



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno IX - N. 3, 2017

ISSN 2039-8360

IPERTENSIONE ARTERIOSA E RUOLO
NEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: TRA PERCEZIONE E EVIDENZA

EDOXYBAN: UN PASSO IN AVANTI NELL'ANTICOAGULAZIONE

ASPIRINA, PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE E NON SOLO.
DAL PASSATO LA TERAPIA DEL FUTURO

UN DECISIVO MIGLIORAMENTO NEL CONTROLLO PRESSORIO:
L'USO DEGLI AUTOMISURATORI DOMICILIARI

EFFETTO DI UN NUTRACEUTICO COMBINATO SU SINTOMI MENOPAUSALI
E FATTORI DI RISCHIO CARDIOMETABOLICI IN DONNE DISLIPIDEMICHE
AFFETTE DA SINDROME PERIMENOPAUSALE

CONTROLLO DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA IN ITALIA: I DATI
DEI REGISTRI E DEGLI STUDI DELLA MEDICINA DEL TERRITORIO

ESTERI ETILICI DEGLI ACIDI GRASSI POLINSATURI DELLA SERIE OMEGA 3:
DALLA BIOCHIMICA ALLE CRESCENTI POTENZIALITÀ CLINICHE



| | |
|---|----|
| Iperensione arteriosa e ruolo nel rischio cardiovascolare: tra percezione e evidenza <i>Claudio Borghi</i> | 5 |
| Edoxaban: un passo in avanti nell'anticoagulazione <i>Letizia Riva, Giuseppe Di Pasquale</i> | 7 |
| Aspirina, prevenzione cardiovascolare e non solo. Dal passato la terapia del futuro <i>Claudio Borghi</i> | 17 |
| Un decisivo miglioramento nel controllo pressorio: l'uso degli automisuratori domiciliari <i>Fabio Lucio Albin, Elena Zhukova</i> | 22 |
| Effetto di un nutraceutico combinato su sintomi menopausali e fattori di rischio cardiometabolici in donne dislipidemiche affette da sindrome perimenopausale <i>Arrigo F.G. Cicero, Marilisa Bove, Federica Fogacci, Maddalena Veronesi, Claudio Borghi</i> | 28 |
| Controllo dell'ipertensione arteriosa in Italia: i dati dei registri e degli studi della medicina del territorio <i>Giuliano Tocci, Francesca Miceli, Barbara Citoni</i> | 32 |
| Esteri etilici degli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3: dalla biochimica alle crescenti potenzialità cliniche <i>Arrigo F.G. Cicero</i> | 36 |

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

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

Tiratura

20.500 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 ©2017 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.

Iperensione arteriosa e ruolo nel rischio cardiovascolare: tra percezione e evidenza

Claudio Borghi
Università di Bologna, Bologna

Il ruolo delle malattie cardiovascolari come fattore responsabile della mortalità e morbilità cardiovascolare è oggi chiaramente definito dai numerosissimi studi che hanno affrontato la distribuzione della patologia nella popolazione generale. Lo sviluppo di tali condizioni cliniche dipende da una serie di fattori strettamente concatenati e sequenziali tra i quali quello giocato dai fattori di rischio cardiovascolare appare preponderante per la loro enorme prevalenza e per la possibilità che essi concorrano in senso interattivo ad innescare quei meccanismi basilari che promuovono il danno d'organo a livello cardiaco e vascolare. Ciò significa che una accurata ed efficace prevenzione in ambito cardiovascolare non può e non potrà mai prescindere da una appropriata prevenzione degli effetti deleteri dei fattori di rischio ed in particolare della ipertensione arteriosa che epidemiologicamente rappresenta la condizione prevenibile più direttamente correlata al carico di patologia che affligge cuore, vasi e tutti gli organi che da una adeguata perfusione derivano la capacità di svolgere la propria funzione in modo corretto. La ipertensione arteriosa interessa circa il 40% della popolazione adulta (in Italia circa 18.000.000 di abitanti) con una prevalenza che si incrementa al crescere della età e della presenza di altri fattori di rischio associati come obesità/sovrappeso e diabete mellito. La eziologia della ipertensione è oggi pressochè sconosciuta o solo superficialmente ipotizzata 4/5 della popolazione ipertesa per i quali non è possibile identificare una causa secondaria e di conseguenza l'effetto della terapia si basa sulla ipotetica capacità delle diverse classi di farmaci di ridurre efficacemente i valori di pressione arteriosa, senza essere in grado di risolvere il problema in maniera eradicante come avviene, ad esempio, per le malattie infettive. Tale aspetto induce l'importanza di un controllo non solo adeguato, ma persistente dei valori di pressione arteriosa la cui riduzione appare cruciale per la prevenzione del rischio non solo in termini di entità del calo pressorio rispetto al basale, ma anche e

soprattutto in termini di persistenza dell'effetto antiipertensivo da cui dipende la omogeneità del controllo pressorio e la pervenienza adeguata delle malattie cardiovascolari. Nella realtà dei fatti, tale controllo appropriato della pressione si osserva solo in circa il 40-50% della popolazione ipertesa sottoposta a trattamento antiipertensivo, mentre i dati pubblicati alcuni anni fa da Wolff-Meier (1) che includeva anche la coorte Italiana del Seven Countries Study hanno dimostrato come tale cifra si riduca drasticamente (<10%) quando si consideri la popolazione generale di pazienti ipertesi che, ovviamente, include anche i soggetti che sono ignari del loro problema o che ne sono a conoscenza, ma non fanno nulla per risolverlo. Quest'ultimo aspetto viene raramente preso in considerazione quando si considera il carico patologico potenziale della ipertensione arteriosa facendo usualmente riferimento alla % di pazienti controllati rispetto ai trattati, mentre ciò che incide in realtà a livello di popolazione è l'ammontare cumulativo di eventi legati alla presenza di alterati valori pressori in maniera indipendente da quale sia la proporzione di coloro che sono a conoscenza del loro problema. Inoltre la ipertensione arteriosa è una caratteristica pressochè costante in tutti i pazienti che presentano una diagnosi cardiovascolare maggiore (2) alla quale gli elevati valori pressori hanno probabilmente contribuito in una fase precoce della storia naturale. Ciò significa che un efficace controllo pressorio rappresenta una parte sempre integrante dell'approccio alle malattie cardiovascolari e che il mancato impiego di farmaci antiipertensivi può letteralmente vanificare l'impatto atteso del trattamento specifico della malattia cui la ipertensione si associa più comunemente come il diabete, la fibrillazione atriale, la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco. Più recentemente il ruolo di co-morbilità attiva della ipertensione arteriosa è stato esteso anche alle malattie infiammatorie croniche, soprattutto a livello reumatologico, le quali non solo si associano ad una maggiore prevalenza di elevati valori pres-

sori, ma presentano un incremento significativo del rischio di complicanze cardiovascolari maggiori come conseguenza della interazione pericolosa tra elevati valori di pressione arteriosa e la presenza di un profilo pro-infiammatorio legato alla malattia di fondo.

Quindi, nel complesso, le cifre che definiscono la ipertensione sono elementari (2):

- prevalenza 35-40% della popolazione ipertesa
- 80% dei pazienti con una eziologia multifattoriale ma sostanzialmente ignota
- co-morbidità attiva nell'85% delle principali diagnosi cardiovascolari ed in circa il 40-45% dei pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche extravascolari
- una compartecipazione maggioritaria al 30% degli eventi renali, al 40% degli eventi ischemici coronarici e ad oltre il 60% di quelli cerebrovascolari
- <50% di pazienti con un adeguato controllo della pressione sulla base dei target di intervento

e proprio queste cifre definiscono un problema ancora di portata estremamente rilevante e solo parzialmente risolto sulla base delle strategie di intervento attuale e del loro potenziale impatto a livello di popolazione.

Nonostante queste evidenze inconfutabili, che sono di dominio pressoché pubblico, la percezione del ruolo dei fattori di rischio cardiovascolare ed, in particolare, della ipertensione arteriosa risulta oggi molto sotto dimensionata. La diffusione di strumenti che permettono di accedere facilmente alla misurazione della pressione e la informazione preponderante circa la indubbia efficacia della moderna terapia antiipertensiva intesa in senso lato hanno innescato una sensazione di "appagamento" per cui il problema della terapia antiipertensiva e del ruolo della ipertensione come fattore di rischio sembra essere transitato dall'area dell'interesse preventivo e di ricerca a quella delle certezze già risolte e non più minacciose. In poche parole la informazione ha sostituito i fatti con il risultato finale che si tende a scambiare ciò che sarebbe possibile ottenere con una terapia condotta in modo adeguato, con quello che effettivamente si è ottenuto, la cui dimensione reale è, come suggerito prima,

ancora passibile di enormi miglioramenti. Tali aspetti coinvolgono non solo la opinione pubblica, ma anche i cosiddetti stakeholders e soprattutto la ricerca farmaceutica che procede sviluppando farmaci cardiovascolari perseguendo indicazioni specifiche che tuttavia si applicano, nella pratica clinica, soprattutto ad una popolazione di pazienti in cui la ipertensione è presente in oltre i 3/4 della popolazione in studio. Tipici esempi sono quelli dei farmaci anticoagulanti diretti per la fibrillazione atriale (i cosiddetti DOAC), in nuovi farmaci antidiabetici (soprattutto SGLT2 inhibitors), i farmaci ipolipemizzanti di nuova generazione (PCSK-9 inhibitors) ed la combinazione sacubtril-valsartan il cui impiego prevede valori pressori di base che applicati al paziente scompensato inducono ad un reclutamento prevalente dall'area della ipertensione arteriosa attuale o pregressa (Tab. 1). Tutto ciò conferma l'importanza di includere la valutazione della presenza di ipertensione arteriosa e la definizione del controllo pressorio tra le variabili indispensabili per l'impiego corretto di pressoché tutte le classi di farmaci cardiovascolari il cui indirizzo terapeutico è invece oggi basato sulla tipologia di paziente incluso negli studi controllati e la cui scelta è spesso dettata dalla probabilità di raggiungere rapidamente un evento clinico piuttosto che dalla volontà di identificare un bersaglio con valenza terapeutica nella pratica clinica.

In conclusione, la ipertensione arteriosa rappresenta oggi un problema di rischio cardiovascolare largamente rappresentato nella popolazione generale e ancora irrisolto in almeno il 50% dei casi con quindi ancora ampie possibilità di impatto clinico in termini di complicanze e correlato impegno di risorse assistenziali e finanziarie. Una rinnovata consapevolezza del ruolo attuale della ipertensione e del suo ruolo a 360° nell'ambito delle malattie cardiovascolari appare pertanto del tutto indispensabile per la attuazione di strategie preventive che non siano limitate solo ad una presunta percezione di efficacia, ma ad una reale efficacia della prevenzione.

Bibliografia essenziale

1. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Katarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodríguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
2. Arnett DK, Goodman RA, Halperin JL, Anderson JL, Parekh AK, Zoghbi WA. AHA/ACC/HHS strategies to enhance application of clinical practice guidelines in patients with cardiovascular disease and comorbid conditions: from the American Heart Association, American College of Cardiology, and US Department of Health and Human Services. *Circulation*. 2014 Oct 28;130(18):1662-7.

Studi clinici in ambito di prevenzione cardiovascolare e % di pazienti ipertesi nella popolazione in studio

| Studio | Pazienti | % ipertesi | Farmaco |
|----------------------|-----------------------|------------|---------------------|
| Borghi C et al, 2016 | AF+DOAC | >80% | DOAC-Vari |
| PARADIGM-HF | HFrEF | >70% | Sacubtril/valsartan |
| EMPAREG-OUTCOME | DM tipo II | >95% | Empagliflozin |
| FOURIER | Ipercolesterolemia+MC | >80% | Evolocumab |

Tabella 1

Edoxaban: un passo in avanti nell'anticoagulazione

Letizia Riva, Giuseppe Di Pasquale

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Maggiore - Azienda USL di Bologna, Bologna

Edoxaban è stato approvato da FDA ed EMA al dosaggio di 60 mg/die per il trattamento e la prevenzione delle recidive della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e per la prevenzione dell'ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FA

Un nuovo anticoagulante orale (NAO), edoxaban (Lixiana®) è disponibile da Settembre 2016 nel mercato italiano per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV) e per la prevenzione dell'ictus e delle embolie sistemiche nei pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA). Si tratta di un nuovo inibitore diretto orale del fattore X attivato (Xa), approvato da FDA ed EMA dopo essere stato testato nei trial clinici di fase III HOKUSAI-VTE nel TEV (1) ed ENGAGE AF-TIMI 48 nella FA (2).

Edoxaban è una molecola non peptidica che, assunta per via orale, inibisce direttamente il fattore Xa della coagulazione sia libero sia legato nel complesso della protrombinasi. Viene assorbito per os con una biodisponibilità superiore al 50% e il picco della concentrazione plasmatica viene raggiunto entro 1-2 ore. Presenta un'emivita media di 8-10 ore in presenza di funzione renale conservata ed è un substrato per la glicoproteina-P presente a livello intestinale, epatico e renale. Pertanto in caso di contemporanea assunzione di farmaci potenti inibitori della glicoproteina-P (dronedarone, ketocozolo, eritromicina, ciclosporina), che ne determinano un assorbimento maggiore e un'escrezione minore, il dosaggio di edoxaban deve essere dimezzato. Viene escreto per circa il 50% per via renale e minimamente metabolizzato dagli enzimi del sistema dei citocromi CYP450 (quota <5%). Non presenta interazioni alimentari e può essere ingerito indipendentemente dall'assunzione di cibo (3,4).

L'effetto anticoagulante di edoxaban, misurato come attività anti-fattore Xa o come ridotta generazione di trombina, si mantiene per almeno 24 ore in seguito all'assunzione di una singola dose, rendendo possibile la monosomministrazione giornaliera (5). La farmacocinetica dose-dipendente ne permette la prescrizione di dosaggi fissi senza necessità di monitoraggio periodico dell'azione anticoagulante. Tra i

test emocoagulativi di routine, il PT è comunque in grado di dare informazioni semiquantitative relativamente alle concentrazioni di edoxaban con un allungamento massimo del 99% e ritorno al range di normalità dopo 8 ore dall'assunzione.

Edoxaban è stato approvato da FDA ed EMA al dosaggio di 60 mg/die per il trattamento e la prevenzione delle recidive della trombosi venosa profonda ed embolia polmonare e per la prevenzione dell'ictus ed embolia sistemica nei pazienti con FA (Tab.1). La riduzione della dose a 30 mg/die è raccomandata in presenza di una delle seguenti condizioni:

- clearance della creatinina 15-50 ml/min
- peso corporeo ≤60 kg
- terapia concomitante con inibitori della glicoproteina P.

I principali punti di forza di edoxaban, che rappresenta il quarto NAO ed il terzo inibitore diretto orale del fattore Xa, sono la sicurezza e la maneggevolezza. Queste due caratteristiche rendono il suo profilo molto simile a quello dell'anticoagulante orale ideale (Fig. 1).

Edoxaban vanta una superiorità rispetto a warfarin nella riduzione delle emorragie maggiori (-20%), riducendo anche significativamente il rischio di ictus emorragico (-45%) (1,2). Caratteristica distintiva e unica di questa molecola è il mantenimento dell'efficacia con un'amplificazione del beneficio di sicurezza in termini di riduzione del rischio emorragico nei pazienti che necessitano di dose-reduction da 60 mg/die a 30 mg/die. Una sottoanalisi del trial registra-

Edoxaban vanta una superiorità rispetto a warfarin nella riduzione delle emorragie maggiori (-20%), riducendo anche significativamente il rischio di ictus emorragico (-45%).

Indicazioni europee al trattamento con edoxaban

Edoxaban: indicazioni approvate nell'Unione Europea

Trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e dell'embolia polmonare (EP) e prevenzione delle recidive di TVP ed EP negli adulti

Prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti adulti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV), con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, precedente ictus o attacco ischemico transitorio (TIA)

Tabella 1

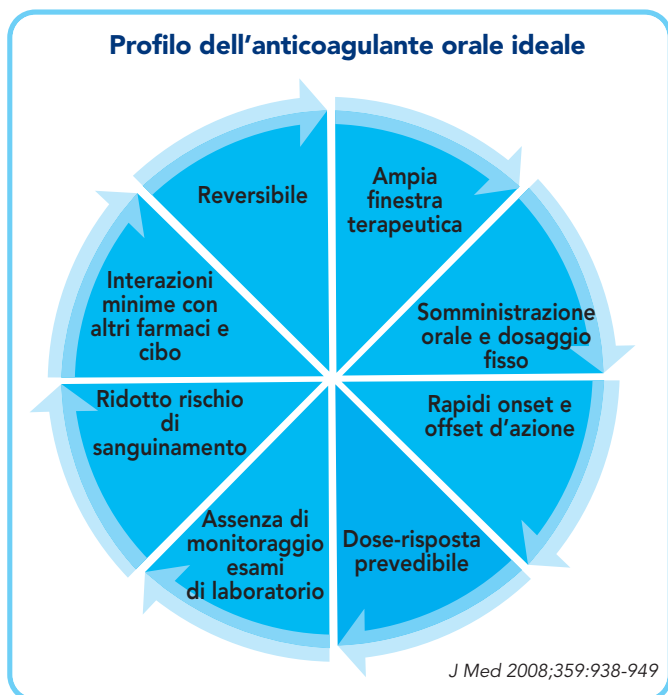


Figura 1

tivo di edoxaban nella FA ha infatti analizzato le relazioni tra concentrazione plasmatica, attività anti-fattore Xa, efficacia e outcome degli eventi emorragici (6). La strategia di riduzione del 50% della dose di edoxaban nel 25.4% dei pazienti, che all'inizio dell'arruolamento presentavano i criteri per la dose-reduction, ha comportato una concentrazione plasmatica di farmaco e un'attività anti-fattore Xa significativamente più basse (diminuzione mediana della concentrazione plasmatica di edoxaban =30-40% e diminuzione mediana dell'attività anti-fattore Xa =20-40%, con conseguente riduzione del 37% dei sanguinamenti maggiori rispetto a warfarin), ma ugualmente efficaci. Da sottolineare il fatto che i pazienti candidati alla dose-reduction presentavano un profilo di rischio tromboembolico ed emorragico significativamente più alto rispetto a quello dei soggetti in trattamen-

to con edoxaban 60 mg/die, nonché di mortalità per tutte le cause. Tali dati sono stati confermati anche per il TEV in una sottoanalisi del trial registrativo condotta su 1.452 soggetti (18%), che presentavano i criteri per la dose-reduction e che rispetto ai soggetti candidati a edoxaban 60 mg/die, erano più anziani, più compromessi e affetti da trombosi venosa profonda estesa e/o embolia polmonare ad alto rischio. L'incidenza di recidiva di TEV è stata del 3% nei pazienti in terapia con edoxaban ridotto a 30 mg/die vs 4.2%

nei pazienti in terapia con warfarin, mentre l'incidenza di sanguinamenti maggiori o clinicamente rilevanti non maggiori è stata del 7.9% nei pazienti in trattamento con edoxaban ridotto a 30 mg/die vs 12.8% nei pazienti in trattamento con warfarin (7).

La significativa riduzione dei sanguinamenti fatali e di quelli contribuenti al decesso entro 30 giorni ottenuta con entrambi i dosaggi di edoxaban è di estrema rilevanza in quanto determina una riduzione della mortalità cardiovascolare circa del 15%. Nella sottoanalisi sulla mortalità su 21.105 soggetti si sono verificati 839 decessi nel braccio warfarin (4.3%/anno) e 773 decessi nel braccio edoxaban 60 mg/die (3.9%/anno) senza differenze statisticamente significative tra i due bracci di trattamento nelle più frequenti cause di mortalità cardiovascolare e non-cardiovascolare (8). Contrariamente si sono verificati 100 sanguinamenti fatali, rispettivamente 65 con warfarin e 35 con edoxaban ($p < 0.001$) (9).

E' stato dimostrato un beneficio clinico netto di edoxaban superiore al warfarin, con un'incidenza annuale del primary net clinical outcome (mortalità per tutte le cause, stroke, embolia sistemica o sanguinamento maggiore) del 7.26% per edoxaban 60 mg/die vs 8.11% per warfarin.

