DHA.

infarto non fatale ad 1 anno è risultato ridotto in misura ancora maggiore in corso di trattamento con PUFA N-3 (- 47%). Se si considera che il rischio di recidiva infartuale nella popolazione analizzata è del 4,3% a 1 anno, è evidente come la riduzione degli eventi associata al trattamento con PUFA N-3 possa comportare un notevole guadagno in termini di salute dei pazienti ed al tempo stesso un considerevole risparmio di risorse sanitarie, visto che la principale "voce di spesa" sanitaria associata alla gestione del paziente nel primo anno post-SCA non è rappresentata dai farmaci ma dai costi di una eventuale riospedalizzazione.

do, tuttavia, l'indicazione ai soli preparati a base di acidi grassi polinsaturi con contenuto di EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto tra loro pari a 0.9-1.5 (7). È evidente, quindi, che ci si trova di fronte ad effetti farmacologici che sono stati osservati a dosaggi di PUFA N-3 ben definiti e che, pertanto, non possono essere estesi per analogia alle varie

### I PUFA N-3 sono tutti uguali?

"L'effetto degli PUFA N-3 nella prevenzione della mortalità cardiovascolare nel postinfarto sembrerebbe essere dovuto primariamente ad un effetto antiaritmico diretto degli acidi grassi sui cardiomiociti e quindi essere funzione del contenuto di EPA+DHA. Studi con miscele di acidi grassi contenenti quantitativi differenti di EPA+DHA rispetto a quelli utilizzati nello studio GISSI Prevenzione non hanno dimostrato effetto di protezione cardiovascolare suggerendo che il contenuto di EPA+DHA (minimo 850 mg/g) è fondamentale per l'effetto di protezione cardiovascolare"(7). La nota 94 fornisce chiare indicazioni anche in merito all'esistenza di differenze tra i diversi prodotti farmaceutici a base di PUFA N-3 disponibili in commercio. Invero, le evidenze della letteratura scientifica dimostrano come gli effetti benefici dei PUFA N-3 siano stati soprattutto osservati a seguito della specifica supplementazione di EPA e DHA, motivo per cui l'autorità regolatoria ha autorizzato l'uso in regime di rimborsabilità nel post-infarto dei PUFA N-3 restringen-