La monosomministrazione giornaliera conferisce ad edoxaban un altro vantaggio significativo in quanto in letteratura è ampiamente documentata una compliance maggiore dei pazienti rispetto alla duplice somministrazione quotidiana. Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi clinici hanno dimostrato questa correlazione per numerose classi di farmaci (10,11). Più di recente, l'analisi del database PharMetrics Integrated Claims (gennaio 2004 - dicembre 2009) ha riportato che pazienti con FA non valvolare in trat-

La monosomministrazione giornaliera conferisce ad edoxaban un altro vantaggio significativo in quanto in letteratura è ampiamente documentata una compliance maggiore dei pazienti rispetto alla duplice somministrazione quotidiana.

tamento cronico con farmaci in monosomministrazione hanno un 26% di probabilità in più di aderenza alla terapia rispetto a pazienti trattati con duplici somministrazioni giornaliere (12). Recentemente è stato pubblicato qualche dato di confronto sui NAO in merito all'aderenza terapeutica: in uno studio di real-world, che ha utilizzato il database nord-americano MarketScan dal marzo 2010 al gennaio 2015, è stata riscontrata un'aderenza non ottimale al trattamento nel 32.1% dei pazienti in regime terapeutico bis in die vs 27.2% dei pazienti trattati con una monosomministrazione giornaliera ($p < 0.001$) (13). Il profilo di sicurezza di edoxaban unitamente alla maneggevolezza della monosomministrazione giornaliera rappresentano due caratteristiche rilevanti per il superamento dell'undertreatment dei pazienti, che necessitano della terapia anticoagulante orale (TAO) (14,15).

Il valore aggiunto di edoxaban nel tromboembolismo venoso

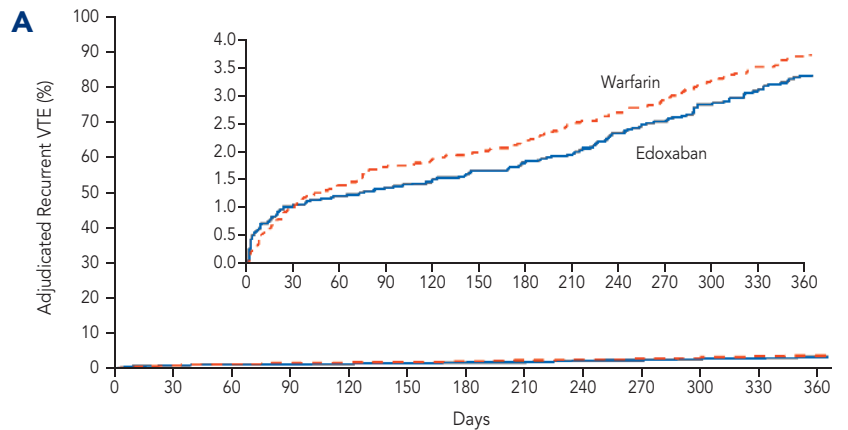
L'efficacia e la sicurezza dei NAO, dopo la pubblicazione degli studi di fase II, sono state inizialmente valutate nella prevenzione e nel trattamento del TEV in ambito chirurgico in sostituzione della terapia embricata eparina a basso peso molecolare (EBPM)-warfarin dose-adjusted range INR 2.0-3.0, che ad oggi rappresenta lo standard terapeutico per questa patologia (16).

Questa strategia è raccomandata in tutti i pazienti con TEV, con l'eccezione dei pazienti affetti da embolia polmonare emodinamicamente instabile, per i quali è prevista inizialmente una terapia trombolitica, seguita da eparina non frazionata e successivamente dalla TAO (17) e dei pazienti con neoplasia attiva, per i quali è stata dimostrata una superiorità in termini di efficacia dell'EBPM rispetto al warfarin almeno nei primi 6 mesi di trattamento (18). Grazie alla breve emivita, alla rapidità di azione e alla possibilità di essere somministrati a dosi fisse senza necessità di monitoraggio di laboratorio, i NAO semplificano il trattamento del TEV a rischio intermedio-basso riducendo la degenza ospedaliera.

Lo studio HOKUSAI-VTE è uno studio randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato EBPM o eparina non frazionata somministrata per almeno 5 giorni seguita da edoxaban,

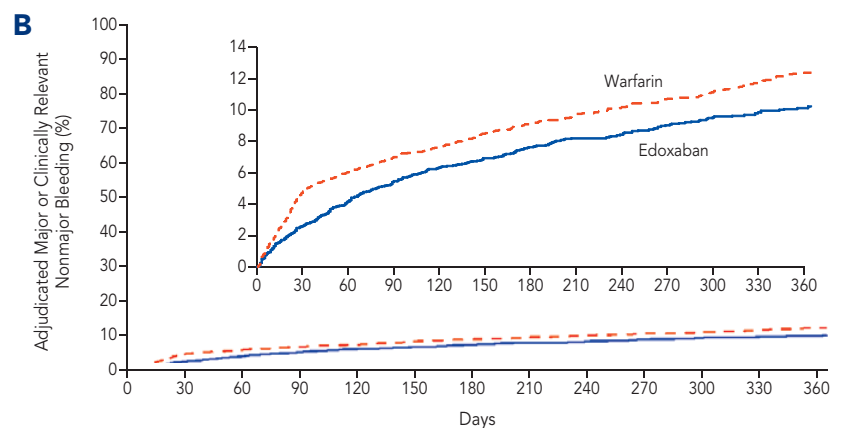
Efficacia e sicurezza di edoxaban nel tromboembolismo venoso

Hokusai VTE



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Edoxaban | 4118 | 4050 | 4024 | 4002 | 3985 | 3974 | 3959 | 3885 | 3692 | 3524 | 3358 | 3190 | 2918 |
| Warfarin | 4112 | 4055 | 4023 | 4001 | 3992 | 3975 | 3962 | 3864 | 3683 | 3519 | 3367 | 3184 | 2936 |



No. at Risk

| | | | | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Edoxaban | 4118 | 3840 | 3695 | 3587 | 3382 | 3308 | 3038 | 2192 | 2043 | 1904 | 1764 | 1650 | 1241 |
| Warfarin | 4122 | 3757 | 3627 | 3522 | 3313 | 3218 | 2979 | 2165 | 2007 | 1883 | 1754 | 1613 | 1212 |

Adattata da The Hokusai-VTE Investigators. N Engl J Med 2013

Figura 2

con la terapia standard in un'ampia casistica di pazienti (la più ampia dei trial che hanno sperimentato i NAO nel TEV = 8292 pazienti (19-21)) con trombosi venosa profonda (TVP) (4921 pazienti) e/o embolia polmonare (3319 pazienti) sintomatiche (1). Edoxaban al dosaggio di 60 mg/die o 30 mg/die (17% circa degli arruolati) in accordo con i criteri della dose-reduction, è stato proseguito per un minimo di 3 mesi fino ad un massimo di 12 mesi con l'obiettivo di dimostrarne la non inferiorità rispetto al warfarin dose-adjusted (range 2.0-3.0) ben condotto (percentuale del tempo in cui i pazienti sono stati nel corretto range terapeutico di scoagulazione = 63.5%) nell'incidenza di recidiva di TEV sinto-

matico (TVP, embolia polmonare fatale o non fatale). End-point di sicurezza è stata l'incidenza combinata di emorragie maggiori e di emorragie clinicamente rilevanti.

Edoxaban è risultato non inferiore a warfarin per efficacia, con un'incidenza annuale di recidiva di TEV del 3.2% vs 3.5% del gruppo warfarin ($p < 0.001$), e superiore a warfarin per safety con un'incidenza annuale di eventi emorragici fatali e clinicamente rilevanti dell'8.5% vs 10.3% del gruppo warfarin ($p = 0.004$) (Fig. 2).

Una particolarità di questo studio è stata la valutazione dell'efficacia di edoxaban a 12 mesi di follow-up, indipendentemente dalla durata effettiva del trattamento, che è stata confermata nella totalità dei pazienti, sia in quelli trattati per 12 mesi sia in quelli trattati per un tempo inferiore, e comunque di almeno 3 mesi in accordo con le più recenti linee guida sul TEV (16).

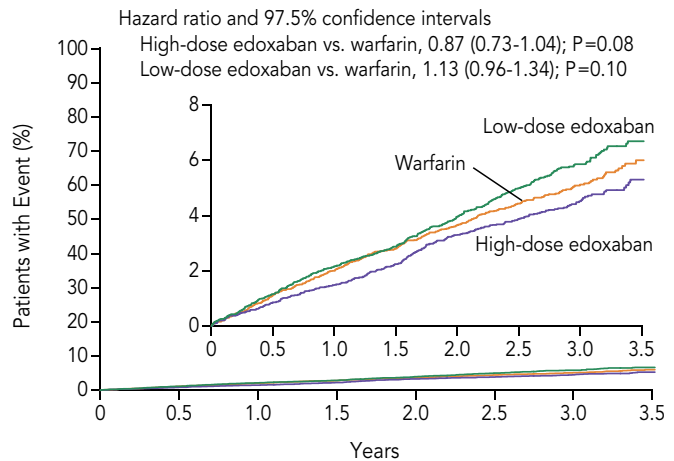
Dall'analisi dei pazienti arruolati nello studio HOKUSAI-VTE in base alla durata effettiva del trattamento anticoagulante, prolungando la terapia antitrombotica con edoxaban è stata mantenuta la stessa efficacia in associazione ad una significativa riduzione del rischio emorragico. In particolare nei pazienti trattati per 6-12 mesi l'incidenza di recidiva di TEV è risultata 0.2% con edoxaban (896 pazienti) vs 0.8% con warfarin (851 pazienti), mentre nei pazienti trattati per 12 mesi è risultata <0.1% con edoxaban (1661 pazienti) vs 0.1% con warfarin (1659 pazienti). Nei pazienti trattati per 6-12 mesi sanguinamenti maggiori si sono verificati nello 0.1% dei pazienti in trattamento con edoxaban vs 0.8% dei pazienti in trattamento con warfarin, mentre nei pazienti trattati per 12 mesi si sono verificati nello 0.3% dei pazienti in trattamento con edoxaban vs 0.4% dei pazienti in trattamento con warfarin (22). Per contro non sono stati osservati sanguinamenti fatali.

In considerazione del fatto che le recidive di TEV si verificano più frequentemente al momento della sospensione della TAO (23), l'estensione della durata del trattamento anticoagulante con edoxaban rispetto a warfarin conferisce ai pazienti una maggiore protezione, dato che non si associa ad un incremento, bensì ad una riduzione del rischio emorragico.

Efficacia e sicurezza di edoxaban nella fibrillazione atriale



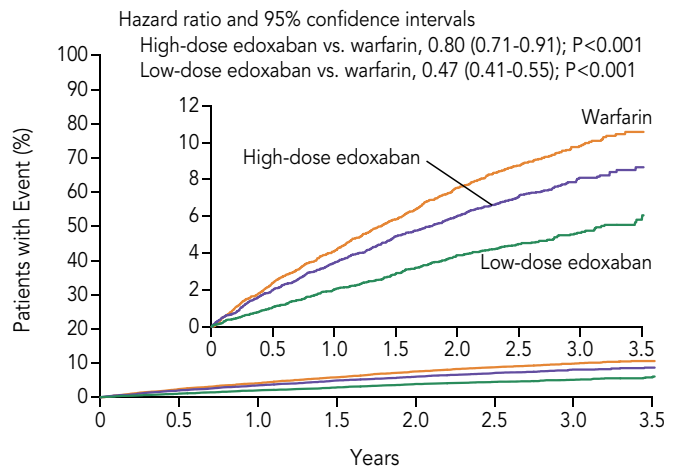
A Stroke or Systemic Embolic Event



No. at Risk

| | | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Warfarin | 7036 | 6798 | 6615 | 6406 | 6225 | 4593 | 2333 | 536 |
| High-dose edoxaban | 7035 | 6816 | 6650 | 6480 | 6283 | 4659 | 2401 | 551 |
| Low-dose edoxaban | 7034 | 6815 | 6631 | 6461 | 6277 | 4608 | 2358 | 534 |

B Major Bleeding



No. at Risk

| | | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|-----|
| Warfarin | 7012 | 6116 | 5630 | 5278 | 4941 | 3446 | 1687 | 370 |
| High-dose edoxaban | 7012 | 6039 | 5594 | 5232 | 4910 | 3471 | 1706 | 345 |
| Low-dose edoxaban | 7002 | 6218 | 5791 | 5437 | 5110 | 3635 | 1793 | 386 |

Adattata da Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013

Figura 3

Pazienti affetti da embolia polmonare ad alto rischio
A differenza degli altri trial che hanno sperimentato i NAO nel TEV (19-21), nello studio HOKUSAI-VTE è stato incluso un ampio sottogruppo di pazienti affetti da embolia polmo-

nare ad alto rischio (972/3319 pazienti con embolia polmonare), in relazione alla presenza di disfunzione ventricolare destra, che in letteratura è nota essere predittiva di un aumentato rischio di mortalità nelle prime settimane dall'evento (24).

La disfunzione ventricolare destra è stata diagnosticata in base alla documentazione di elevati livelli circolanti di NT-proBNP (≥ 500 pg/ml) o di dilatazione del ventricolo destro (intesa come rapporto diametro VDx/VSn ≥ 0.9) alla TC del torace, in accordo con le più recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia (17).

La durata mediana del trattamento anticoagulante è stata di circa 8 mesi per i pazienti arruolati nel braccio edoxaban e di circa 7 mesi per i pazienti arruolati nel braccio warfarin.

In questa popolazione ad alto rischio l'impiego di edoxaban ha comportato una riduzione del 50% di recidive di tromboembolia venosa rispetto a warfarin: nel sottogruppo di pazienti con NT-proBNP ≥ 500 pg/ml l'incidenza è risultata 3% con edoxaban vs 6% con warfarin ($p=0.033$ per non-inferiorità), mentre nel sottogruppo di pazienti con dilatazione del ventricolo destro è risultata 3% con edoxaban vs 5% con warfarin ($p=0.13$). Non sono state invece osservate differenze tra edoxaban e warfarin per quanto riguarda i sanguinamenti maggiori (25).

Pazienti con neoplasia

Il TEV è una complicanza frequente nei pazienti affetti da neoplasia, per la quale è raccomandato, in accordo con le più recenti linee guida, il trattamento con EPBM (16). Nei trial clinici che hanno testato i NAO nel TEV i pazienti neoplastici sono scarsamente rappresentati. Tuttavia all'interno dello studio HOKUSAI-VTE è stata inizialmente pre-specificata un'analisi su soggetti neoplastici e sono stati pertanto arruolati 771 pazienti con storia di neoplasia o neoplasia attiva, non candidati a trattamento con EBPM a lungo termine e randomizzati a edoxaban (378 soggetti) o a warfarin dose-adjusted range INR 2.0-3.0 (393 soggetti) (26). Gli arruolati presentavano più frequentemente tumore mammario, prostatico, del colon-retto e dell'utero, ma sono stati reclutati anche soggetti con leucemia/linfoma.

Eventi tromboembolici venosi si sono verificati nel 4% dei pazienti randomizzati a edoxaban e nel 7% di quelli randomizzati a warfarin ($p=0.0007$ per non-inferiorità). Dal punto di vista della safety si sono verificati gli stessi sanguinamenti maggiori (3%), ma edoxaban complessivamente ha comportato un minore numero di sanguinamenti clinicamente rilevanti (maggiori o non-maggiori, 12% vs 19% in corso di warfarin, $p=0.017$).

A seguito dei significativi risultati di questa sottoanalisi, è attualmente in corso lo studio randomizzato HOKUSAI VTE-

Dal punto di vista della sicurezza i due dosaggi di edoxaban sono risultati superiori a warfarin con una significativa riduzione delle emorragie maggiori.

cancer, che valuta edoxaban vs EBPM (dalteparina) in soggetti con neoplasia attiva con l'obiettivo di dimostrarne la non-inferiorità per l'endpoint primario composto di recidive di TEV e sanguinamenti maggiori (27).

Il valore aggiunto di edoxaban nella fibrillazione atriale

Il rischio di eventi ischemici tromboembolici legato alla FA è 5 volte superiore a quello della popolazione non affetta e aumenta esponenzialmente con l'età (28). Fino ad oggi l'unica terapia efficace nel ridurre sensibilmente tale rischio è stato il warfarin dose-adjusted range INR 2.0-3.0, che comporta una riduzione dell'incidenza di eventi ischemici del 64%. La terapia antiaggregante con aspirina infatti lo riduce soltanto del 22% (29). Ma i numerosi limiti della gestione del warfarin, nonché il rischio emorragico continuano a determinare un ampio undertreatment dei pazienti affetti da FA e hanno portato allo sviluppo dei NAO (30,31). Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 edoxaban è stato confrontato in monosomministrazione giornaliera, in doppio cieco, con il warfarin dose-adjusted range INR 2.0-3.0 ai dosaggi di 60 mg/die e 30 mg/die in pazienti affetti da FA non valvolare (assenza di stenosi mitralica di grado moderato o severo e di protesi valvolari meccaniche) a rischio tromboembolico moderato/alto con l'obiettivo di dimostrarne la non-inferiorità (2). Endpoint primario di efficacia era rappresentato da ictus (ischemico o emorragico) o embolia sistemica, mentre endpoint di sicurezza erano i sanguinamenti maggiori. Il dosaggio del farmaco veniva dimezzato rispettivamente a 30 mg/die e a 15 mg/die nei soggetti con i criteri per la dose-reduction. Nell'analisi intention-to-treat edoxaban 60 mg/die si è associato ad un tasso di ictus e di embolie sistemiche sovrapponibile a quello del warfarin, mentre edoxaban 30 mg/die ha comportato un maggior numero di stroke ischemici. Per tale motivo FDA ed EMA hanno approvato edoxaban al dosaggio 60 mg/die, ridotto a 30 mg/die nei pazienti con compromissione della funzione renale di grado moderato o severo, di basso peso corporeo e in trattamento con inibitori della glicoproteina P.

Dal punto di vista della sicurezza i due dosaggi di edoxaban sono risultati superiori a warfarin con una significativa riduzione delle emorragie maggiori. Con edoxaban 60 mg/die sono risultate ridotte del 20% (tasso annuale 2.75% vs 3.43% per warfarin, $p<0.001$) e con edoxaban 30 mg/die del 53% (tasso annuale 1.61% vs 3.43% per warfarin, $p<0.001$). Edoxaban ha inoltre dimostrato di ridurre in maniera significativa le emor-

ragie intracraniche, circa del 50% al dosaggio di 60 mg/die e del 70% al dosaggio di 30 mg/die ($p < 0.001$), a conferma dell'effetto di classe dei NAO.

Lo studio di fase III ENGAGE AF-TIMI 48 si distingue per aspetti metodologici che lo rendono unico: disegno, dimensioni e caratteristiche dello studio e durata del follow-up. È stato condotto in doppio cieco e double-dummy. Tre diversi regimi di trattamento sono stati testati: edoxaban 60 mg/die (7.035 pazienti), edoxaban 30 mg/die (7.034 pazienti) e warfarin dose-adjusted INR 2.0-3.0 (7.036 pazienti). La stratificazione tra alto e basso dosaggio di edoxaban era basata sul rischio tromboembolico del paziente arruolato: 60 mg/die nei soggetti con CHADS₂ score 4-6 e 30 mg/die nei soggetti con CHADS₂ score 2-3. All'inizio e durante lo studio era previsto un aggiustamento dinamico del dosaggio di edoxaban nelle condizioni raccomandate con il dimezzamento della dose giornaliera, che si è resa necessaria in circa il 25% dei pazienti al momento della randomizzazione e in circa il 10% dei pazienti arruolati durante il follow-up. Al termine dello studio nei pazienti randomizzati ad edoxaban mediante l'applicazione di uno specifico piano di transizione a warfarin, non si è verificato l'eccesso di stroke e di sanguinamenti osservato in altri trial con i NAO nei pazienti affetti da FA. Nel braccio warfarin è stata effettuata una determinazione dell'INR almeno una volta al mese con una mediana del tempo in cui i pazienti sono stati nel corretto range terapeutico di scoagulazione (range INR 2.0-3.0) del 68.4%. Tale valore di time in therapeutic range (TTR) esprime una qualità molto elevata del trattamento anticoagulante con warfarin ed è il più alto ottenuto nei trial di fase III con i NAO nei pazienti affetti da FA.

Nell'ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati arruolati in 46 Paesi 21.105 pazienti di età mediana 72 anni (38% donne) affetti da FA e con CHADS₂ score medio 2.8 ± 1 . In particolare il 77% circa dei soggetti in studio aveva un CHADS₂ score ≤ 3 , mentre il restante 23% compreso tra 4 e 6. Sono stati esclusi i pazienti con CHADS₂ score 0 e 1. Complessivamente è stato quindi arruolato il più ampio numero di pazienti rispetto agli altri trial con i NAO (21.105 vs 18.113 nel RE-LY con dabigatran (32), 14.269 nel ROCKET AF con rivaroxaban (33) e 18.206 nell'ARISTOTLE con apixaban (34) e con elevato profilo di rischio tromboembolico: nel 28.3% dei casi avevano avuto un pregresso stroke/TIA/embolia sistemica ed erano

frequentemente diabetici, ipertesi e affetti da scompenso cardiaco. Circa il 60% dei pazienti era in trattamento con warfarin prima dell'arruolamento.

Lo studio ENGAGE AF-TIMI 48 è lo studio che presenta anche il follow-up più lungo rispetto agli altri trial con i NAO, rispettivamente 2.8 anni vs 2 anni del RE-LY, 1.9 anni del ROCKET AF e 1.8 anni dell'ARISTOTLE ed è il trial con il minor numero di pazienti persi al follow-up, con informazione sull'endpoint primario nel 99.5% dei casi.

Ad oggi sono già state pubblicate varie sottoanalisi del trial ENGAGE AF-TIMI 48, che confermano efficacia e sicurezza di edoxaban in vari setting di pazienti con FA.

Pazienti anziani

L'età avanzata costituisce un fattore di rischio indipendente per eventi avversi. Negli anziani infatti, rispetto alla popolazione giovane, il tasso di ictus ed embolia sistemica raddoppia, il tasso di eventi emorragici triplica e quello di emorragia intracranica quadruplica (35).

Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 il 40.2% (8474) dei soggetti arruolati avevano un'età ≥ 75 anni, con CHADS₂ score medio = 3.2 e HAS-BLED score ≥ 3 nel 56% dei casi. A seguito di maggior frequenza di disfunzione renale o basso peso corporeo il dosaggio di edoxaban è stato ridotto a 30 mg/die nel 41% dei soggetti. L'incidenza di eventi ischemici (ictus o embolia sistemica) è stata del 2.3%, mentre quella dei sanguinamenti maggiori del 4.8% (Fig.4) (36). Tali dati sono particolarmente sorprendenti perché a fronte di un'efficacia sovrapponibile a quella di un trattamento con warfarin di buona qualità (mediana del TTR = 67.2% nei soggetti < 65 anni, 68.4% nei soggetti di età compresa tra 65 e 74 anni e 69.6% negli ultrasessantacinquenni), con edoxaban gli eventi emorragici risultano significativamente ridotti, con 82 sanguinamenti maggiori in meno e 73 emorragie intracraniche in meno su 10.000 pazienti/anno trattati. La casistica dei soggetti anziani esaminati nell'ENGAGE AF-TIMI 48 è la più numerosa trattata con NAO fino ad oggi e non presenta interazioni del trattamento con l'età, come si è verificato nei trial RE-LY e ROCKET AF, dove è stato osservato un numero maggiore di eventi emorragici rispetto a warfarin (37,38).

Sono stati inoltre analizzati i grandi anziani, rispettivamente 3591 pazienti di età ≥ 80 anni e 899 pazienti di età ≥ 85 anni, che presentavano una clearance della creatinina ≤ 50 ml/min in oltre la metà dei casi. Nonostante un maggior rischio di eventi ischemici ed emorragici rispetto ai pazienti di età < 80 anni, negli ultraottantenni rispetto a warfarin edoxaban ha mantenuto l'efficacia in associazione ad una sicurezza ancora maggiore, con un'ulteriore riduzione dei sanguinamenti maggiori (≥ 80 anni: 4.6% con edoxaban vs

Nonostante un maggior rischio di eventi ischemici ed emorragici rispetto ai pazienti di età < 80 anni, negli ultraottantenni rispetto a warfarin edoxaban ha mantenuto l'efficacia in associazione ad una sicurezza ancora maggiore, con un'ulteriore riduzione dei sanguinamenti maggiori.

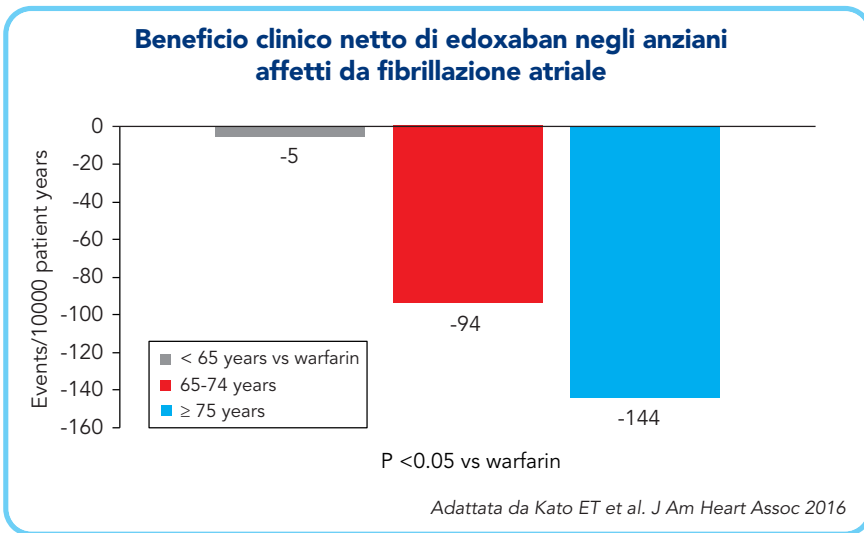


Figura 4

6.2% con warfarin; ≥85 anni: 5.0% con edoxaban vs 8.8% con warfarin).

Infine nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati valutati i pazienti anziani a rischio di caduta (39). Il ruolo del rischio di caduta rispetto ai benefici della TAO, pur essendo ancora ampiamente dibattuto (40), ad oggi rimane un motivo di non prescrizione degli anticoagulanti nei pazienti affetti da FA per il conseguente aumento di morbidità e di mortalità (41). In questa sottoanalisi sono stati estrapolati, tra gli arruolati, 900 pazienti ritenuti a rischio di caduta in accordo con i criteri della letteratura (cadute in anamnesi, marcata debolezza agli arti inferiori, deterioramento cognitivo, ipotensione ortostatica) (42). Questi pazienti sono risultati più fragili perché più anziani, di basso peso corporeo, con CHADS2 score ed HAS-BLED score più elevati e più frequentemente affetti da insufficienza renale rispetto ai pazienti non a rischio di caduta, e nel 38% dei casi sono stati trattati con edoxaban a basso dosaggio, come raccomandato secondo le caratteristiche cliniche presentate. Edoxaban si è dimostrato efficace e soprattutto sicuro anche in questa popolazione di pazienti ad alto rischio, con una diminuzione dei sanguinamenti fatali e potenzialmente fatali, oltrechè intracranici.

Pazienti con scompenso cardiaco

La FA e lo scompenso cardiaco sono condizioni protrombotiche molto spesso coesistenti. Condividono numerosi fattori di rischio (età, ipertensione arteriosa, diabete mellito, coronaropatia e valvulopatie) e possono essere considerate situazioni reciproche in quanto lo scompenso cardiaco costituisce una condizione favorente lo sviluppo di FA e a sua volta la FA può determinare lo scompenso cardiaco con conseguente potenziamento del rischio tromboembolico (43,44).

Edoxaban è risultato un farmaco efficace e sicuro anche nei pazienti affetti da FA e scompenso cardiaco (45). In una sottoanalisi dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati valutati 14.071 soggetti, dei quali il 42% non affetto da scompenso cardiaco, il 45% affetto da scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA I-II e il 13% affetto da scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV. La mediana del TTR del braccio warfarin di confronto è risultata soddisfacente, variando dal 70.6% nei pazienti senza scompenso cardiaco al 62.6% nei pazienti con scompenso cardiaco. Edoxaban è risultato sovrapponibile a warfarin nella riduzione di stroke ed embolia sistemica e indipendentemente dalla gravità dello scompenso cardiaco (soggetti senza

scompenso cardiaco: HR 0.87, soggetti in NYHA I-II: HR 0.88, soggetti in NYHA III-IV: HR 0.83, P di interazione = 0.97), e associato ad una minor frequenza di sanguinamenti maggiori (soggetti senza scompenso cardiaco: HR 0.82, soggetti in NYHA I-II: HR 0.79, soggetti in NYHA III-IV: HR 0.79, P di interazione = 0.96).

Pazienti in terapia antiaggregante piastrinica

Nei soggetti con FA e recente sindrome coronarica acuta viene attualmente raccomandata l'associazione di warfarin con aspirina. Nei casi in cui viene effettuata un'angioplastica coronarica con impianto di stent l'anticoagulante viene associato ad una doppia terapia antiaggregante per il periodo necessario per la riendotelizzazione dello stent (46). In entrambi i contesti si osserva un aumento del rischio emorragico, anche mantenendo un intervallo di coagulazione con il warfarin più basso, con range INR compreso tra 2.0 e 2.5.

Nella popolazione arruolata nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 il 24.7% dei soggetti era in terapia con un farmaco antiaggregante, prevalentemente con aspirina (92.5% dei casi) ad un dosaggio ≤100 mg/die, per concomitante coronaropatia con o senza precedente infarto miocardico e/o rivascolarizzazione coronarica, o per arteriopatia carotidea o periferica. L'associazione edoxaban-aspirina vs warfarin-aspirina (mediana del TTR del braccio warfarin = 67.7%) è risultata sovrapponibile per efficacia nella riduzione degli eventi ischemici, ma ha comportato una significativa riduzione dei sanguinamenti maggiori (HR 0.82, P di interazione = 0.91), inclusi quelli fatali (HR 0.34, P di interazione = 0.17), quelli minacciosi per la vita (HR 0.56, P di interazione = 1.00) e gli intracranici (HR 0.46, P di interazione = 0.98) (47).

Pazienti candidati a cardioversione elettrica

Nei pazienti affetti da FA candidati a cardioversione elettrica (CVE) elettiva, dato l'elevato rischio tromboembolico peri-procedurale, attualmente è raccomandata la TAO (range INR 2.0-3.0) per almeno 3 settimane prima della procedura e per almeno 4 settimane dopo la procedura (48). Edoxaban è stato testato nel setting della CVE nel trial ENSURE-AF, studio randomizzato di fase IIIb prospettico, esplorativo, che ne ha valutato efficacia e sicurezza vs il trattamento di riferimento con il warfarin. Nello studio 2199 pazienti con CHA₂DS₂-VASc score medio = 2.6 sono stati stratificati in base all'approccio usato per la cardioversione elettrica, preceduta o meno da ecocardiogramma transesofageo, e randomizzati 1:1 a edoxaban 60 mg/die o 30 mg/die in base ai criteri raccomandati, o a warfarin. Il TTR medio del braccio di confronto con il warfarin è risultato di ottima qualità, = 70.8%. Nell'endpoint composito primario di efficacia (ictus, eventi embolici sistemici, infarto del miocardio e mortalità cardiovascolare), edoxaban è risultato simile al warfarin (incidenza di eventi = 0.5% vs 1.0%, OR 0.46, intervallo di confidenza al 95% da 0.12 a 1.43) (Fig. 5). La principale differenza tra i 2 bracci di trattamento è stata determinata dalla mortalità cardiovascolare, con 1 evento nel braccio edoxaban e 5 eventi nel braccio warfarin. A riguardo dell'endpoint composito principale di safety (incidenza di emorragie maggiori e di emorragie clinicamente rilevanti), si sono verificati 16 eventi tra i pazienti in edoxaban (incidenza = 1.5%) e 11 eventi tra i pazienti in warfarin (incidenza = 1.0%, OR 1.48, intervallo di confidenza al 95% da 0.64 a 3.55). Le emorragie maggiori

sono risultate numericamente inferiori in corso di trattamento con edoxaban rispetto a quelle in corso di trattamento con warfarin (rispettivamente 0.3% vs 0.5%). Nel gruppo warfarin si è verificata 1 emorragia fatale, mentre non sono state osservate in nessuno dei 2 gruppi emorragie intracraniche (49). L'incidenza dell'endpoint composito clinico netto (ictus, eventi embolici sistemici, infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare ed emorragia maggiore) è risultata 0.7% nel braccio edoxaban e 1.4% nel braccio warfarin (OR 0.50, intervallo di confidenza al 95% da 0.19 a 1.25).

Sulla base dei risultati dello studio edoxaban è stato approvato dall'EMA già da alcuni mesi come alternativa al warfarin nel setting della CVE, perché ugualmente efficace e sicuro, con la possibilità di effettuare la procedura dopo appena due ore dalla somministrazione di edoxaban.

Pazienti con pregresso evento ischemico cerebrale

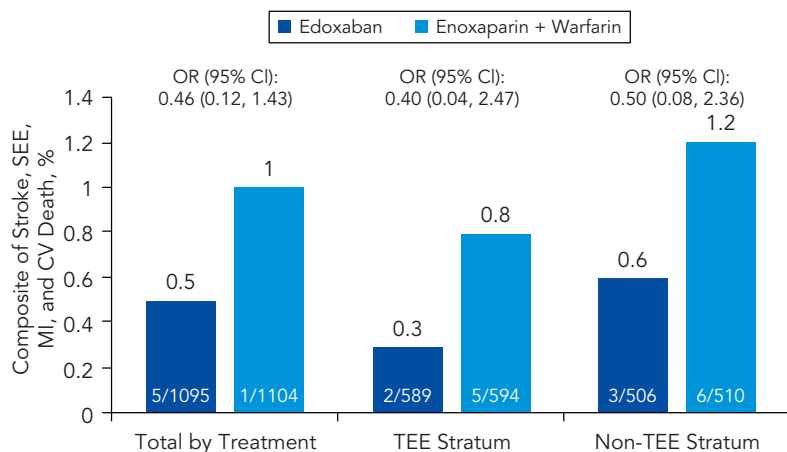
I pazienti affetti da FA con pregresso evento ischemico cerebrale presentano un rischio tromboembolico ed emorragico significativamente maggiore, almeno doppio sia di recidiva ischemica sia di trasformazione emorragica (50).

Anche in questo sottogruppo di pazienti edoxaban ha dimostrato di essere efficace quanto il warfarin, riducendo sensibilmente il rischio emorragico. Nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 5973 soggetti arruolati (28.3%) avevano avuto in precedenza un ictus ischemico o attacco ischemico transitorio e hanno presentato un'incidenza annua di recidiva ischemica (ictus cerebrale/embolia sistemica) del 2.83% vs l'1.42% dei soggetti che non hanno mai avuto eventi tromboembolici (p<0.001). Il rischio emorragico annuo è risultato 3.03% vs 2.64% (p<0.001), mentre quello emorragia intracranica 0.70% vs 0.40% (p<0.001). In questi soggetti trattati con edoxaban 60 mg/die è stata ottenuta una riduzione del rischio relativo di stroke emorragico del 48%, di emorragia intracranica del 43%, di sanguinamenti fatali del 60%, di mortalità cardiovascolare del 21% e dell'endpoint combinato mortalità cardiovascolare/stroke/embolia sistemica del 18% rispetto a warfarin. La mortalità per tutte le cause è stata ridotta del 16% (51).

Pazienti affetti da valvulopatie o portatori di bioprotesi valvolari

Nei trial clinici randomizzati di fase III criterio di esclusione per l'impiego dei NAO era la FA valvolare, ossia la FA associata a stenosi mitralica di grado moderato/severo o il pregresso impianto di protesi valvolare meccanica.

Efficacia di edoxaban nei pazienti con fibrillazione atriale sottoposti a cardioversione elettrica esterna



Adattata da Goette A et al. Lancet 2016

Figura 5

Edoxaban si distingue per essere un farmaco efficace e sicuro in numerose tipologie di pazienti sia nello scenario della prevenzione e trattamento del TEV sia in quello della profilassi tromboembolica della FA.

ca, in considerazione del fatto che in questi pazienti il rischio tromboembolico è ulteriormente aumentato (52). All'interno della popolazione dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 un consistente numero di pazienti (2824) presentava una valvulopatia, di entità almeno moderata, diversa dalla stenosi mitralica: insufficienza mitralica nel 10.7% dei casi, insufficienza aortica nell' 1.7% dei casi e stenosi aortica in una minoranza di casi (0.8%). Rispetto ai soggetti senza valvulopatia, quelli con valvulopatia hanno presentato una mortalità, un tasso di eventi avversi cardiovascolari maggiori e di sanguinamenti maggiori più elevato e sono stati pertanto oggetto di analisi per verificare efficacia e sicurezza di edoxaban anche in questo setting. Nella sottoanalisi sono stati inclusi anche i pazienti portatori di protesi valvolari biologiche (0.9%), sottoposti ad intervento cardiocirurgico di plastica riparativa (0.6%) o a valvuloplastica percutanea (0.9%). I risultati di questa sottoanalisi dimostrano che edoxaban 60 mg/die mantiene efficacia e sicurezza anche nei pazienti affetti da valvulopatie o portatori di protesi valvolari biologiche (53).

Conclusioni

Alla luce dei risultati descritti edoxaban si distingue per essere un farmaco efficace e sicuro in numerose tipologie di pazienti sia nello scenario della prevenzione e trattamento del TEV sia in quello della profilassi tromboembolica della FA. In particolare vanta un ampio numero di pazienti su cui è stato testato nei trial clinici di fase III, un confronto con il warfarin dose-adjusted ben condotto con elevati valori di TTR e una lunghezza dei follow-up maggiore rispetto a quella degli altri trial.

Inoltre edoxaban presenta dati di impiego in particolari setting di pazienti quali quelli affetti da embolia polmonare ad alto rischio, da TEV associato a neoplasia, da scompenso cardiaco, in pazienti anziani e ultranziani o ad alto rischio tromboembolico.

L'elevato profilo di sicurezza, con una significativa riduzione del rischio emorragico, in associazione alla monosomministrazione giornaliera ne fanno un farmaco vincente con potenzialità di impiego molto ampie. La possibilità di personalizzazione del dosaggio del trattamento con conseguente ottimizzazione del rischio di eventi ischemici ed emorragici nel singolo paziente costituisce un ulteriore punto di forza di edoxaban.

Bibliografia

1. The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
2. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013;369:2093-2104.
3. Ogata K, Mendell-Harary J, Tachibana M et al. Clinical safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of the novel factor Xa inhibitor edoxaban in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:743-53.
4. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
5. Weitz JI, Connolly SJ, Patel I et al. Randomised, parallel-group, multicentre, multinational phase 2 study comparing edoxaban, an oral factor Xa inhibitor, with warfarin for stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Thromb Haemost* 2010;104:633-641.
6. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E et al. Association between edoxaban dose, concentration, anti-Factor Xa activity, and outcomes: an analysis of data from the randomised, double-blind ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Lancet* 2015;385:2288-2295.
7. Verhamme P, Wells PS, Segers A et al. Dose reduction of edoxaban preserves efficacy and safety for the treatment of venous thromboembolism. An analysis of the randomised, double-blind HOKUSAI VTE trial. *Thromb Haemost* 2016;116:747-753.
8. Eisen A, Ruff CT, Braunwald E et al. Sudden cardiac death in patients with atrial fibrillation: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5 ...
9. Giugliano RP, Ruff CT, Wiviott SD et al. Mortality in patients with atrial fibrillation randomized to edoxaban or warfarin: Insights from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *Am J Med* 2016;129:850-857.
10. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-1310.
11. Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin* 2012;28:669-680.
12. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675-690.
13. Alberts MJ, Peacock WF, Fields LE et al. Association between once- and twice-daily direct oral anticoagulant adherence in nonvalvular atrial fibrillation patients and rates of ischemic stroke. *Int J Cardiol* 2016;215:11-13.
14. Di Pasquale G, Mathieu G, Maggioni AP et al. Current presentation and management of 7148 patients with atrial fibrillation in cardiology and internal medicine hospital centers: the ATA AF study. *Int J Cardiol* 2013;167:2895-2903.
15. Cemin R, Di Pasquale G, Colonna P, De Caterina R. Dieci quesiti in attesa di risposta sull'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2016;17:884-896.
16. Kearon C, Akl EA, Ornelas J et al.; Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2016;149(2):315-352.
17. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Respiration Society (ERS). *Eur Heart J* 2014; 35:3033-3069.