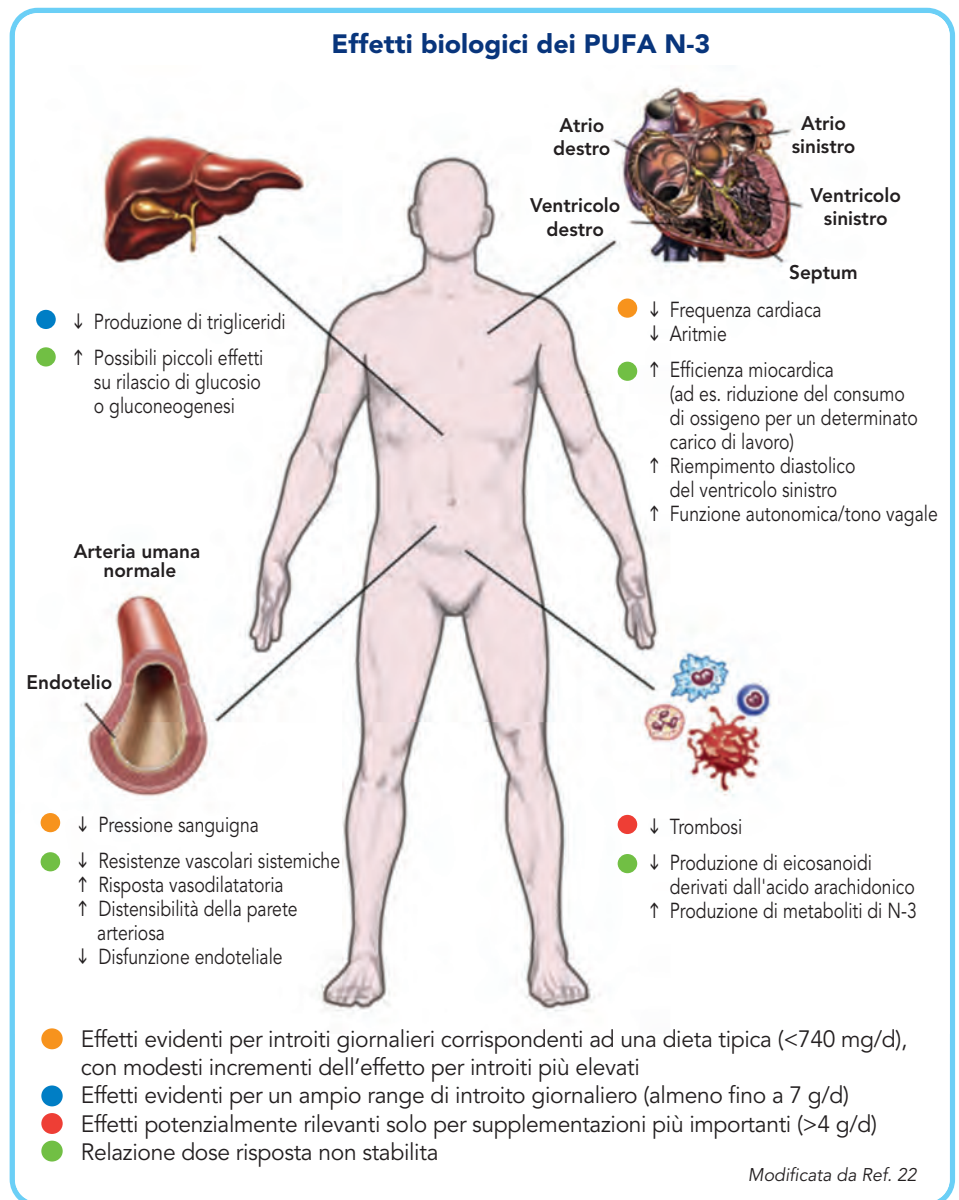


Figura 6



formulazioni di PUFA N-3 disponibili in commercio contenenti diversi dosaggi di EPA e DHA.

I meccanismi proposti per l'effetto cardioprotettivo si focalizzano principalmente sull'effetto dei PUFA N-3 sul metabolismo degli eicosanoidi, sull'infiammazione, sulla beta-ossidazione, sulla disfunzione endoteliale, sulle citochine e fattori di crescita e sull'espressione genica delle molecole dell'adesione (22,29,30) (Fig. 6). L'effetto antiaritmico è evidente già per livelli di assunzione ottenibili con il consumo regolare di alimenti naturalmente ricchi in PUFA N-3, con un effetto in termini di riduzione del rischio di morte improvvisa e di eventi coronarici fatali che comincia ad evidenziarsi dopo alcune settimane (Fig. 7) (30). I PUFA N-3 possono modificare i canali del sodio legandosi direttamente alle proteine dei canali medesimi prevenendo così la fibrillazione ventricolare indotta da ischemia e, conseguentemente, la morte improvvisa. I PUFA N-3 possono inibire la sintesi ed il rilascio delle citochine proinfiammatorie quali il fattore di necrosi tumorale alfa e le interleuchine 1 e 2 che sono rilasciate durante la fase precoce della malattia ischemica cardiaca. Queste citochine riducono la contrattilità miocardica, inducono un danno miocardico e incrementano la produzione di radicali liberi che, a loro volta, possono alterare la funzionalità del miocardio. Oltre a ciò i PUFA N-3 possono aumentare il tono parasimpatico, producendo un aumento della variabilità della frequenza cardiaca e, di conseguenza, proteggere il miocardio nei confronti delle aritmie ventricolari. Con dosi più elevate di PUFA N-3 si possono ottenere altri importanti effetti clinici rilevanti, quali la riduzione della trigliceridemia e del rischio di trombosi, che richiedono però tempi più lunghi di assunzione per evidenziarsi (Fig. 7) (22,30). I risultati del già citato studio JELIS, inoltre, suggeriscono l'esistenza di un effetto sinergico tra PUFA N-3 e statine sulla stabilità della placca aterosclerotica (31). Nei pazienti con malattia coronarica è stata infatti osservata una associazione tra bassi livelli di omega-3 (EPA) nelle membrane e numero di placche aterosclerotiche vulnerabili (32). Un recente studio italiano in pazienti con infarto miocardico ha riscontrato una riduzione dei livelli di tutti i PUFA (omega-6 e omega-3) e uno sbilanciamento a favore degli omega-6, che può essere responsabile di un aumentato rischio di eventi, essendo stata dimostrata in passato una riduzione del rischio cardiovascolare associata a un incremento dei livelli di omega-3 (33).

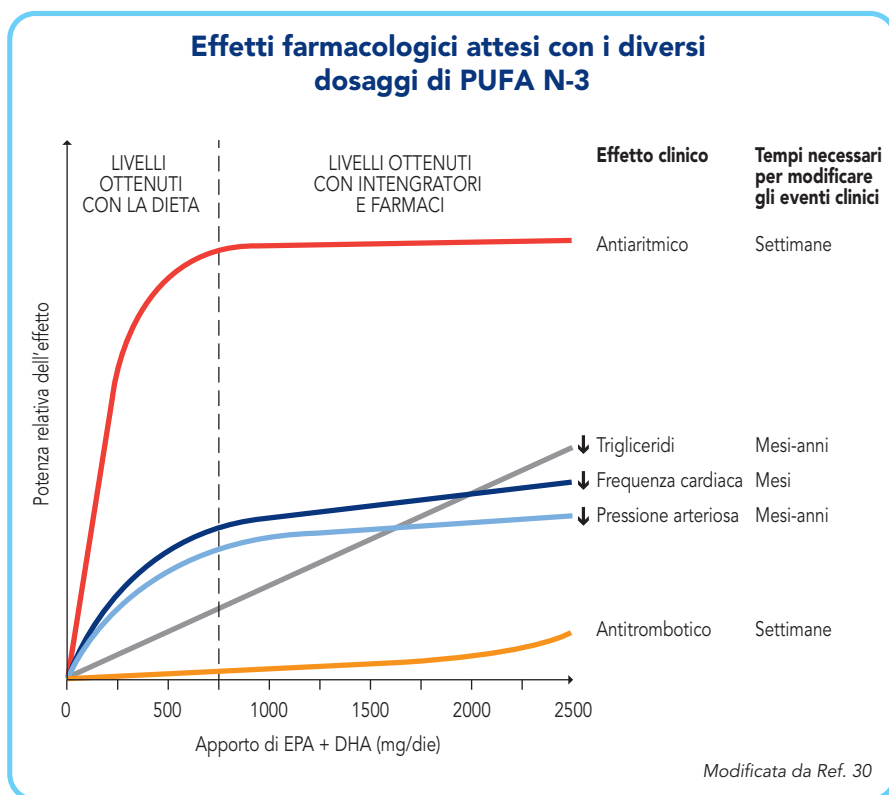


Figura 7

### Il coronaropatico anziano è un paziente "diverso"?

Che si muoia sempre più tardi dopo gli 80 anni è prima di tutto spiegato dalla progressiva diminuzione della mortalità cardiovascolare osservata nelle persone anziane in tutti i Paesi sviluppati, compresa l'Italia. Questo vale per il calo della mortalità, nonostante in tutti i Paesi sviluppati si registri un aumento di alcune malattie croniche e delle comorbidità (diabete, ipercolesterolemia, ipertensione, e così via) nelle persone anziane. Il naturale derivato di questo cambiamento nosografico è che sempre più spesso il cardiopatico che giunge all'attenzione del clinico per un evento coronarico acuto è un soggetto anziano con polipatologie e politerapie. In questi casi la gestione terapeutica finisce spesso per basarsi su una "gerarchizzazione" degli interventi ponendo la massima attenzione alle condizioni cliniche che più impattano sulla *prognosi quoad vitam e quoad valetudinem* e cercando per ogni determinato intervento terapeutico una resa massimale che si mantenga adeguatamente nel tempo. Non sempre, tuttavia, questa "gerarchizzazione" degli interventi viene poi

Sempre più spesso il cardiopatico che giunge all'attenzione del clinico per un evento coronarico acuto è un soggetto anziano con polipatologie e politerapie.