18. Lyman GH, Khorana AA, Kuderer NM et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013;31:2189-2204.
19. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK et al. for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
20. The EINSTEIN Investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510.
21. Agnelli G, Buller HR, Cohen A et al. for the AMPLIFY Investigators. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
22. Raskob G, Ageno W, Cohen AT et al. Extended duration of anticoagulation with edoxaban in patients with venous thromboembolism: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016;3(5):e228-e236.
23. Boutrite F, Pinede L, Schulman S et al. Influence of preceding length of anticoagulant treatment and initial presentation of venous thromboembolism on risk of recurrence after stopping treatment: analysis of individual participants' data from seven trials. *Br Med J* 2011;342:d3036.
24. Sanchez O, Trinquart L, Caille V et al. Prognostic factors for pulmonary embolism: the prep study, a prospective multicenter cohort study. *Am J Resp Crit Care Med* 2010;181:168-173.
25. Brekelmans MP, Ageno W, Beenen LF et al. Recurrent venous thromboembolism in patients with pulmonary embolism and right ventricular dysfunction: a post-hoc analysis of the Hokusai-VTE study. *Lancet Haematol* 2016;3(9):e437-445.
26. Raskob GE, van Es N, Segers A et al.; Hokusai-VTE investigators. Edoxaban for venous thromboembolism in patients with cancer: results from a non-inferiority subgroup analysis of the Hokusai-VTE randomised, double-blind, double-dummy trial. *Lancet Haematol* 2016;3(8):e379-e387.
27. van Es N, Di Nisio M, Bleker SM et al. Edoxaban for treatment of venous thromboembolism in patients with cancer. Rationale and design of the Hokusai VTE-cancer study. *Thromb Haemost* 2015;114(6):1268-1276.
28. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-988.
29. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 2007;146(12):857-867.
30. Di Pasquale G, Riva L. Profilassi cardioembolica 2011: siamo vicini al tramonto del warfarin? *G Ital Cardiol* 2011;12:556-565.
31. Gussoni G, Di Pasquale G, Vescovo G et al. Decision making for oral anticoagulation in atrial fibrillation: the ATA-AF study. *Eur J Intern Med* 2013;24:324-332.
32. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-1151.
33. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J et al. ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:883-891.
34. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV et al. for the ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:981-992.
35. Bertozzo G, Zoppellaro G, Granziera S et al. Reasons for and consequences of vitamin K antagonist discontinuation in very elderly patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Thromb Haemost* 2016;14:2124-2131.
36. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5 ...
37. Eikelboom JW, Wallentin L, Connolly SJ et al. Risk of bleeding with 2 doses of dabigatran compared with warfarin in older and younger patients with atrial fibrillation: an analysis of the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy (RE-LY) trial. *Circulation* 2011;123:2363-2372.
38. Halperin JL, Hankey GJ, Wojdyla DM et al.; Committee RAS Investigators. Efficacy and safety of rivaroxaban compared with warfarin among elderly patients with nonvalvular atrial fibrillation in the rivaroxaban once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and embolism trial in atrial fibrillation (ROCKET AF). *Circulation* 2014;130:138-146.
39. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling. *ENGAGE AF-TIMI 48 Analysis. J Am Coll Cardiol* 2016;68:1169-78.
40. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K et al. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014;127:972-978.
41. Donzé J, Clair C, Hug B et al. Risk of falls and major bleeds in patients on oral anticoagulation therapy. *Am J Med* 2012;125:773-778.
42. Boelens C, Hekman EE, Veerkerke GJ. Risk factors for falls of older citizens. *Technol Health Care* 2013;25:521-533.
43. Van De Berg MP, Tuinenburg AE, Crijns HJGM et al. Heart failure and atrial fibrillation: current concepts and controversies. *Heart* 1997;77:309-313.
44. Di Pasquale G, Riva L. Risk factors for heart failure in women: atrial fibrillation. *G Ital Cardiol* 2012;13(5 Suppl 1):18S-22S.
45. Magnani G, Giugliano RP, Ruff CT et al. Efficacy and safety of edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and heart failure: insights from ENGAGE AF-TIMI 48. *Eur Heart J Fail* 2016;18:1153-1161.
46. Lip GY, Windecker S, Huber K et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS). *Eur Heart J* 2014;35:3155-3179.
47. Xu H, Ruff CT, Giugliano RP et al. Concomitant use of single antiplatelet therapy with edoxaban or warfarin in patients with atrial fibrillation: analysis from the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc* 2016;5 ...
48. You JJ, Singer DE, Howard PA et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *CHEST* 2012;141:e531s-575s.
49. Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet* 2016;388:1995-2003.
50. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology* 2007;69:546-554.
51. Rost NS, Giugliano RP, Ruff C et al. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events. Findings from Effective Anticoagulation with Factor Xa Next Generation in Atrial Fibrillation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 48. *Stroke* 2016;47:2075-2082.
52. Fauchier L, Philippart R, Clementy N et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis* 2015;108:530-539.
53. De Caterina R, Renda G, Carnicelli AP et al. Valvular heart disease patients on edoxaban or warfarin in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69:1372-1382.

Aspirina, prevenzione cardiovascolare e non solo. Dal passato la terapia del futuro

Claudio Borghi
Università di Bologna, Bologna

L'acido acetilsalicilico (ASA) rappresenta uno dei principi attivi più utilizzati nella storia della medicina. Documentazioni storiche dell'utilizzo del salice nella terapia delle sindromi dolorose o come tonico risalgono fino all'Antico Egitto

L'acido acetilsalicilico (ASA) rappresenta uno dei principi attivi più utilizzati nella storia della medicina. Documentazioni storiche dell'utilizzo del salice nella terapia delle sindromi dolorose o come tonico risalgono fino all'Antico Egitto (1534 a. C.). L'identificazione del principio attivo avvenne invece nel 1828, da parte Joseph Buchner, professore di farmacologia dell'Università di Monaco. Da allora l'Acido Acetilsalicilico, più noto come Aspirina, rappresenta anche nell'era moderna uno dei farmaci più studiati ed utilizzati (1).

Il meccanismo d'azione è ormai ben noto e si basa sull'acetilazione di un residuo di serina critico (molto vicino al sito catalitico) dell'enzima Cicloossigenasi (COX), con conseguente inibizione irreversibile dell'azione catalitica e blocco del metabolismo dell'Acido Arachidonico (Fig. 1). Sono pertanto inibite la sintesi di prostaglandine e trombosano A₂. L'inibizione della seconda isoforma della Cicloossigenasi (COX-2), espressa dalle cellule infiammatorie durante la flogosi, ha azione antiinfiammatoria ed antidolorifica; mentre l'inattivazione della prima isoforma dell'enzima (COX-1), espressa fisiologicamente da molte cellule tra cui piastrine e cellule gastriche, determina una riduzione dei meccanismi di difesa della mucosa gastrica ed una riduzione dell'aggregazione piastrinica (evidente come allungamento del tempo di sanguinamento) (2). Questo farmaco è stato utilizzato per molto tempo come antinfiammatorio, antidolorifico e come antipiretico. Dagli anni '70 l'attenzione della comunità scientifica si è concentrata sugli effetti d'inibizione dell'aggregazione piastrinica ed i conseguenti vantaggi in termini di prevenzione cardiovascolare.

Prevenzione cardiovascolare

Esistono numerose evidenze in letteratura, che confermano l'efficacia dell'utilizzo dell'Aspirina in prevenzione cardiovascolare secondaria, ovvero in pazienti ad alto rischio di malattia coronarica. Nei pazienti con infarto miocardico acuto, storia di pregresso infarto miocardico, storia di stroke o attacchi ischemici transitori, sintomi di angina stabile o instabile, arteriopatia periferica documentata, fibrillazione atriale o malattie valvolari, la somministrazione di Aspirina a lungo termine determina una riduzione globale dell'incidenza di infarto miocardico non-fatale, di stroke non fatale e di morte per cause cardiovascolari di circa il 25% (riduzione di circa un terzo dell'incidenza di infarto miocardico non fatale, riduzione di un quarto dell'incidenza di stroke non fatale e riduzione di circa un sesto di morte per cause cardiovascolari). Tutti i trials e le metanalisi fino ad ora condotti concludono che in queste categorie di pazienti il beneficio in termini di protezione cardiovascolare è maggiore rispetto al rischio di sviluppare sanguinamenti intra- ed extra-cranici, correlati all'utilizzo di Aspirina (3-6).

Numerosi studi hanno paragonato l'efficacia di diversi regimi terapeutici: l'evidenza comune è a favore dei regimi a bassi dosaggio (Aspirina 75-150 mg/die), che si sono dimostrati maggiormente efficaci in termini di prevenzione e riduzione

L'evidenza comune è a favore dei regimi a bassi dosaggio (Aspirina 75-150 mg/die), che si sono dimostrati maggiormente efficaci in termini di prevenzione e riduzione della mortalità a lungo termine ed in termini di riduzione di effetti avversi correlati alla somministrazione del farmaco.

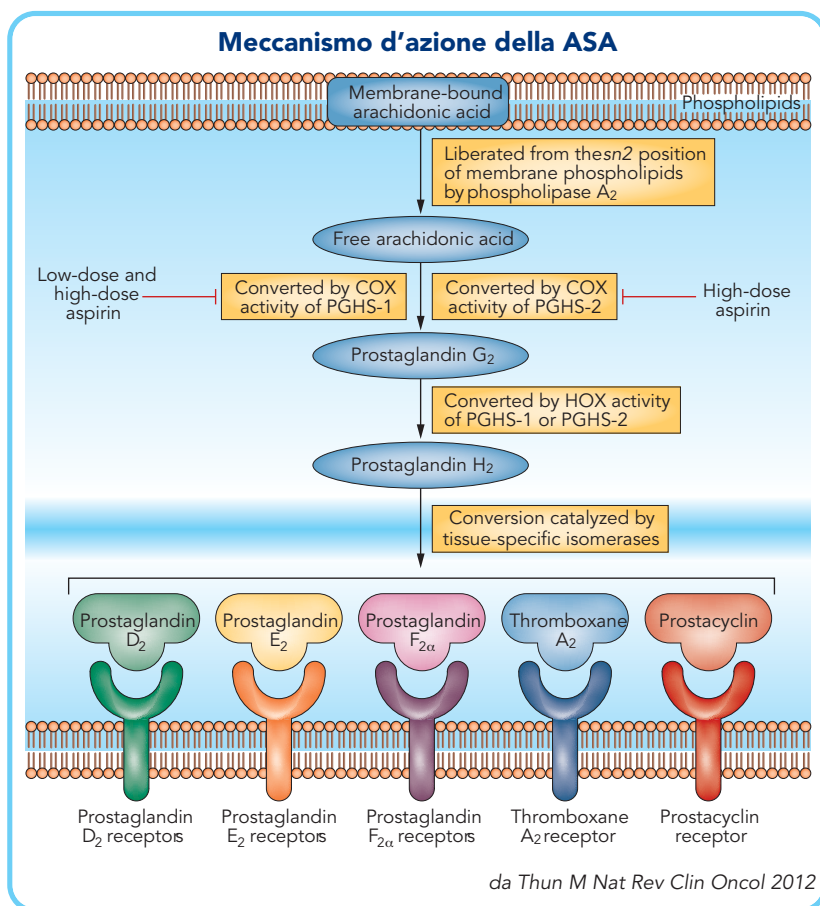


Figura 1

della mortalità a lungo termine ed in termini di riduzione di effetti avversi correlati alla somministrazione del farmaco. Riguardo all'efficacia di dosaggi inferiori, invece, i risultati sono meno affidabili (4,6).

Per questi motivi, le attuali linee guida europee raccomandano nei pazienti ad alto rischio la somministrazione di Aspirina 75-150 mg/die a lungo termine con una classe di raccomandazione I e livello di evidenza A. Durante la fase acuta di stroke ischemici od infarti miocardici si raccomanda la somministrazione di un dosaggio superiore (almeno 150 mg/die) (7). Nell'entusiasmo riguardo a questi dati incoraggianti, alcuni Autori hanno proposto la somministrazione routinaria di Aspirina a basse dosi anche in prevenzione primaria, ovvero nella popolazione generale al di sopra di una certa età soglia (47-55 anni a seconda dello studio considerato), nell'intento di ridurre con una terapia semplice e poco costosa la mortalità generale (8-10). Gli effetti della somministrazione di Aspirina in prevenzione primaria sono stati valutati in una metanalisi comprendente 6 trials randomizzati per un totale di 95000 pazienti. Si è considerato come "end-point primario", "end-point combinato" eventi cardiovascolari maggiori, compren-

dente infarto miocardio, stroke e morte per cause cardiovascolari. Secondo i risultati di questo studio, la somministrazione di Aspirina a lungo termine determina una riduzione proporzionale del 12% nell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Tale riduzione è dovuta principalmente ad una riduzione di circa un quinto dell'incidenza di infarti non fatali. La riduzione sull'incidenza di stroke non ha, infatti, raggiunto significatività statistica e la mortalità cardiovascolare non differisce in modo significativo. L'utilizzo di Aspirina determina invece un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore e sanguinamento extracranico (5). Tali risultati sono stati ulteriormente confermati da una successiva metanalisi, che ha analizzato, oltre ai 6 trials precedenti, altri 3 di più recente pubblicazione. I risultati si sono dimostrati del tutto sovrapponibili ai precedenti (11).

Pertanto, se per la prevenzione secondaria l'utilizzo di Aspirina a lungo termine è sicuramente vantaggioso, il rapporto rischio/beneficio per quanto riguarda la prevenzione primaria è di più difficile valutazione. A fronte di un aumento significativo del rischio di sanguinamento maggiore, infatti, si associa solo una lieve riduzione di eventi cardiovascolari maggiori. I dati attualmente disponibili non sembrano, pertanto, giustificare l'utilizzo routinario di Aspirina nei pazienti senza segni di malattia cardiovascolare documentata. Tale orientamento è stato recepito dalle attuali linee guida che, infatti, non raccomandano la profilassi con Aspirina nei pazienti a basso rischio (7).

Sono stati condotti alcuni tentativi di identificazione, all'interno della popolazione generale, dei pazienti con la maggiore probabilità di beneficiare del trattamento con Aspirina a lungo termine. Uno studio, per esempio, ha analizzato i risultati di un trial randomizzato Aspirina verso placebo, disegnato per la prevenzione della trombosi venosa, concludendo che i migliori risultati in termini di prevenzione di eventi ischemici coronarici erano stati ottenuti nei pazienti che all'ingresso nello studio avevano una pressione arteriosa sistolica minore. Gli uomini ipertesi risultavano essere, invece, ad aumentato rischio emorragico. Tali risultati, però, non sono stati successivamente confermati. In tutte le metanalisi finora condotte, infatti, i risultati si sono sempre dimostrati indipendenti rispetto al rischio cardiovascolare di base, alla terapia effettuata, all'età ed al sesso (5,11). Una stratificazione del rischio nella popolazione generale e quindi l'identificazione di pazienti a rischio intermedio, che pur non avendo una malattia cardiovascolare accertata potrebbero beneficiare di un trattamento antiaggregante a lungo termine, non è attual-

Rapporto rischio/beneficio della profilassi antiaggregante con Aspirina in differenti settings clinici

| Setting Clinico | Benefici Numero di pazienti in cui viene evitato 1 evento per 1000/anno | Rischi Numero di pazienti in cui è causato un evento per 1000/anno | Rapporto |
|--------------------------------|--|---|----------|
| Uomini e donne a basso rischio | 1-2 | 1-2 | 1 |
| Ipertensione essenziale | 1-2 | 1-2 | 1 |
| Angina Stabile | 10 | 1-2 | 5-10 |
| Pregresso Ictus o TIA | 10 | 1-2 | 5-10 |
| Pregresso infarto miocardico | 15 | 1-2 | 7.5-15 |
| Angina instabile | 50 | 1-2 | 25-50 |

Tabella 1

mente possibile. Tale fenomeno è ben rappresentato nella tabella 1 (tratta da: Patrono C et Al. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. Eur Heart J. 2011 Dec;32:2922-32), che mostra il bilancio del rapporto rischio/beneficio del trattamento con Aspirina a lungo termine in diverse categorie di pazienti (i dati riguardo ai benefici sono stati ricavati dall'analisi dei trials randomizzati considerati dalla ref. 5).

Prevenzione oncologica

Esistono diverse evidenze in letteratura che l'utilizzo cronico di Aspirina o inibitori della COX2 riduca l'incidenza di adenomi e del cancro del color-retto (CRC) nella popolazione generale. I primi dati derivavano da studi epidemiologici. Una metanalisi che ha analizzato 19 studi caso-controllo ha dimostrato una riduzione del rischio di cancro del colon-retto solo quando le analisi erano stratificate per la durata del trattamento; gli studi che non mostravano una evidente riduzione del rischio, infatti, non avevano dati attendibili riguardo alla dose ed alla durata della terapia. Si è dimostrata efficace, con una riduzione del rischio di CRC dal 50-70%, l'assunzione di Aspirina o inibitori della COX2 per almeno di 10 anni (13). Altre prove di efficacia derivano dall'analisi di alcuni trials randomizzati Aspirina verso placebo, che erano stati originariamente condotti per la valutazione degli effetti in termini di prevenzione cardiovascolare. Risultati significativi in termini

di mortalità per CRC sono stati raggiunti, però, solo quando erano disponibili dati di follow-up molto lunghi (almeno 10 anni) ed il trattamento era prolungato (almeno 2-5 anni). Questo suggerisce che gli effetti in termini di riduzione evidente del rischio si realizzino con un ritardo di alcuni anni rispetto al momento del trattamento farmacologico (13-16).

Recentemente sono state pubblicate due metanalisi che hanno dimostrato che il trattamento con Aspirina riduce il rischio di non solo di CRC, ma anche di altri tumori gastrointestinali e di neoplasie di altre sedi. I benefici si sono dimostrati evidenti dopo almeno 5 anni di follow-up. I dati riguardo la prognosi a lungo termine (20 anni), hanno

dimostrato la persistenza dell'effetto protettivo nella popolazione trattata con Aspirina rispetto alla popolazione controllo. Tale effetto sembra essere dovuto principalmente ad una riduzione dell'incidenza di adenocarcinomi. Il trattamento con Aspirina si è dimostrato efficace anche nel ridurre il rischio di metastasi da adenocarcinoma sia alla diagnosi sia durante il follow-up (17-19) con una significatività che appare nettamente più ampia e giustificata dalla possibilità che ASA possa contribuire a limitare i meccanismi di difesa dei nuclei primordiali della lesioni metastatiche la cui diffusione potrebbe godere di una protezione dal sistema immunitario mediata dalla aggregazione piastrinica.

Tali dati sono concordi con alcune evidenze sperimentali, secondo le quali l'enzima COX2 è iperespresso nelle lesioni precancerose della mammella, del polmone e nei polipi adenomatosi del colon. Inoltre molte lesioni progredirebbero a forme cancerose attraverso molti meccanismi endocellulari coinvolgenti la COX2.

I principali limiti degli studi precedentemente descritti consistono principalmente nel fatto che si tratta di analisi a posteriori di dati provenienti da trials disegnati per valutare l'efficacia del trattamento in termini di eventi cardiovascolari maggiori. I risultati osservati potrebbero, pertanto derivare da bias. Per esempio i pazienti che assumono Aspirina in modo continuativo per lungo tempo, potrebbero essere pazienti più complianti rispetto agli altri e quindi sottoporsi a controlli medici più frequenti; inoltre la riduzione della mortalità per CRC potrebbe essere dovuta al fatto che l'assunzione di Aspirina, determinando un maggiore facilità di sanguinamento delle lesioni neoplastiche potrebbe determinare una diagnosi precoce con conseguente trattamento di lesioni che in assenza di terapia sarebbero state evidenti solo ad uno stadio più avanzato.

L'unico trial randomizzato fino ad ora pubblicato che ha ana-

Esistono diverse evidenze in letteratura che l'utilizzo cronico di Aspirina o inibitori della COX2 riduca l'incidenza di adenomi e del cancro del color-retto (CRC) nella popolazione generale.

lizzato come "end-point primario" lo sviluppo di CRC è lo studio CAPP2. Sono stati arruolati 861 pazienti, affetti da Sindrome di Lynch (cancro del colon ereditario non poliposico). Questo studio ha dimostrato una riduzione di quasi il 50% della mortalità per CRC e per tutti gli altri tumori correlati alla Sindrome di Lynch solo nei pazienti trattati con Aspirina per almeno 2 anni e dopo un follow-up prolungato (almeno 20 anni). Si deve precisare che è stata raggiunta una significatività statistica solo considerando i dati di follow-up a 20 anni, raccolti dopo la fine del trials. I risultati a 5 anni, infatti, mostravano solo una tendenza statistica, senza raggiungere significatività (20). Al fine di ottenere dati certi, è stato messo a punto un ulteriore trial randomizzato (CAPP3), la cui durata del follow-up sarà maggiore.

Recentemente il panorama del rapporto tra ASA a prevenzione delle malattie neoplastiche si è arricchito con una ulteriore informazione che suggerisce la possibilità che l'impatto preventivo della ASA possa essere previsto a priori sulla base di alcune caratteristiche genetiche della neoplasia in gioco (21) proponendo anche per la azione antineoplastica della ASA un meccanismo di impiego basato sui principi della "precision medicine" che oggi appaiono di fondamentale importanza

Recentemente il panorama del rapporto tra ASA a prevenzione delle malattie neoplastiche si è arricchito con una ulteriore informazione che suggerisce la possibilità che l'impatto preventivo della ASA possa essere previsto a priori sulla base di alcune caratteristiche genetiche della neoplasia in gioco.

nell'incrementare la efficacia e ridurre la tossicità delle terapie antineoplastiche maggiori. Entrambi questi elementi potrebbero diventare di grande rilevanza clinica ed incrementare in maniera rilevante le potenzialità terapeutiche di un farmaco la cui poliedricità di azione appare unica nel panorama farmacologico dell'ultimo secolo.