adeguatamente interpretata nel rapporto medico-paziente e questo spiega come non di rado si finisca per ottenere una buona aderenza nei confronti di quei trattamenti di cui il paziente percepisce immediatamente i vantaggi clinici (ad esempio i farmaci antinfiammatori per i dolori osteoarticolari) e una attenzione non adeguata nei confronti di trattamenti straordinariamente efficaci nel prevenire outcome clinici importanti, compresa la mortalità, ma di cui non viene percepito soggettivamente il vantaggio terapeutico. I risultati del già citato studio italiano condotto sui dati amministrativi ottenuti nel "mondo reale" rende ragione di come queste considerazioni possano essere applicate all'uso dei PUFA N-3 nel post-infarto (28). I pazienti che non avevano ricevuto in dimissione una prescrizione di PUFA N-3, che corrispondevano a circa il 78% dell'intero campione, erano infatti mediamente più anziani rispetto a quelli trattati ( $71.0 \pm 12.4$  vs  $63.1 \pm 13.3$  anni) e meno frequentemente trattati con gli altri farmaci di riferimento nel post-infarto quali statine (76.4% vs 97.8%,  $p < 0.001$ ), antiaggreganti (80.2% vs 96.4%,  $p < 0.001$ ), beta-bloccanti (65.7% vs 86.3%,  $p < 0.001$ ) e ACE-inibitori (71.1% vs 88.9%,  $p < 0.0001$ ). È evidente, quindi, il notevole margine di intervento per migliorare la protezione cardiovascolare in quell'ampia fascia pazienti, più anziani e più spesso comorbidi, che con crescente frequenza, peraltro, vengono gestiti anche presso strutture non cardiologiche, soprattutto degenze di medicina e di geriatria, strutture che per estrazione culturale sono particolarmente "votate" ad una gestione globale delle problematiche cliniche, con un occhio attento al paziente più che alla specifica patologia. Si tratta molto spesso di casi di SCA-NSTE, che comunque sono molto più frequenti delle SCA-STE (34), con una incidenza annua di circa 3 casi per 1000 abitanti (35). Peraltro, anche se la mortalità ospedaliera è maggiore nei pazienti con SCA-STE rispetto a quelli con SCA-NSTE (7 vs 3- 5%), la mortalità 6 mesi è sostanzialmente simile per entrambe le affezioni (12 vs 13%) (34,36,37) mentre il follow-up a lungo termine evidenzia un'incidenza di mortalità più elevata per le SCA-NSTE rispetto alle SCA-STE, con una differenza a 4 anni di 2 volte superiore (8). Nell'evoluzione a medio-lungo termine, questa differenza potrebbe essere dovuta alle diverse caratteristiche dei pazienti, in ragione del fatto che i pazienti con SCA-NSTE sono più frequentemente anziani e presentano più comorbidità, in particolare diabete e insufficienza renale. È evidente, quindi, la necessità di ottimizzare la protezione cardiovascolare di questi pazienti che apparentemente sembrano affetti da una condizione clinica meno grave in fase acuta ma che, nella realtà dei fatti, ha un impatto enorme sulla salute di chi ne soffre sia in termini di morbilità che, soprattutto, di mortalità. Considerando l'eccellente profilo di tollerabilità dei farmaci di comune utilizzo nel post-infarto, compresi i PUFA N-

Considerando l'eccellente profilo di tollerabilità dei farmaci di comune utilizzo nel post-infarto, compresi i PUFA N-3, è evidente, quindi, come non ci sia spazio per atteggiamenti terapeutici a volte ingiustificatamente prudenti e a volte inaccettabilmente rinunciatari.

3, è evidente, quindi, come non ci sia spazio per atteggiamenti terapeutici a volte ingiustificatamente prudenti e a volte inaccettabilmente rinunciatari.

### Conclusioni

L'assunzione regolare di PUFA N-3 è in grado di influenzare favorevolmente una serie di parametri di salute cardiovascolare che spaziano da miglioramento della funzione endoteliale e del profilo lipidico, alla riduzione della flogosi vascolare e dell'aggregabilità piastrinica, dal miglioramento dell'equilibrio funzionale del sistema nervoso autonomo ad una riduzione dell'instabilità elettrica miocardica e, quindi, ad una riduzione delle problematiche aritmiche. Una robusta mole di evidenze sperimentali fornisce l'indispensabile plausibilità biologica di supporto a quanto osservato in clinica. Anche se non tutti gli studi hanno evidenziato evidenti benefici derivanti dall'assunzione di PUFA N-3 è innegabile che le evidenze a favore del loro utilizzo in prevenzione cardiovascolare siano di provata solidità con un livello di concordanza dei risultati senza dubbio convincente. Un apporto adeguato di PUFA N-3 rappresenta, quindi, un prezioso strumento di protezione cardiovascolare. Allo stato attuale delle conoscenze, un'assunzione equilibrata di alimenti ricchi di PUFA N-3 a lunga catena (EPA e DHA) costituisce una opzione terapeutica da considerare attentamente per ottimizzare il beneficio terapeutico dei pazienti in associazione alle altre terapie di comprovata efficacia clinica. Ciò anche in ragione dell'eccellente profilo di tollerabilità di questi prodotti. Dosi giornaliere di PUFA N-3 raggiungibili con la dieta equilibrata possono, infatti, essere sufficienti per ridurre il rischio cardiovascolare (19). Laddove, tuttavia, sia necessaria una supplementazione bilanciata di PUFA N-3 che garantisca una adeguata biodisponibilità di questi preziosi acidi grassi polinsaturi, come nel caso del paziente infartuato, il ricorso a prodotti farmaceutici di qualità con una adeguata composizione di EPA e DHA appare imprescindibile.

Laddove, tuttavia, sia necessaria una supplementazione bilanciata di PUFA N-3 che garantisca una adeguata biodisponibilità di questi preziosi acidi grassi polinsaturi, come nel caso del paziente infartuato, il ricorso a prodotti farmaceutici di qualità con una adeguata composizione di EPA e DHA appare imprescindibile.

## Bibliografia

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
- Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, et al. S. Explaining the Decrease in Coronary Heart Disease Mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2009; 99: 1-9.
- Greco C, Bovenzi FM, Berti S et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014; 15 (1 Suppl. 1): 3S-27S
- Torabi A, Rigby AS, Cleland JG. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 55: 79-81.
- Kaul P, Ezekowitz JA, Armstrong PW, et al. Incidence of heart failure and mortality after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2013; 165: 379-85.e2.
- Bahit MC, Lopes RD, Clare RM, et al. Heart failure complicating non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: timing, predictors, and clinical outcomes. *JCHF* 2013; 1: 223-9.
- Agenzia italiana del farmaco (AIFA). Determinazione n. 1081 del 22/11/2013 "Istituzione della Nota AIFA n. 94" (Pufa Omega 3). <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-94>
- GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-455.
- Bang HO, Dyerberg J. Plasma lipids and lipoproteins in Greenlandic west coast Eskimos. *Acta Med Scand* 1972; 192: 85-94.
- Bang HO, Dyerberg J. Lipid metabolism and ischemic heart disease in Greenland Eskimos. *Adv Nutr Res* 1980; 3: 1-22.
- Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr* 1975; 28: 958-66.
- Daviglus ML, Stamler J, Orenca AJ, et al. Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 1046-53.
- Hu FB, Bronner L, Willett WC, et al. Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815-21.
- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. The relationship between fish consumption and stroke incidence. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study (National Health and Nutrition Examination Survey). *Arch Intern Med* 1996; 156: 537-42.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet*. 1989 Sep 30; 2(8666): 757-61.
- Marchioli R, Barzi F, Bomba E, et al. GISSI-Prevenzione Investigators. Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897-903.
- Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, et al. Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090-8.
- Matsuzaki M, Kita T, Mabuchi H, et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. *Circ J* 2002; 66: 1087-95.
- Hibbeln JR, Nieminen LR, Blasbalg TL, et al. Healthy intakes of n-3 and n-6 fatty acids: estimations considering worldwide diversity. *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6 Suppl): 1483S-93S.
- Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM. n-3 fatty acids cardiovascular events after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015-2026.
- Rauch B, Schiele R, Schneider S, et al. OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified Omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122 2152-59.
- Mozaffarian D, Wu JH. Omega-3 fatty acids and cardiovascular disease: effects on risk factors, molecular pathways, and clinical events. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2047-67.
- Marik PE, Varon J. Omega-3 dietary supplements and the risk of cardiovascular events: a systematic review. *Clin Cardiol* 2009; 32: 365-72.
- Filion KB, El Khoury F, Bielinski M, Schiller I, Dendukuri N, Brophy JM. Omega-3 fatty acids in high-risk cardiovascular patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2010; 10: 24-9.
- Kwak SM, Myung SK, Lee YJ, Seo HG. Efficacy of Omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172: 686-94.
- Rizos EC, Ntzani EE, Bika E, Kostapanos MS, Elisaf MS. Association between Omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012; 308: 1024-33.
- Chowdhury R, Warnakula S, Kunutsor S, et al. Association of dietary, circulating, and supplement fatty acids with coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2014; 160(6): 398-406.
- Greene SJ, Temporelli PL, Campia U, et al. Effects of Polyunsaturated Fatty Acid Treatment on Postdischarge Outcomes After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol*. 2016 Feb 1; 117(3): 340-6.
- Saravanan P, Davidson NC, Schmidt EB, et al. Cardiovascular effects of marine omega-3 fatty acids. *Lancet* 2010; 376: 540-550.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006; 296: 1885-99.
- Sasaki J, Yokoyama M, Matsuzaki M et al. Relationship between coronary artery disease and non-HDLc, and effect of highly purified EPA on the risk of coronary artery disease in hypercholesterolemic patients treated with statins: sub-analysis of the Japan EPA Lipid Intervention Study (JELIS). *J Atheroscler Thromb* 2012; 19: 194-204.
- Urabe Y, Yamamoto H, Kitagawa T, et al. Association between serum levels of n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary plaques detected by coronary computed tomography angiography in patients receiving statin therapy. *Circ J*. 2013; 77(10): 2578-85.
- Marangoni F, Novo G, Perna G et al. Omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acid levels are reduced in whole blood of Italian patients with a recent myocardial infarction: the AGEIM study. *Atherosclerosis* 2014; 232: 334-8.
- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362: 2155-65.
- Fox KA, Eagle KA, Gore JM, et al. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. *Heart* 2010; 96: 1095-101.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
- Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27: 2285-93.