Tuttavia per la mancanza in letteratura di dati certi, provenienti da trials randomizzati, la chemioprevenzione del CRC non è ancora tra le indicazioni per il trattamento a lungo termine con Acido Acetilsalicilico. Inoltre, anche se tale trattamento fosse effettivamente efficace (come i dati attuali sembrano indicare), il rapporto rischio/beneficio potrebbe non essere a favore dell'utilizzo dell'Aspirina nella prevenzione primaria del CRC. Come già ampiamente esposto nei paragrafi precedenti

Ongoing RCT of Low-Dose ASA for Primary Prevention

High risk of CVD

| Study (Ref. #) | Regimen(s) | Treatment Duration | N | Eligibility | Primary Endpoint | End Date |
|----------------|---|--------------------|----------|------------------------------------|--|----------|
| ACCEPT-D (23) | Aspirin 100 mg versus open control; simvastatin for all | 5 yrs | 5,170 | Diabetes, no CVD | CV death, nonfatal stroke, nonfatal MI, other CV hospitalization | 2015 |
| ARRIVE (25) | Aspirin 100 mg versus placebo | 5 yrs | ~ 12,000 | 10–20% estimated 10-yr risk of CHD | MI, stroke, CV death, unstable angina, TIA | 2016 |
| ASPREE (24) | Aspirin 100 mg versus placebo | 5 yrs | ~ 19,000 | Elderly, no diabetes or CVD | Death, dementia or significant disability | 2017 |
| ASCEND (22) | Aspirin 100 mg versus placebo (u3FA vs. placebo) | 7.5 yrs | ~ 15,000 | Diabetes, no CVD | MI, stroke or TIA, or CV death | 2018 |

ACCEPT-D = Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trials in Diabetes; ARRIVE = Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events; ASCEND = A Study of Cardiovascular Events in Diabetes; ASPREE = Aspirin in Reducing Events in the Elderly; CHD = coronary heart disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; FA = fatty acids; MI = myocardial infarction; TIA = transient ischemic attack.

High risk of cancer

| Study | Regimen(s) | Treatment Duration | N | Eligibility | Primary Endpoint | End Date |
|-------------|---|--------------------|-------|--|--|----------|
| AspECT | Aspirin 300 mg versus placebo | 8 yrs | 2,500 | Barrett's esophagus | Death/adenocarcinoma or high-grade metaplasia | 2017 |
| seAFOod | Aspirin 300 mg versus placebo (EPA versus placebo) | 1 yr | 904 | Multiple adenomas at BCSP | ≥ 1 adenoma at 1-yr screen | NA |
| ASCOLT | Aspirin 200 mg versus placebo | 3 yrs | 2,660 | Dukes C or high-risk Dukes B cancer | 5-yr disease-free survival | 2022 |
| Add-Aspirin | Aspirin 100 mg versus aspirin 300 mg versus placebo | 5 yrs | 9,920 | CRC, breast, gastroesophageal, prostate cancer | Disease-free survival (death for gastroesophageal) | 2025 |

ASCOLT = Aspirin for Dukes C and High Risk Dukes B Colorectal Cancers; AspECT = Aspirin and Esomeprazole Chemoprevention Trial; BCSP = bowel cancer screening program; CRC = colorectal cancer; EPA = eicosapentaenoic acid; NA = not available; seAFOod = Systematic Evaluation of Aspirin and Fish Oil.

modificata da Patrono C. J Am Coll Cardiol. 2015 Jul 7;66(1):74-85

Figura 2

Solo la ASA può vantare ... quel ruolo di farmaco multipotente che ha costantemente rappresentato la chiave del suo successo in una realtà nella quale il paziente ha sempre ricoperto un ruolo prevalente rispetto alla patologia.

ti, l'utilizzo dell'Aspirina a lungo termine nella popolazione generale determina un aumento netto del rischio di emorragia intracranica ed emorragia gastrointestinale maggiore. Inoltre si deve considerare che esiste già un efficace screening per il CRC relativamente scevro da effetti collaterali ed a basso costo al quale la popolazione generale è già sottoposta. Diverso è il caso dei pazienti ad elevato rischio di sviluppo di CRC come i soggetti affetti da Sindrome di Lynch o Poliposi Adenomatosa familiare. In questo setting clinico, la chemioprevenzione potrebbe in effetti comportare un considerevole vantaggio in termini prognostici. Tuttavia sono necessari ancora degli studi riguardo all'efficacia del trattamento, riguardo alla dose minima efficace ed alla durata della terapia necessari per ottenere un adeguato effetto protettivo nei confronti dello sviluppo del CRC e tale informazione potrebbe derivare dagli studi in corso (Fig. 2) (22) che potranno fornire una risposta che potrebbe rivelarsi di straordinaria importanza nella prevenzione intesa come protezione dell'uomo e non della singola patologia. Una prerogativa che, ad oggi, solo la ASA può vantare ribadendo quel ruolo di farmaco multipotente che ha costantemente rappresentato la chiave del suo successo in una realtà nella quale il paziente ha sempre ricoperto un ruolo prevalente rispetto alla patologia.

Bibliografia

1. Fuster V, Sweeny JM. Aspirin: a historical and contemporary therapeutic overview. *Circulation*. 2011 Feb 22;123:768-78.
2. Patrono C, Andreotti F, Arnesen H, Badimon L, Baigent C, Collet JP, De Caterina R, Gulba D, Huber K, Husted S, Kristensen SD, Morais J, Neumann FJ, Rasmussen LH, Siegbahn A, Steg PG, Storey RF, Van de Werf F, Verheugt F. Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2011 Dec;32:2922-32.
3. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Antiplatelet Trialists' Collaboration*. *BMJ*. 1994 Jan 8;308:81-106.
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002 Jan 12;324:71-86.
5. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009 May 30;373:1849-60.
6. Berger JS, Brown DL, Becker RC. Low-dose aspirin in patients with stable cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008 Jan;121:43-9.
7. 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). *Authors/Task Force Members*; *Atherosclerosis*. 2016 Sep;252:207-74.
8. Elwood P, Morgan G, Brown G, Pickering J. Aspirin for everyone older than 50? *For. BMJ*. 2005 Jun 18;330:1440-1.
9. Bulughapitiya U, Siyambalapatiya S, Sithole J, Fernando DJ, Idris I. Age threshold for vascular prophylaxis by aspirin in patients without diabetes. *Heart*. 2008 Nov;94:1429-32.
10. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ*. 2003 Jun 28;326:1419.
11. Berger JS, Lala A, Krantz MJ, Baker GS, Hiatt WR. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients without clinical cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2011 Jul;162:115-24.e2.
12. Meade TW, Brennan PJ. Determination of who may derive most benefit from aspirin in primary prevention: subgroup results from a randomised controlled trial. *BMJ*. 2000 Jul 1;321:13-7.
13. Flossmann E, Rothwell PM; British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007 May 12;369:1603-13.
14. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP, Meade TW. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376:1741-50.
15. Chan AT, Arber N, Burn J, Chia WK, Elwood P, Hull MA, Logan RF, Rothwell PM, Schr K, Baron JA. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: an overview. *Cancer Prev Res*. 2012 Feb;5:164-78.
16. Chan AT. Aspirin and chemoprevention of cancer: reaching beyond the colon. *Gastroenterology*. 2012 Oct;143:1110-2.
17. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2011 Jan 1;377:31-41.
18. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012 Apr 28;379:1591-601.
19. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z. Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*. 2012 Apr 28;379:1591-601.
20. Mathers JC, Movahedi M, Macrae F, Mecklin JP, Moeslein G, Olschwang S, Eccles D, Evans G, Maher ER, Bertario L, Bisgaard ML, Dunlop M, Ho JW, Hodgson S, Lindblom A, Lubinski J, Morrison PJ, Murday V, Ramesar R, Side L, Scott RJ, Thomas HJ, Vasen H, Gerdes AM, Barker G, Crawford G, Elliott F, Pylvanainen K, Wijnen J, Fodde R, Lynch H, Bishop DT, Burn J; on behalf of the CAPP2 Investigators. Long-term effect of resistant starch on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13:1242-1249.
21. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Noshio K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med*. 2012 Oct 25;367(17):1596-606.
22. Patrono C. The Multifaceted Clinical Readouts of Platelet Inhibition by Low-Dose Aspirin. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Jul 7; 66(1):74-85.

Un decisivo miglioramento nel controllo pressorio: l'uso degli automisuratori domiciliari

Fabio Lucio Albini¹, Elena Zhukova²

¹ Responsabile "Ambulatorio Ipertensione e Protezione Cardiovascolare Milano-Nord" (SIIA)

² Responsabile della piattaforma medica online "www.misuriamo.com"

Da molti anni in Italia si diffonde sempre più l'utilizzo di Misuratori di Pressione Automatici (MPA) per la rilevazione della Pressione domiciliare, ... sono ora sul mercato anche MPA oscillometrici affidabili, semplici da utilizzare e rigorosamente validati

Background

L'ipertensione Arteriosa è il principale fattore modificabile di rischio cardiovascolare (CV), direttamente correlato a morte, morbilità ed invalidità. In Italia appena il 37% degli ipertesi trattati raggiunge il target pressorio <140/90 mmHg in studio medico. La situazione "real life" è spiegabile dall'analisi di aderenza/persistenza alla terapia e del comportamento prescrittivo (dati reg. Lombardia): A) il 50% dei nuovi ipertesi sospende la terapia per lunghi periodi nei 5 anni successivi all'introduzione del farmaco B) il 65% dei pazienti già in terapia mostra periodi di discontinuità o autoriduzione del farmaco C) il 67% dei pazienti rimane in terapia con un'unica medesima molecola per decenni (inerzia medica). Dal punto di vista pratico quindi, tutto ciò che favorisce aderenza/persistenza e che modifica l'inerzia, contribuisce a generare un miglior controllo pressorio e una riduzione del rischio CV. In questa direzione gli attuali cardini operativi sono incentrati sul maggior uso di combinazioni precostituite con differenti principi attivi ad azione sinergica, e sull'incremento nell'utilizzo della automisurazione domiciliare supervisionata dal medico (Home Blood Pressure Monitoring-HBPM).

Da molti anni in Italia si diffonde sempre più l'utilizzo di Misuratori di Pressione Automatici (MPA) per la rilevazione della Pressione domiciliare, per i seguenti motivi:

- il comune buonsenso percepisce la misurazione pressoria come importante per il mantenimento di una buona salute;
- gli ipertesi sono molto numerosi nella popolazione generale italiana: prevalenza 48% (>35 anni) e 80% (>75 anni);
- gli sfigmomanometri a mercurio sono banditi e quelli aneroidi si "scalibrano" facilmente;
- sono ora sul mercato anche MPA oscillometrici affidabili, semplici da utilizzare e rigorosamente validati. Purtroppo invece gli apparati già posseduti sono molto spesso obsoleti, non validati o scorrettamente utilizzati: un peccato perché, quando l'automisurazione è affidabile e sottoposta a supervisione sanitaria, può fornire al curante un utilissimo strumento per modulare nei singoli pazienti le terapie e favorire un controllo pressorio stabile nel tempo.

Gli apparati già posseduti sono molto spesso obsoleti, non validati o scorrettamente utilizzati: un peccato perché, quando l'automisurazione è affidabile e sottoposta a supervisione sanitaria, può fornire al curante un utilissimo strumento per modulare nei singoli pazienti le terapie e favorire un controllo pressorio stabile nel tempo.

Utilità della HBPM rilevata con MPA

La HBPM, se utilizzata sistematicamente e nei giusti modi, presenta numerosi vantaggi gestionali e clinici: 1) supera parecchie delle limitazioni della pressione rilevata dal medico nel suo studio come nell'ipertensione "da camice bianco" oppure "mascherata". 2) correla meglio col danno d'organo e col rischio assoluto di eventi CV. 3) è più semplice e meno costosa rispetto all'ABPM/24h. 4) permette una valutazione del "carico pressorio" sul lungo periodo e della variabilità pressoria. 5) offre al medico una valutazione protratta nel tempo della efficacia terapeutica e della eventuale necessità di periodici aggiustamenti. 6) favorisce aderenza/persistenza del paziente e stimola il medico a non permanere nella inerzia terapeutica. 7) in recenti studi scientifici supportati da ICT (teletrasmissione medica) la HBP migliora di molto le performances del controllo pressorio (Office e domiciliare).

Limiti della HBPM rilevata con MPA

Premesso che La Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa (ESH) raccomanda nelle sue LG: "la procedura per l'automisurazione pressoria dovrebbe essere adeguatamente spiegata al paziente e seguita da un breve ma appropriato training con supervisione sanitaria... e l'interpretazione dei risultati ricavati dalle auto misurazioni dovrebbe essere sempre sotto stretto controllo medico", le altre criticità sono le seguenti: 1) Strumenti posseduti spesso non validati, vetusti (aneroidi con fonendoscopio fissato al bracciale), scalibrati, cuffie inadeguate o rovinate, apparecchi da polso: circa il 60% dei devices già utilizzati sono poco affidabili. 2) Pazienti che tendono ad autogestire la terapia al variare dei valori pressori e a riferirsi ad altri tranne che al curante per la valutazione dei risultati. 3) Non trascurabile presenza di differenza pressoria importante (>8 mmHg di sistolica) fra braccio dx e sx (Inter Arm Difference: 15%-25%): fonte di errori di sottostima dei valori quando le misure siano rilevate al braccio non prevalente. 4) Cuffia tradizionale non ben posizionata con la zona "rilevatrice" lontana dall'arteria brachiale, con sovrastima dei valori. 5) Se la misurazione di HBP è sempre nello stesso orario, si perdono eventuali importanti differenze pressorie in altre

| ANALISI ULTIMI 6 GG RIFERITI ALL'ULTIMO PERIODO (LEGENDA) | | ANALISI SU TUTTO IL PERIODO | |
|---|------------|--|------------|
| Media (ultimi 6 gg) | 113.9/77.0 | Prevalenza Ipotensione PAS <105 | 0.0% |
| DS PAS (ultimi 6 gg) | ±7.1 | Prevalenza Ipetensione PAS >134/PAD>84 | 35.3/54.0% |
| FC Media (ultimi 6 gg) | 66.3 | Prevalenza Bradicardia <46 o tachicardia >99 | 0.0%/0.0% |
| | | Media PAS/PAD mattina | 133.0/86.8 |
| DS PAS (tutto il periodo) | ±13.0 | Media PAS/PAD sera | 126.3/84.6 |

GRAFICO ANDAMENTO PRESSORIO DELLA MATTINA

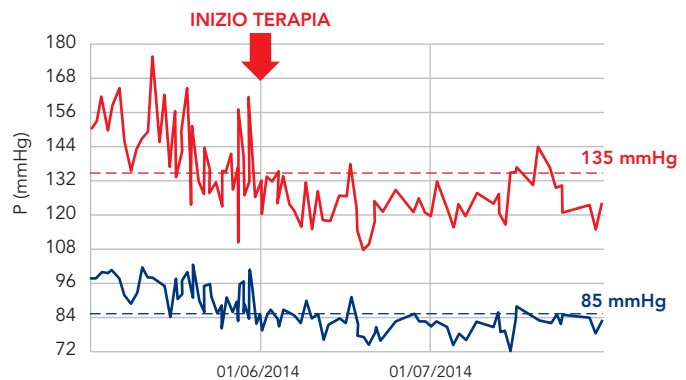


GRAFICO ANDAMENTO PRESSORIO DELLA SERA

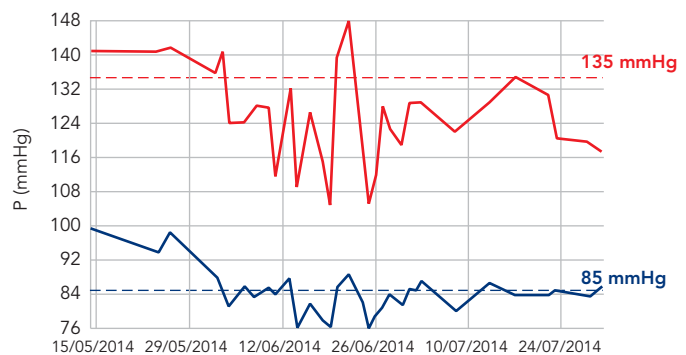


Figura 1

fasce orarie (Fig. 1). 6) Trascrizione errata dei risultati da MPA: omissioni o fogli disordinati. Migliorabile con la compilazione di appositi prestampati (preparati dai centri ipertensione e distribuiti dai medici) o meglio ancora con la teletrasmissione ad appositi sistemi online di ricezione e storage delle misurazioni, 7) Scarsa precisione nella rilevazione pressoria e di Frequenza Cardiaca (FC) nei pazienti che presentano FA o altre

**Principali aritmie che ostacolano
la misurazione corretta di PA e FC anche utilizzando
moderni apparecchi oscillometrici**

(ACCENSIONE DELLA SPIA DI SEGNALAZIONE
PER "BATTITO CARDIACO IRREGOLARE")

- Blocco AV II grado (sia Mobitz 1 che 2) e BAV III grado
- Blocchi seno-atriali
- Malattia del nodo del seno (sindrome bradicardia/tachicardia)
- Extrasistolie atriali
- Extrasistolie ventricolari, specie se frequenti o a cadenza ripetitiva (bigeminismi, trigeminismi ecc)
- Fibrillazione Atriale e Flutter Atriale

Tabella 1

alterazioni significative del ritmo (Tab. 1). Vedere appendice finale.

Superamento dei limiti

L'educazione alla corretta misurazione pressoria secondo ESH ed all'utilizzo appropriato di accurati cuffia e device sono sempre prerequisiti indispensabili per HBPM. Oltre a questo sono auspicabili: - controlli de visu del MPA già posseduto dal paziente, per confermarne l'affidabilità o per consigliare altro modello di buona qualità; - prescrivere le cadenze di misurazione e programmare periodici ritorni in studio per la verifica dei risultati; - ricercare l'eventuale presenza di IAD mediante misura contemporanea alle due braccia con 2 apparecchi identici e con cuffie posizionate simmetricamente.

Nuove opportunità

A) La necessità di una elevata accuratezza nelle misurazioni, è stata soddisfatta con lo sviluppo di nuove tecnologie applicate alla cuffia come la "Intelli-wrap cuff Technology" presente sui modelli M6 e M7: queste cuffie permettono la misurazione di valori accurati (simili a quelli intra-arteriosi), scarsamente influenzabili dalla taglia del braccio e dal posizionamento e chiusura della

Nuove tecnologie applicate alla cuffia come la "Intelli-wrap cuff Technology" ... permettono la misurazione di valori accurati (simili a quelli intra-arteriosi), scarsamente influenzabili dalla taglia del braccio e dal posizionamento e chiusura della cuffia.

cuffia. Data la crescente prevalenza di obesità, numerosi ipertesi (48%) hanno la circonferenza del braccio superiore ai 35 cm e dovrebbero acquistare un manicotto più grande rispetto a quello in dotazione, per evitare la sovrastima dei valori; invece il manicotto "intelli-wrap-cuff" consente la corretta misurazione fino a 42 cm di circonferenza. Inoltre tale manicotto non risente degli errori di posizionamento rispetto all'arteria brachiale: i risultati di uno studio del Dr. Bilo, coordinato dal Prof. Parati, indicano che il malposizionamento di un manicotto convenzionale, causato da una sua semplice rotazione sul braccio rispetto alla reale posizione dell'arteria, determina una significativa sovrastima dei valori pressori (Fig. 2). Non è stato osservato invece alcun errore quando si utilizzavano manicotti Intelli-Wrap-

cuff. La inaccuratezza coi normali manicotti (possibile sovrastima) espone a 2 conseguenze sfavorevoli: *incremento inappropriato della terapia anti-ipertensiva, con possibili situazioni iatrogene di ipotensione; *Ripetuti risultati erratici riducono l'affezione del paziente al suo device e la fiducia del medico nei risultati riportati.

B) La possibilità di *Teletrasmissione dei valori (HBPM visionata dal medico) permette una reale possibilità di controllo real-time e di gestione da parte del medico. Alcuni modelli Omron sono già collegabili al sistema operativo online "misuriamo" il quale fornisce al medico una cartella elettronica dinamica della HBPM dei suoi pazienti ipertesi, consultabile in qualsiasi momento. La teletrasmissione di HBPM facilita la soluzione delle classiche criticità legate all'automisurazione. L'utilizzo in Italia della piattaforma medica online www.misuriamo.com permette la gestione clinica efficace di circa 1200 pazienti ipertesi da parte dei loro medici. Nell'ambito di questo progetto è stato condotto lo studio "POST" (Patient's Optimal Strategy of Treatment) (Fig. 3) con 10 medici sperimentatori su 603 ipertesi già in terapia ma non controllati: il gruppo seguito intensivamente e con telemonitoraggio ha portato in sei mesi ad un controllo pressorio nell'87,5% per la HBPM (<135/85) e nel 73% per la Office BP (<140/90), a fron-

La possibilità di *Teletrasmissione dei valori (HBPM visionata dal medico) permette una reale possibilità di controllo real-time e di gestione da parte del medico.

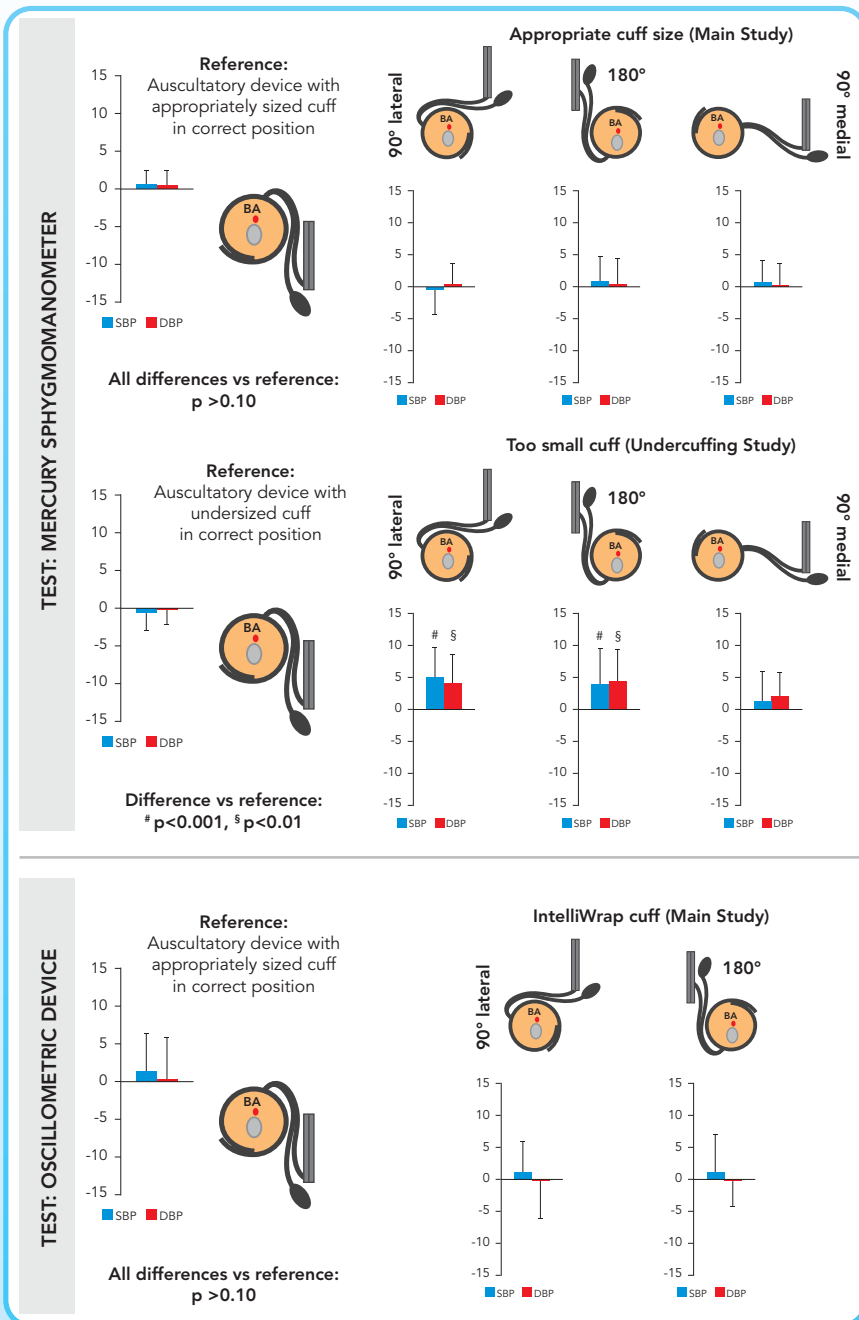


Figura 2

te del 39% conseguito nel gruppo di controllo, sempre sottoposto a follow-up intensivo ma senza teletrasmissione. L'accesso libero e gratuito a Misuriamo è ancora possibile tramite modulo elettronico sul sito. Si stanno sviluppando anche collegamenti informatici con la EuroHypertension-App per permettere l'estensivo utilizzo pubblico di una nuova versione, aperta anche al mondo degli smartphones.

L'applicazione intensiva su vasta scala di queste innovazioni nell'automisurazione potrebbe favorire un efficace e persistente controllo pressorio, con riduzione degli eventi CV, riducendo le gravi conseguenze ed i pesanti costi umani e sociali che questi implicano.

Appendice su misuratori oscillometrici ed aritmie

Rilevazione della frequenza cardiaca

I MPA permettono un'attendibile rilevazione della FC a condizione che il ritmo cardiaco sia sufficientemente regolare. Va infatti sottolineato che il metodo oscillometrico può sottostimare la FC in presenza di intervalli RR irregolari, soprattutto se brevi, ad esempio secondari a battiti prematuri ventricolari precoci. Le informazioni desunte dalla misurazione oscillometrica della FC possono essere clinicamente rilevanti, quando vi sono variazioni in senso bradicardico o tachicardico.

Utilizzo di MPA in presenza di aritmia

La presenza di aritmia determina due significative limitazioni all'uso di MPA oscillometrici: 1) riduzione della accuratezza delle misurazioni di PA e 2) riduzione della accuratezza della misurazione della FC.

Riduzione della accuratezza delle misurazioni di PA durante aritmia. Nella fibrillazione atriale (FA), poiché la gittata cardiaca è variabile da battito a battito ci sarà un'onda sfigmica variabile. Questo comporta la necessità di più misurazioni sequenziali per un risultato medio approssimativo. Non esiste un protocollo validato per la misurazione della PA nei pazienti con fibrillazione atriale persistente.

Riduzione della accuratezza nella misurazione della FC. Il metodo oscillometrico in corso di aritmia può determinare una sottostima della FC stessa a causa della marcata riduzione dell'onda sfigmica su intervalli RR brevi dopo un RR normale o lungo (battiti extrasistolici, bigeminismo, spesso rilevato come bradicardia, fibrillazione atriale, blocchi AV di II grado con periodismo di Wenckebach). E' consigliabile in queste

Alcuni MPA sono dotati di rilevazione di irregolarità del battito cardiaco e possono segnalare, nel corso della misurazione oscillometrica della PA, la presenza di una concomitante aritmia (non necessariamente severa).

La diagnosi specifica dell'aritmia eventualmente segnalata dal MPA ... è sempre elettrocardiografica.

circostanze l'attenta rilevazione da parte del medico della FC al polso per almeno 30 sec o, meglio, l'auscultazione cardiaca della FC centrale mediante soprattutto in caso di FA.

Rilevazione di Battito Cardiaco Irregolare (BCI)

Alcuni MPA sono dotati di rilevazione di irregolarità del battito cardiaco e possono segnalare, nel corso della misurazione oscillometrica della PA, la presenza di una concomitante aritmia (non necessariamente severa). La decisione se intraprendere (e con quale tempistica) successive indagini diagnostiche implica sempre una valutazione medica. E' importante che il paziente segnali la ripetuta comparsa di battito irregolare (soprattutto se accompagnata da palpitazione) in modo che il medico possa procedere ad ulteriori indagini. La FA è l'aritmia a maggiore prevalenza nel soggetto iperteso di età > 65 anni. Pertanto, la rilevazione ripetuta di irregolarità del battito cardiaco (MPA) deve far considerare la possibilità di FA, che può essere anche asintomatica, soprattutto nel soggetto anziano o in terapia beta-bloccante. Gli esami necessari per arrivare ad una diagnosi certificata di FA sono però tutti basati su registrazioni di attività elettriche cardiache (ECG 12 derivazioni, ECG dinamico 24 ore, sistemi di registrazione ECG prolungata se si sospetta una forma parossistica) come è anche indicato nelle linee guida europee.

Rilevazione opportunistica di FA

Alcuni MPA utilizzano algoritmi di misura del grado di irregolarità del battito cardiaco disegnati appositamente per rilevare in modo opportunistico la presenza di FA nel corso della misurazione oscillometrica della PA; a tal proposito AGENAS (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), afferma che "Le evidenze ad oggi disponibili sono insufficienti per poter raccomandare un utilizzo

estensivo di tali dispositivi nella pratica clinica, in particolare quella domiciliare, al fine di aumentare la possibilità di diagnosi di nuovi casi di FA." La diagnosi specifica dell'aritmia eventualmente segnalata dal MPA, come già sottolineato, è sempre elettrocardiografica (ECG basale, ECG dinamico 24h, loop recorder). Ciò che viene pertanto richiesto ad un moderno MPA è la capacità di segnalare la presenza di una qualsiasi generica irregolarità del ritmo.

Bibliografia

- Bilo G, Parati G. Epub 2017 Jan 12. Impact of cuff positioning on blood pressure measurement accuracy: may a specially designed cuff make a difference? *Hypertens Res.* 2017 Jun;40(6):573-580. doi: 10.1038/hr.2016.184
- Albini F, Parati G et al. "An ICT and mobile health integrated approach to optimize patients' education on hypertension and its management by physicians: The Patients Optimal Strategy of Treatment(POST) pilot study." 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC) Pages: 517-520, DOI: 10.1109/EMBC.2016.7590753
- Parati G, Albini F, Piantoni L. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. *The TeleBPCare study.* *J Hypertens* 2009;27:198-203.
- Tocci G et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens.* 2012 Jun;30(6):1065-74.
- Corrao G et al. Better Compliance to Anti Hypertensive Medications Reduces Cardiovascular Risk. *J Hypertension.* 2010.
- Parati G, Omboni S, Albini F, et al. Twenty-four hour blood pressure variability: clinical implications. *Kidney Int Suppl.* 1992 Jun;37:S24-8.
- Parati G, Albini F, et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. *J Hypertens.* 1987 Feb;5(1):93.
- Mancia G, Parati G, Albini F, A Circadian blood pressure variations and their impact on disease. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1988;12 Suppl 7:S11-7.
- Frattola A, Parati G, Cuspidi C, Albini F, Mancia G. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. *J Hypertens.* 1993; 11(10):1133-7.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, et al. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens* 2010;24:779-85.
- Niiranen TJ, Hañninen MR, Johansson J, et al. Home measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure. *Hypertension* 2010;55:1346-50.
- Camm AJ. Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429.
- Camm AJ. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2719-2747.
- Abraha I et al. Adapted HTA REPORT: WatchBP Home A: un dispositivo per la rilevazione opportunistica della fibrillazione atriale durante la misurazione della pressione arteriosa. Roma, Luglio 2014 www.agenas.it
- Abraha I et al. Adapted HTA REPORT. Efficacia dello screening sistematico per la diagnosi di fibrillazione atriale. Roma, Luglio 2014.

Effetto di un nutraceutico combinato su sintomi menopausali e fattori di rischio cardiometabolici in donne dislipidemiche affette da sindrome perimenopausale

Con il consolidarsi della menopausa tendono a slatentizzarsi diversi fattori di rischio come la modificazione della distribuzione del grasso addominale dal pattern ginoide a quello androide, aumento della resistenza insulinica, alterazione del profilo lipidico, aumento della pressione arteriosa, aumento del tono simpatico, e disfunzione endoteliale

Arrigo F.G. Cicero, Marilisa Bove, Federica Fogacci, Maddalena Veronesi, Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna

Introduzione

La perdita della funzione ovarica ed il conseguente deficit di estrogeni aumenta il rischio di malattia cardiovascolare dopo la menopausa (1). Infatti con il consolidarsi della menopausa tendono a slatentizzarsi diversi fattori di rischio come la modificazione della distribuzione del grasso addominale dal pattern ginoide a quello androide, aumento della resistenza insulinica, alterazione del profilo lipidico, aumento della pressione arteriosa, aumento del tono simpatico, e disfunzione endoteliale (2). Dati recenti tenderebbero a spiegare almeno parte di questi fenomeni più con l'avanzare dell'età delle donne in menopausa associata alla perdita di un ombrello protettivo piuttosto che ad una neo-condizione negativa (3). In ogni caso la constatazione attuale è che nelle donne di età superiore a 50 anni la principale cause di mortalità nei paesi occidentali è costituita dalle malattie cardiovascolari su base aterogena e che la maggior parte dei fatto-

La terapia ormonale sostitutiva che in parte reverte questi fattori di rischio, ha alcune controindicazioni relative o assolute che ne limitano un ampio impiego in donne che non abbiano sintomi correlati alla menopausa di intensità lieve-moderata.

ri di rischio sottostanti sono noti e potenzialmente reversibili (4), anche se spesso non tanto elevati da richiedere terapia farmacologica. In particolare, la terapia ormonale sostitutiva che in parte reverte questi fattori di rischio, ha alcune controindicazioni relative o assolute che ne limitano un ampio impiego in donne che non abbiano sintomi correlati alla menopausa di intensità lieve-moderata (5). In questo contesto una possibile alternativa sicura ed efficace può consistere nell'assunzione di fitoestrogeni (isoflavoni) che possono mitigare diversi sintomi menopausali (6). Questi possono anche avere effetti positivi su rigidità arteriosa (7) ed un blando effetto ipocolesterolemizzante (8). Per rinforzare questo approccio è possibile aggiungere gli isoflavoni con altri nutraceutici ad azione ipolipemizzante o comunque in grado di migliorare il profilo di rischio metabolico (9,10).

L'obiettivo di questo studio è stato quello di valutare efficacia e tollerabilità a breve termine di un nutraceutico combinato attivo su sintomi menopausali e profilo di rischio cardiovascolare di pazienti in perimenopausa con sintomatologia tipica lieve-moderata.

Materiali e metodi

Per questo studio clinico randomizzato in doppio cieco, controllato contro placebo, a gruppi paralleli, abbiamo

arruolato 40 donne in menopausa con le seguenti caratteristiche:

- Almeno un sintomo menopausale tipico di intensità lieve-moderata
- LDL-C= 130-190 mg/dL e TG<400 mg/dL
- Aderenza ad una dieta globalmente corretta.

Sono state escluse donne che avessero sintomi più severi, con pregressa storia di neoplasia mammaria, assunti terapia sostitutiva o ipolipemizzante (naturale o sintetica). Il test è stato condotto in aderenza ai principi della Dichiarazione di Helsinki e le pazienti arruolate hanno firmato un consenso informato ad hoc.

Le donne arruolate sono state quindi randomizzate a ricevere una compressa alla sera prima di coricarsi di IsoRYP (80 mg Isoflavoni da trifoglio rosso, 5 mg di monacolina K da riso rosso fermentato ad alta biodisponibilità - brevetto depositato -, 600 milioni di unità di Bacillus coagulans, 25

mcg (1000 UI) di Vitamina D) o placebo (indistinguibile per forma e volume), per una durata di 12 settimane.

I sintomi menopausali (score di severità soggettiva stimati tramite una scala visuale graduata da 0 a 4), pressione arteriosa, giro vita, peso, e parametri metabolici standard sono stati valutati al basale ed alla dodicesima settimana.

Tutti i dati sono stati analizzati statisticamente con l'aiuto di SPSS 21.0 per Windows. Dopo una analisi descrittiva sono state condotte analisi inferenziali di confronto per campioni dipendenti ed indipendenti, utilizzando test non parametrici per il confronto delle intensità dei sintomi (Mann-Whitney test per dati non-parametrici). Un livello di "p" inferiore a 0.05 è stato scelto come soglia di significatività per tutti i test.

Risultati

Le caratteristiche delle pazienti arruolate alla baseline sono riassunte in tabella 1.

Valori clinici e laboratoristici al basale nei due gruppi di trattamento

| Variabile | Trattamento | Media | DS | SEM |
|-----------------------------|----------------|-------|------|-----|
| Età (anni) | Placebo | 51.8 | 2.8 | 1.2 |
| | Isoflavoni-RRF | 52.7 | 2.3 | 0.9 |
| Peso (kg) | Placebo | 63.4 | 4.2 | 1,1 |
| | Isoflavoni-RRF | 64.3 | 5.4 | 1,3 |
| Circonferenza Vita (cm) | Placebo | 88.0 | 7.1 | 1,6 |
| | Isoflavoni-RRF | 90.4 | 4.4 | 1.1 |
| BMI (kg/m ²) | Placebo | 23.9 | 2.2 | 0.4 |
| | Isoflavoni-RRF | 24.6 | 1.6 | 0.3 |
| Pressione sistolica (mmHg) | Placebo | 134.5 | 5.6 | 1.2 |
| | Isoflavoni-RRF | 136.3 | 4.8 | 1.1 |
| Pressione diastolica (mmHg) | Placebo | 87.3 | 5.2 | 1.1 |
| | Isoflavoni-RRF | 88.6 | 3.2 | 0.7 |
| Frequenza Cardiaca (bpm) | Placebo | 71.7 | 6.9 | 1.4 |
| | Isoflavoni-RRF | 72.1 | 5.3 | 1.1 |
| Colesterolo Totale (mg/dL) | Placebo | 235.3 | 23.0 | 4.9 |
| | Isoflavoni-RRF | 237.8 | 21.7 | 4.8 |
| Colesterolo HDL (mg/dL) | Placebo | 44.2 | 3.7 | 1.0 |
| | Isoflavoni-RRF | 46.5 | 4.5 | 1.2 |
| Colesterolo LDL (mg/dL) | Placebo | 148.4 | 18.5 | 4.6 |
| | Isoflavoni-RRF | 144.7 | 19.9 | 4.7 |
| Colesterolo Non HDL (mg/dL) | Placebo | 191.7 | 21.4 | 4.5 |
| | Isoflavoni-RRF | 191.4 | 20.7 | 4.4 |
| Trigliceridi (mg/dL) | Placebo | 216.8 | 26.1 | 7.0 |
| | Isoflavoni-RRF | 235.4 | 33.7 | 8.7 |
| Glicemia basale (mg/dL) | Placebo | 91.6 | 10.4 | 2.3 |
| | Isoflavoni-RRF | 94.2 | 9.7 | 2.1 |
| GOT (mg/dL) | Placebo | 21.7 | 5.8 | 1.4 |
| | Isoflavoni-RRF | 25.5 | 6.2 | 1.5 |
| GPT (mg/dL) | Placebo | 22.0 | 5.3 | 1.3 |
| | Isoflavoni-RRF | 22.9 | 4.4 | 1.1 |
| CPK (U/mL) | Placebo | 94.7 | 25.2 | 5.7 |
| | Isoflavoni-RRF | 101.3 | 31.3 | 6.9 |

Tabella 1

Il nutraceutico combinato ha ridotto significativamente i livelli di pressione sistolica e diastolica, colesterolo totale, LDL e non HDL, e di trigliceridi rispetto al basale, mentre la colesterolemia HDL è aumentata rispetto al basale.

Tutte le pazienti hanno concluso lo studio e nessuna ha lamentato effetti collaterali. In particolare nessuna ha avuto effetti collaterali correlati all'inibizione della idrossi-metil-glutaril Coenzima A indotta dal riso rosso fermentato: transaminasi e CPK sono rimasti inalterati e non vi sono state segnalazioni di mialgie.

Per quanto riguarda l'efficacia, il nutraceutico combinato ha ridotto significativamente i livelli di pressione sistolica e diastolica, colesterolo totale, LDL e non HDL, e di trigliceridi rispetto al basale, mentre la colesterolemia HDL è aumentata rispetto al basale (Tab. 2).

Inoltre il nutraceutico combinato ha ridotto significativamente i livelli di pressione sistolica e diastolica, colesterolo totale, LDL e non HDL rispetto al placebo, mentre la colesterolemia HDL è aumentata rispetto anche rispetto al gruppo trattato con placebo (Tab. 2).

Per quanto riguarda l'effetto sui sintomi correlati alla sindrome menopausale, il nutraceutico testato è stato associato a significativa riduzione della percezione di flushing, sudorazione, pal-

pitazioni e secchezza vaginale rispetto al basale, e della percezione di flushing e sudorazione rispetto al placebo (Tabella 3).

Discussione

La menopausa è associata da un ampio, anche se non usualmente massivo, cambiamento nei livelli di un discreto numero di parametri metabolici (11). Anche se le modificazioni dello stile di vita possono prevenire parte di queste modificazioni (12), le rimanenti richiedono comunque qualche cura.

Nel nostro studio randomizzato controllato condotto su donne dislipidemiche in post-menopausa abbiamo osservato che l'uso di un nutraceutico combinato contenente isoflavoni e riso rosso fermentato migliora allo stesso tempo diversi sintomi tipici della menopausa ed alcuni marcatori di rischio cardiovascolari in confronto col relativo placebo.

Gli effetti osservati sui sintomi menopausali è stata superiore rispetto a quanto atteso dai dati di letteratura (13), specie per quanto riguarda riduzione di flushing e sudorazione, tuttavia in linea con quanto già osservato in passato quando gli isoflavoni sono stati associati a lactobacilli che sembrano migliorarne la biodisponibilità (14).

Per quanto riguarda gli effetti emodinamici, è noto che gli isoflavoni possono esercitare un piccolo ma significativo

Parametri antropometrici, lipidici e di sicurezza nei soggetti trattati con Isoflavoni-RRF o placebo (valori riportati come medie \pm SD)

| | Isoflavoni-RRF | | Placebo | |
|---|------------------|---------------------------------|------------------|-------------------|
| | Baseline | Post-trattamento | Baseline | Post-trattamento |
| Peso (kg) | 64.3 \pm 5.4 | 63.8 \pm 5.4 | 63.4 \pm 4.2 | 62.7 \pm 4.3 |
| Circonferenza vita (cm) | 90.4 \pm 4.4 | 89.15 \pm 4.7 | 88.0 \pm 7.1 | 87.9 \pm 6.5 |
| Body Mass Index (kg/m²) | 23.7 \pm 1.7 | 23.6 \pm 1.5 | 22.8 \pm 2.2 | 22.6 \pm 2.3 |
| Pressione sistolica (mmHg) | 136.3 \pm 4.8 | 132.9 \pm 4.1* [^] | 134.5 \pm 5.6 | 135.7 \pm 4.3 |
| Pressione diastolica (mmHg) | 88.6 \pm 3.2 | 85.20 \pm 2.1* [^] | 87.3 \pm 5.2 | 86.9 \pm 5.5 |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 237.8 \pm 21.7 | 201.6 \pm 13.5** [^] | 235.3 \pm 23.0 | 229.1 \pm 21.3 |
| Colesterolo HDL (mg/dL) | 46.5 \pm 4.5 | 48.8 \pm 3.7* [^] | 44.1 \pm 3.7 | 44.9 \pm 3.6 |
| Colesterolo LDL (mg/dL) | 144.7 \pm 19.9 | 115.3 \pm 16.9** [^] | 148.4 \pm 18.5 | 144.7 \pm 20.2 |
| Colesterolo Non HDL (mg/dL) | 191.4 \pm 20.7 | 152.5 \pm 18.8** [^] | 191.7 \pm 21.4 | 184.35 \pm 20.7 |
| Trigliceridi (mg/dL) | 235.4 \pm 33.7 | 192.5 \pm 23.9* | 216.8 \pm 26.1 | 202.8 \pm 32.9 |
| GOT (mg/dL) | 25.5 \pm 6.2 | 26.3 \pm 6.4 | 21.7 \pm 5.8 | 23.1 \pm 5.3 |
| GPT (mg/dL) | 22.9 \pm 4.4 | 25.1 \pm 6.9 | 22.0 \pm 5.3 | 24.3 \pm 5.8 |
| CPK (U/mL) | 101.3 \pm 31.3 | 111.9 \pm 35.1 | 94.7 \pm 25.2 | 96.1 \pm 28.6 |

* p<0.05 vs. baseline; ** p<0.01 vs. baseline; [^] p<0.01 vs. placebo

Tabella 2

Score mediani (95% CI) relative ai principali sintomi lamentati dalle donne trattate alla baseline e dopo il trattamento con placebo o nutraceutico combinato

| | Placebo | | Isoflavoni-RRF | |
|---------------------------|----------------|------------------|----------------|-------------------|
| | Baseline | Post-trattamento | Baseline | Post-trattamento |
| Flushing | 1 (0.6; 1.6) | 1 (0.6; 1.4) | 1 (0.8; 1.9) | 0.5 (0.1; 0.6)**^ |
| Sudorazione | 1 (0.4; 1.7) | 1 (0.4; 1.0) | 1 (0.7; 1.4) | 0.5 (0.1; 0.7)**^ |
| Palpitazioni | 1 (0.6; 1.3) | 0.5 (0.3; 1.0) | 1 (0.6; 1.5) | 0.5 (0.4; 0.9)* |
| Calo della libido | 1 (0.5; 1.5) | 1 (0.5; 1.3) | 1 (0.7; 1.7) | 1 (0.5; 1.3) |
| Secchezza vaginale | 0.5 (0.3; 1.1) | 0.5 (0.2; 1.1) | 1 (0.6; 1.5) | 0.5 (0.3; 0.9)* |

* p<0.05 vs. baseline; **p<0.01 vs. baseline; ^p<0.05 vs. placebo

Tabella 3

Per quanto riguarda gli effetti metabolici, l'efficacia ipocolesterolemizzante del riso rosso fermentato, anche a basso dosaggio, è ampiamente dimostrata da numerosissimi trials clinici randomizzati.

effetto antipertensivo, specie nelle donne ipertese (15). Nel nostro studio l'effetto potrebbe essere stato relativamente magnificato anche dalla supplementazione con vitamina D (16).

Per quanto riguarda gli effetti metabolici, l'efficacia ipocolesterolemizzante del riso rosso fermentato, anche a basso dosaggio, è ampiamente dimostrata da numerosissimi trials clinici randomizzati (17). Quindi i risultati osservati per quanto riguarda la colesterolemia totale, LDL e non-HDL è in linea con quanto già noto. In questo studio è stato tuttavia osservato anche un aumento significativo dei livelli di colesterolo HDL, probabilmente dovuto ad un effetto metabolico diretto degli isoflavoni (18).

In conclusione, il nutraceutico combinato testato ha un effetto positivo su assetto lipidico, pressione arteriosa e sintomi tipici della fase perimenopausale in pazienti affetta da sindrome menopausale aggravata da ipercolesterolemia di recente slatentizzazione.

Bibliografia essenziale

- Lewis SJ. Risk of cardiovascular disease as a woman ages. *J Reprod Med* 2007;52(2 Suppl):147-51.
- Rosano GM, Vitale C, Marazzi G, Volterrani M. Menopause and cardiovascular disease: the evidence. *Climacteric* 2007;10 Suppl 1:19-24.
- Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13(2):265-79.
- Simon T. Why is cardiovascular health important in menopausal women? *Climacteric* 2006;9 Suppl 1:13-8.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al.; Endocrine Society.

Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.

6. Pilšáková L, Riečanský I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res.* 2010;59(5):651-64.

7. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):446-54.

8. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1148-56.

9. Cicero AFG, Fogacci F, Colletti A. Food and plant bioactives for reducing cardiometabolic disease risk: an evidence based approach. *Food Funct.* 2017;8(6):2076-2088.

10. Sahebkar A, Serban MC, Gluba-Brzózka A, Mikhailidis DP, Cicero AF, Rysz J, Banach M. Lipid-modifying effects of nutraceuticals: An evidence-based approach. *Nutrition.* 2016;32(11-12):1179-92.

11. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. *Semin Reprod Med.* 2010;28(5):426-34.

12. Cicero AF, Dormi A, D'Addato S, Gaddi AV, Borghi C. Long-term effect of a dietary education program on postmenopausal cardiovascular risk and metabolic syndrome: the Brisighella Heart Study. *J Womens Health.* 2010;19(1):133-7.

13. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2006;55(3):203-11.

14. Mucci M, Carraro C, Mancino P, et al. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva Ginecol.* 2006;58(4):323-

15. Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, Hui RT. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2012;22(6):463-70.

16. Qi D, Nie X, Cai J. The effect of vitamin D supplementation on hypertension in non-CKD populations: A systemic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2017;227:177-186.

17. 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;9(6):e98611.

18. Li J, Liu Y, Wang T, Zhao L, Feng W. Does genistein lower plasma lipids and homocysteine levels in postmenopausal women? A meta-analysis. *Climacteric.* 2016;19(5):440-7.

Controllo dell'ipertensione arteriosa in Italia: i dati dei registri e degli studi della medicina del territorio

L'ipertensione arteriosa è una patologia ancora oggi parzialmente conosciuta, complessa e multifattoriale, nella quale diversi elementi possono contribuire a determinarne la genesi, sostenere il mantenimento o peggiorare la sua evoluzione verso lo sviluppo del danno a livello dei cosiddetti organi bersaglio (cuore, rene, vasi, cervello) o verso la comparsa degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori

Giuliano Tocci^{1,2}, Francesca Miceli¹, Barbara Citoni¹

¹ *Struttura Complessa di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma Sapienza, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

² *IRCCS Neuromed, Pozzilli (IS)*

L'ipertensione arteriosa è una patologia ancora oggi parzialmente conosciuta, complessa e multifattoriale, nella quale diversi elementi possono contribuire a determinarne la genesi, sostenere il mantenimento o peggiorare la sua evoluzione verso lo sviluppo del danno a livello dei cosiddetti organi bersaglio (cuore, rene, vasi, cervello) o verso la comparsa degli eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori. Sono stati, infatti, individuati molteplici fattori biologici, molecolari, ormonali e clinici in grado di condizionare l'equilibrio idro-elettrolitico, le resistenze periferiche, la gittata e la frequenza cardiaca, così come di molti altri elementi che possono influenzare la regolazione della pressione arteriosa (PA).

Sulla base di tali considerazioni fisiopatologiche, è facile comprendere come il trattamento di questa condizione clinica possa risultare talvolta difficile in un contesto di pratica clinica quotidiana, soprattutto in determinate categorie di pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, come, ad esempio, i soggetti anziani con comorbidità, i pazienti con diabete mellito o con pregresso ischemia cardiaca o cerebrale. Questa oggettiva difficoltà nel raggiungimento di un efficace e persistente controllo dei valori pressori in terapia è rimasta pressoché invariata nel corso delle ultime due-tre decadi, durante le quali è stato, peraltro, possibile registrare un

impressionante miglioramento delle tecniche di misurazione della PA e degli strumenti di imaging ultrasonografico ed avanzato. Durante lo stesso periodo, inoltre, si è progressivamente resa disponibile un'ampia scelta di presidi sanitari e di terapie farmacologiche e non farmacologiche complesse e ben tollerate per il trattamento di questa condizione clinica, che rendono ancora più difficile da spiegare il cosiddetto "paradosso dell'ipertensione arteriosa non controllata".

Nel corso degli anni, diversi documenti di linee guida nazionali ed internazionali hanno più volte ribadito l'importanza del raggiungimento del controllo dei valori pressori entro i limiti considerati normali. Come dimostrato, infatti, in diversi studi clinici randomizzati e studi di meta-analisi, il raggiungimento di tale obiettivo terapeutico si associa ad una marcata riduzione del rischio di sviluppare complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, all'allungamento della sopravvivenza libera da eventi ed al miglioramento della qualità di vita (1).

Occorre, peraltro, sottolineare come tali limiti siano ancora

Nel corso degli anni, diversi documenti di linee guida nazionali ed internazionali hanno più volte ribadito l'importanza del raggiungimento del controllo dei valori pressori entro i limiti considerati normali.

oggi oggetto di discussione da parte della comunità scientifica e di continuo aggiornamento da parte delle raccomandazioni delle linee guida internazionali. Allo stato attuale, è ragionevole considerare valori di PA sistolica inferiori a 140 mmHg e a di PA diastolica inferiori a 90 mmHg come obiettivo terapeutico da raggiungere in tutti i pazienti affetti da ipertensione arteriosa, indipendentemente dal sesso, dall'etnia, dall'età e dalla eventuale presenza di comorbidità. Sebbene, come detto, studi clinici randomizzati controllati abbiano (anche recentemente) messo in discussione tali valori, suggerendo obiettivi pressori più ambiziosi in soggetti a rischio cardiovascolare elevato, appare opportuno mantenere questi valori di riferimento sicuramente nella popolazione generale dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa, suggerendo cautela in particolari categorie di pazienti, come ad esempio il soggetto anziano fragile.

Considerando, dunque, tali valori di riferimento (PA inferiore a 140/90 mmHg), gli studi osservazionali ed i registri internazionali condotti in popolazioni di pazienti affetti da ipertensione arteriosa hanno dimostrato come la percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa che raggiunge il controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati in terapia sia relativamente basse (2-6). Tali risultati insoddisfacenti sono stati riportati consistentemente in tutti i paesi cosiddetti "industrializzati" ed in molti paesi cosiddetti "ad economia emergente", a dimostrazione di quanto sia attuale ed emergente il problema della ipertensione arteriosa non controllata, soprattutto quando questa sia associata alla presenza di altri fattori di rischio e comorbidità. L'ipertensione arteriosa trattata e non controllata, infatti, è associata ad un rischio molto elevato di sviluppare complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari nel breve medio termine, soprattutto quando il paziente (o il medico) non sono consapevoli di tale condizione o in caso di bassa aderenza o di interruzioni volontarie o accidentali della terapia farmacologica prescritta.

A tale riguardo, ad esempio, lo studio EURIKA, condotto in 7,641 soggetti adulti di età media 63 anni, prevalentemente donne (52% circa) provenienti da diversi paesi tra cui anche l'Italia (Austria, Belgio, Francia, Germania, Grecia, Norvegia, Russia, Spagna, Svezia, Svizzera Turchi, ha dimostrato un'elevata prevalenza di fattori di rischio cardiovascolare dei principali fattori di rischio cardiovascolare, ed in particolare una prevalenza dell'ipertensione arteriosa pari al 73% circa, associata, peraltro ad un controllo relativamente insoddisfacente di tutti questi fattori di rischio, soprattutto della PA (pari al 39% circa) (7). Risultati simili sono stati osservati anche negli Stati Uniti, dove analisi periodiche di grandi registri nazionali, come quello dello studio NHANES, hanno dimostrato un costante e continuo incremento della prevalenza dell'ipertensione arteriosa

Gli studi osservazionali ed i registri internazionali condotti in popolazioni di pazienti affetti da ipertensione arteriosa hanno dimostrato come la percentuale di pazienti affetti da ipertensione arteriosa che raggiunge il controllo dei valori pressori entro i limiti raccomandati in terapia sia relativamente basse.

Il controllo della PA sistolica sia sostanzialmente più difficile da raggiungere rispetto al controllo della PA diastolica.

come degli altri fattori di rischio cardiovascolare a fronte di un controllo pressoché invariato della PA, della colesterolemia e degli altri fattori di rischio cardiovascolare (8, 9).

Anche in Italia è stato possibile studiare l'andamento della prevalenza, del trattamento e del controllo dell'ipertensione arteriosa attraverso l'analisi di grandi studi osservazionali e di registri che hanno incluso dati raccolti a livello locale, regionale e nazionale (10, 11). In particolare, tali analisi hanno preso in considerazione gli studi clinici osservazionali condotti in ambito di ipertensione arteriosa ed alcuni studi epidemiologici condotti nella popolazione generale nel periodo compreso tra 2000 e 2005 (10) e tra 2005 e 2011 (11), dimostrando per la prima volta alcuni aspetti rilevanti nella gestione clinica di questa condizione clinica. In primo luogo, l'analisi cumulativa di questi studi, che ha incluso un campione di 211,591 pazienti affetti da ipertensione arteriosa distribuiti su tutto il territorio nazionale e seguiti da medici di medicina generale, ambulatori, ospedali e centri di riferimento dell'ipertensione arteriosa, ha consentito di dimostrare come, anche in Italia, il controllo della PA sistolica sia sostanzialmente più difficile da raggiungere rispetto al controllo della PA diastolica (Fig. 1) (12). Nella maggior parte degli studi inclusi nell'analisi, infatti, i valori medi di PA sistolica registrati nelle singole popolazioni sono risultati essere al di sopra dei limiti dei valori di riferimento considerati normali, mentre i valori medi di PA diastolica sono più frequentemente risultati al di sotto di tali limiti (12). In secondo luogo, questi studi hanno preso in considerazione un numero crescente di soggetti adulti di sesso femminile, contribuendo in questo modo a ribadire come l'ipertensione arteriosa non sia una malattia di pertinenza pressoché esclusiva del sesso maschile e come sia fondamentale instaurare programmi di prevenzione cardiovascolare nei soggetti di sesso femminile anche in età pre-menopausale, al fine di ridurre in modo sostanziale il carico di malattia correlato all'ipertensione arteriosa. Nell'ambito degli studi osservazionali inclusi nell'analisi dei

dati per il controllo dell'ipertensione arteriosa in Italia, particolare riguardo hanno i dati provenienti dalla medicina generale, dal momento che consentono di eseguire confronti periodici su pazienti affetti da questa patologia e seguiti nel

tempo attraverso un sistema elettronico di archiviazione e gestione dei dati clinici. Una prima analisi condotta con questa tipologia di analisi su circa 700 medici di medicina generale aveva dimostrato una prevalenza dell'ipertensione arte-

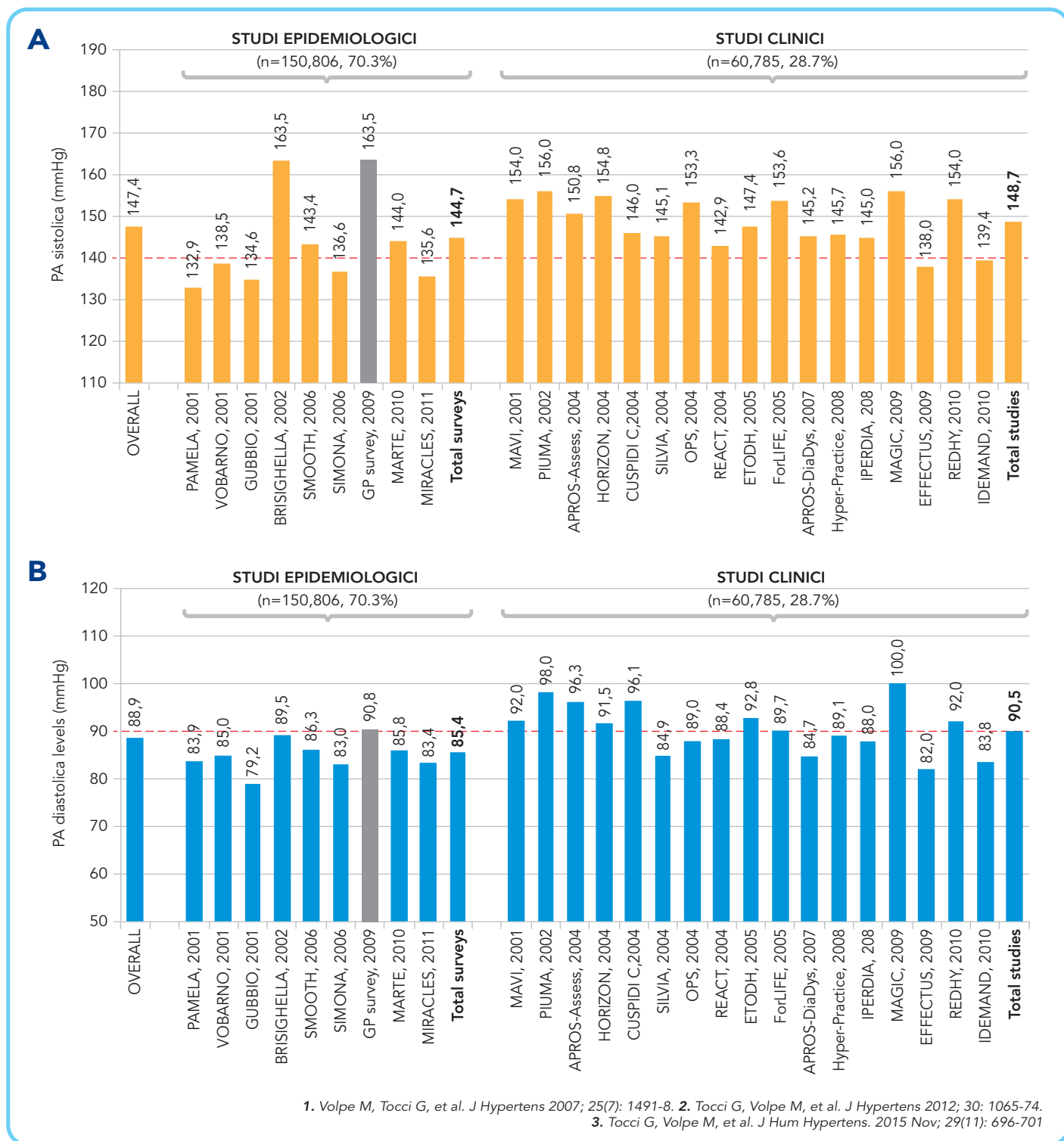


Figura 1

riosa in Italia nel 2009 pari a circa il 19%, maggiore nei maschi (55%) rispetto alle femmine (44%) in una popolazione di 615,373 soggetti adulti di tutte le fasce di età (13). Un'analisi successiva condotta nel periodo 2012-2013 su un campione di 941,754 soggetti inclusi nello stesso database ha dimostrato una prevalenza dell'ipertensione pari al 25% (14). Tale analisi ha, peraltro, permesso di dimostrare un notevole miglioramento della percentuale di controllo della PA in Italia, passando dal 43% al 60% dei pazienti in terapia con valori di PA registrati nell'anno precedente a quello della rilevazione (14). Analisi successive hanno dimostrato un lieve, ma costante incremento della prevalenza di ipertensione arteriosa in Italia, come mostrato nella Figura 2. Tale andamento ha ovvie ed importanti ripercussioni, sia da un punto di vista clinico che socio-sanitario, in considerazione del crescente numero di pazienti affetti da ipertensione arteriosa a potenziale rischio di complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari, a fronte di un controllo dei valori pressori pressochè invariato rispetto all'anno precedente.

In conclusione, appare evidente come il miglioramento del controllo dell'ipertensione arteriosa rappresenti ancora oggi un obiettivo prioritario per la riduzione dell'elevato carico di malattia correlato all'ipertensione e per la riduzione delle complicanze cliniche ed economico-sanitarie correlate a tale patologia. L'analisi periodica dei risultati dei grandi studi osservazionali condotti in Italia e dei registri per il monitoraggio della prevalenza e del controllo dell'ipertensione arteriosa, oltre che dell'impiego dei farmaci per la riduzione dei valori pressori, può consentire di implementare strategie di prevenzione a livello nazionale, regionale e persino territoriale, al fine di mettere in campo campagne educative ed

interventi diagnostici e/o terapeutici per migliorare la gestione clinica dell'ipertensione arteriosa in Italia.

Bibliografia

1. Etehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016 Mar 05;387(10022):957-67.
2. Prugger C, Keil U, Wellmann J, de Bacquer D, de Backer G, Ambrosio GB, et al. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens*. 2011 Aug;29(8):1641-8.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA*. 2003 May 14;289(18):2363-9.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*. 2004 Jan;43(1):10-7.
5. Bramlage P, Thoenes M, Kirch W, Lenfant C. Clinical practice and recent recommendations in hypertension management—reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin*. 2007 Apr;23(4):783-91.
6. Bramlage P, Bohm M, Volpe M, Khan BV, Paar WD, Tebbe U, et al. A global perspective on blood pressure treatment and control in a referred cohort of hypertensive patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2010 Sep;12(9):666-77.
7. Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *Int J Cardiol*. 2016 Sep 01;218:83-8.
8. Whyte JL, Lapuerta P, L'Italien GJ, Franklin SS. The challenge of controlling systolic blood pressure: data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988--1994. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2001 Jul-Aug;3(4):211-6.
9. Sakuja A, Textor SC, Taler SJ. Uncontrolled hypertension by the 2014 evidence-based guideline: results from NHANES 2011-2012. *J Hypertens*. 2015 Mar;33(3):644-52.
10. Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, et al. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2007 Jul;25(7):1491-8.
11. Tocci G, Rosei EA, Ambrosioni E, Borghi C, Ferri C, Ferrucci A, et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005-2011 surveys on hypertension. *J Hypertens*. 2012 Jun;30(6):1065-74.
12. Tocci G, Ferrucci A, Pontremoli R, Ferri C, Rosei EA, Morganti A, et al. Blood pressure levels and control in Italy: comprehensive analysis of clinical data from 2000-2005 and 2005-2011 hypertension surveys. *J Hum Hypertens*. 2015 Nov;29(11):696-701.
13. Filippi A, Paolini I, Innocenti F, Mazzaglia G, Battaglia A, Brignoli O. Blood pressure control and drug therapy in patients with diagnosed hypertension: a survey in Italian general practice. *J Hum Hypertens*. 2009 Nov;23(11):758-63.
14. Tocci G, Nati G, Cricelli C, Parretti D, Lapi F, Ferrucci A, et al. Prevalence and control of hypertension in the general practice in Italy: updated analysis of a large database. *J Hum Hypertens*. 2017 Apr;31(4):258-62.

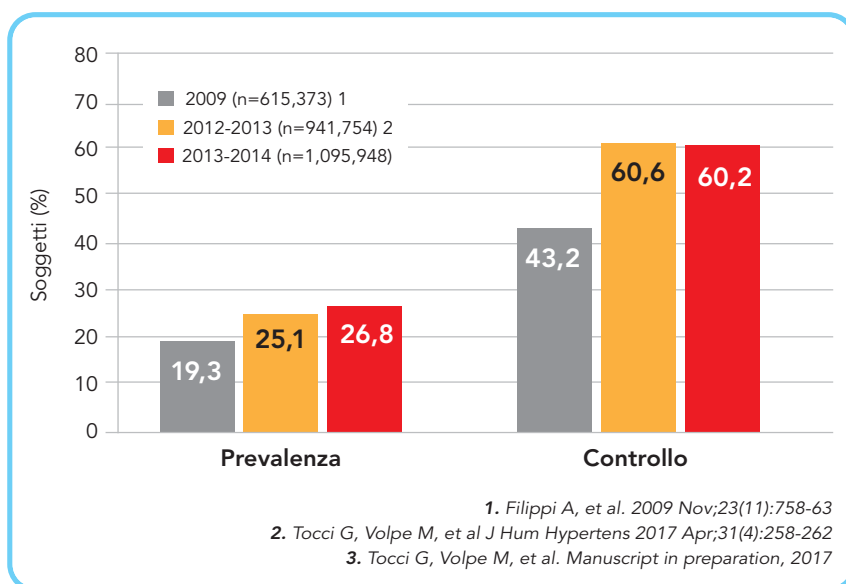


Figura 2

Esteri etilici degli acidi grassi polinsaturi della serie omega 3: dalla biochimica alle crescenti potenzialità cliniche

La prima nota osservazione dell'associazione tra livelli di assunzione di acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 (da qui in avanti chiamati per semplicità "omega 3") con la dieta e benefici per la salute la si fa usualmente risalire alla metà del secolo scorso, quando un ricercatore danese notò la bassissima frequenza di morti per infarto del miocardio tra gli abitanti del distretto di Umanack in Groenlandia

Arrigo F.G. Cicero

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

Introduzione

La prima nota osservazione dell'associazione tra livelli di assunzione di acidi grassi polinsaturi della serie omega 3 (da qui in avanti chiamati per semplicità "omega 3") con la dieta e benefici per la salute la si fa usualmente risalire alla metà del secolo scorso, quando un ricercatore danese notò la bassissima frequenza di morti per infarto del miocardio tra gli abitanti del distretto di Umanack in Groenlandia. Confrontando la dieta eschimese con quella dei Danesi, popolazione con alta incidenza di infarto, egli trovò che essa si differenziava soprattutto per il contenuto di grassi, simili per quantità ma diversi per tipologia: al contrario dei Danesi, gli eschimesi si cibavano quasi esclusivamente di pesce, per lo più crudo o poco cotto, col quale assumevano grandi quantità di omega 3 (1). La relazione tra dieta ricca di pesce e protezione cardiovascolare è stata in seguito confermata da studi epidemiologici condotti in diversi Paesi, e correlata ad effetti di tipo antiaritmico, ipotrigliceridemizzante, antitrombotico ed antiinfiammatorio. In seguito si è indagato il loro potenziale terapeutico anche in numerosi campi della terapia medica non strettamente cardiovascolare.

1. Biochimica e fisiologia

Gli acidi grassi della serie omega 3 sono molecole costituite da catene lineari di atomi di carbonio, con tre o più doppi legami o insaturazioni, che per questo vengono definiti polinsaturi. Il

primo doppio legame è a tre atomi di carbonio dal terminale metilico della catena: da qui il nome di omega 3 o n-3.

Questi composti svolgono a livello dell'organismo funzioni sia strutturali sia metaboliche, poiché da una parte sono costituenti delle membrane cellulari, la cui fluidità e funzionalità dipendono proprio dal grado di insaturazione della componente lipidica, e dall'altra sono mediatori o precursori di composti ad elevata attività biologica.

Il primo acido grasso della serie metabolica, l'acido alfa linolenico (ALA) è costituito da 18 atomi di carbonio con 3 doppi legami e, come l'omologo della serie omega 6, l'acido linoleico, è indispensabile per il corretto sviluppo di organi e tessuti e per il mantenimento dello stato di salute. Per questo viene definito essenziale. Dal momento che l'organismo umano, a differenza di quello vegetale, non è in grado di sintetizzare gli acidi grassi essenziali, né tanto meno di convertire gli acidi grassi della serie omega 6 in omega 3 o viceversa, l'ALA deve essere assunto già formato con la dieta, nella quale è presente come costituente minore di quasi tutti gli ali-

Dal momento che l'organismo umano, a differenza di quello vegetale, non è in grado di sintetizzare gli acidi grassi essenziali, né tanto meno di convertire gli acidi grassi della serie omega 6 in omega 3 o viceversa, l'ALA deve essere assunto già formato con la dieta.

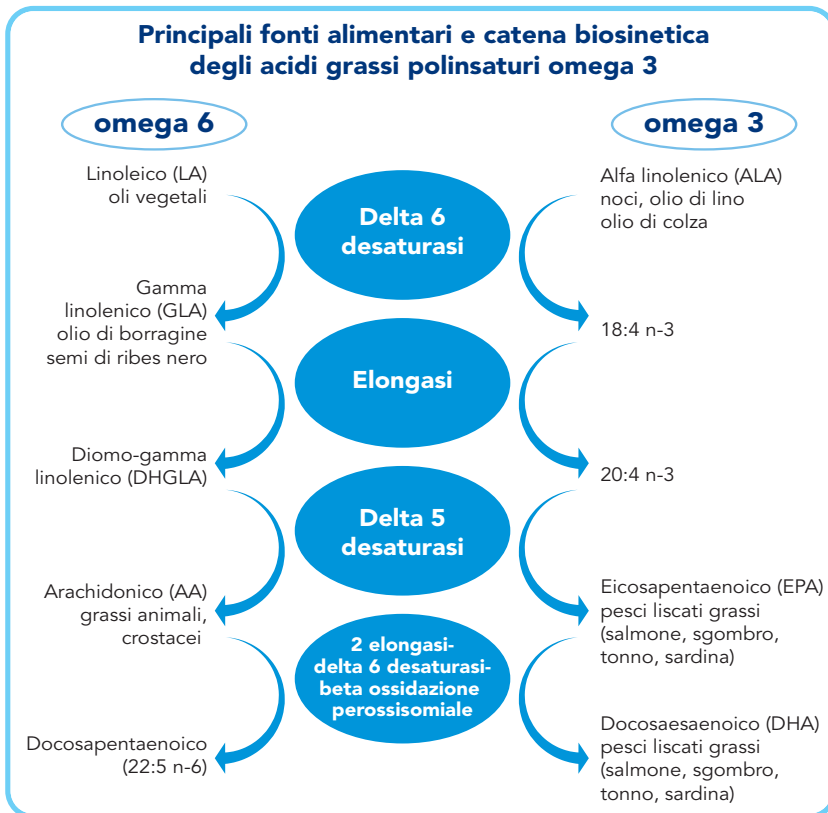


Figura 1

menti, ma prevalentemente in alcuni cibi di origine vegetale, come le verdure a foglie verdi, i legumi e soprattutto le noci e gli oli di lino, di colza e di soia.

Diversamente dai livelli endogeni di ALA, quelli degli omega 3 a più lunga catena e a più alto grado di insaturazione, acido eicosapentaenoico (EPA, con 20 atomi di carbonio e 5 doppi legami) e acido docosaesaenoico (DHA, con 22 atomi di carbonio e 6 doppi legami) dipendono non solo dall'apporto con la dieta, nella quale sono presenti in concentrazioni importanti nel grasso dei pesci che vivono nei mari freddi (nei quali la funzione è appunto quella di mantenere le membrane cellulari fluide impedendo agli animali di congelarsi), e solo in quantità minime nei cibi di origine animale, ma in parte anche dalla biosintesi a partire dal precursore ALA. Infatti i mammiferi possiedono in alcuni organi e tessuti il corredo enzimatico necessario per convertire l'ALA in EPA, attraverso una serie di reazioni di desaturazione ed allungamento (Fig. 1) (2). Fattori come l'età e l'assunzione di alcool inibiscono la delta 6 desaturasi, mentre alcuni ormoni e farmaci come le statine stimolano la delta 5 desaturasi (3).

EPA e AA competono per le reazioni enzimatiche che portano alla formazione degli eicosanoidi, una serie di molecole ad elevata attività biologica, che hanno un ruolo importante in risposte infiammatorie e immunitarie. Questi meccanismi giu-

stificano almeno in parte l'associazione tra l'assunzione di alti livelli di EPA e DHA e il miglioramento della sintomatologia in pazienti affetti da asma, artrite reumatoide, psoriasi, morbo di Crohn (4).

L'elenco delle principali proprietà fisiologiche e farmacologiche degli omega-3 è sintetizzato in tabella 1 (5).

Apporto nutrizionale e necessità di integrazione

Livelli ottimali di assunzione degli omega 3 con la dieta non sono sempre facilmente raggiungibili. Infatti le fonti prevalenti di EPA e DHA sono quelle ittiche e se il pesce non possa essere assunto per intolleranza personale, inaccettabilità del sapore, problemi economici, scelte etiche (veganesimo), la carenza di questi acidi grassi è sicura. Ma anche chi si alimenti normalmente di alimenti ricchi in omega 3 (Tab. 2) non necessariamente assume quantità significative di omega-3: gli omega-3 infatti sono maggiormente concentrati in sottocute, zona periculare, cervello e viscere, che usualmente nella nostra cucina vengono scartate prima o dopo la cottura. La cottura inoltre tende a perossidare gli omega-3 causando perdita di parte delle loro funzioni biologiche protettive per la nostra salute (6). Da

qua, e dall'invecchiamento della popolazione generale (come detto, con l'età le necessità di assumere omega 3 "terminali" aumenta) la necessità di integrare l'assunzione dietetica con quantitativi standardizzati di omega 3 purificati.

Possibili effetti cardiovascoloprotettivi degli acidi grassi omega 3

- ↓ Livelli plasmatici di trigliceridi e VLDL (a digiuno e post prandiale)
- ↓ Produzione di eicosanoidi e citochine pro-infiammatorie
- ↓ Marcatori di rimodellamento vascolare (Metalloproteasi 2 e 9)
- ↓ Espressione di molecole di adesione endoteliale
- ↑ Reattività endoteliale/Vasodilatazione flusso-mediata
- ↓ Pressione arteriosa (effetto minimo, dose-dipendente)
- ↓ Aggregabilità piastrinica
- ↑ Variabilità fisiologica del ritmo cardiaco
- ↑ Stabilità elettrica del cuore
- ↑ Stabilità delle placche aterosclerotiche (alti dosaggi)

Tabella 1

**Concentrazione media di acidi grassi Omega 3
in diversi alimenti (g/100g)**

| | EPA | DHA | EPA+DHA |
|--------------------|-------|------|---------|
| Salmone | 1,01 | 0,94 | 1,95 |
| Aringa | 0,71 | 0,86 | 1,57 |
| Acciuga | 0,54 | 0,91 | 1,45 |
| Sgombro | 0,33 | 1,01 | 1,34 |
| Trota | 0,26 | 0,67 | 0,93 |
| Pesce spada | 0,11 | 0,53 | 0,64 |
| Branzino | 0,16 | 0,43 | 0,59 |
| Calamari | 0,15 | 0,34 | 0,49 |
| Cozze | 0,19 | 0,25 | 0,44 |
| Sogliola | 0,09 | 0,11 | 0,19 |
| Merluzzo | 0,06 | 0,12 | 0,18 |
| Uova | <0,01 | 0,04 | 0,04 |

Tabella 2

2. Riduzione del rischio cardiovascolare, ma non solo

Come già detto, l'epidemiologia dimostra in modo incontrovertibile come una maggiore assunzione dietetica di omega 3 life-time porti in modo incontrovertibile ad una riduzione del rischio di malattia cardiovascolare, sia su base ateromasi- ca che aritmica, indipendentemente dal pattern dietetico di base. La plausibilità biologica di questo dato è confermata dalle conoscenze relative alla fisiopatologia ed agli effetti far- macologici degli omega 3 (7).

Tra gli studi di intervento, il primo a valutare gli effetti della supplementazione con omega 3 in pazienti a rischio cardiovas- colare elevato è stato il GISSI-Prevenzione, condotto in 172 centri cardiologici italiani su più di 11.000 pazienti sopravvissuti ad infarto miocardico, che sono stati trattati con omega 3 etilesteri (1 gr/die), con vitamina E da sola, con omega 3 più vitamina E o con placebo per 3 anni e mezzo circa. Al termine del periodo di studio il trattamento con omega 3 si è dimostrato efficace nella riduzione del 10-15% dell'incidenza della mortalità per infarto del miocardio, e del 40% della morte improvvisa. E' stato calcolato che, trattando con 1 grammo di omega 3 al giorno 1000 pazienti, è possibile sal-

L'epidemiologia dimostra in modo incontrovertibile come una maggiore assunzione dietetica di omega 3 life-time porti in modo incontrovertibile ad una riduzione del rischio di malattia cardiovascolare, sia su base ateromasi- ca che aritmica, indipendentemente dal pattern dietetico di base.

vare circa 20 vite umane in 3 anni e mezzo. L'efficacia degli omega 3 si manifestava già dopo 3 mesi di trattamento nei confronti della mortalità totale e dopo 4 verso la morte improvvisa. Questi evidenti e precoci benefici confermano l'attività antiproaritmica degli omega 3 (8).

Un altro mega-trial randomizzato in doppio cieco (JELIS: Japan EPA Lipid Intervention Study) condotto su 18645 soggetti con franca ipercolesterolemia ed alto apporto dietetico spontaneo di pesce, ha dimostrato che la supplementazione con EPA (1,8 g/die), in aggiunta alla statina, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari fatali del 19% a 5 anni, e che tale terapia combinata è sicura e più efficace di quella con il solo farmaco (9).

Il motivo principale per cui alcuni studi di intervento non sembrano confermare l'effetto protettivo osservato in epidemio- logia è probabilmente dovuto al fatto che gli effetti "epide- mologici" sono legati ad una esposizione dalla nascita e per la durata della vita, quindi potremmo ipotizzare che per mas- simalizzare l'effetto della prescrizione di omega 3 dovremmo considerare pazienti giovani da trattare per periodi di decen- ni, ma il vantaggio sembra evidente (10)!

E quali sono gli altri vantaggi clinici che potremmo avere nel supplementare la dieta con omega 3, oltre alla riduzione del rischio cardiovascolare?

Il DHA è un componente molto importante delle membrane cellulari di organi altamente specializzati, come cervello e reti- na, che contengono livelli elevati di questo acido grasso. Per quanto fondamentale sia l'assunzione perinatale, il ruolo del DHA nella funzionalità cerebrale trova conferma in osservazio- ni nell'adulto e nell'anziano, secondo le quali la carenza di que- sto acido grasso è associata alla riduzione della percezione di benessere psicofisico, alla variabilità del tono dell'umore, ad un maggiore rischio di sviluppare depressione e demenze nell'an- ziano. Al contrario in popolazioni caratterizzate da alti livelli di consumo di pesce, e quindi di omega 3 a lunga catena, e da elevate concentrazioni di questi acidi grassi nel sangue, la pre- valenza di queste patologie è significativamente inferiore (11). Anche alcune patologie dell'occhio, come la secchezza ocula- re, la retinite pigmentosa e la degenerazione maculare legata all'età sono associate a bassi livelli di assunzione, e a ridotte concentrazioni circolanti, di omega 3 ed in particolare di DHA (12). Il DHA si trova infatti in concentrazione rilevanti nei bastoncelli nella retina, a livello dei quali è incorporato soprat- tutto nei glicerofosfolipidi strutturali del foglietto lipidico della membrana cellulare, dove rappresenta l'8-20% agli acidi gras-

La supplementazione con EPA (1,8 g/die), in aggiunta alla statina, è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovas- colari fatali del 19% a 5 anni.

Supplementazione di omega 3 supportata da recenti meta-analisi di trials clinici controllati

| AMBITO | N. STUDI/ N. SOGGETTI | RISULTATO |
|--|--------------------------|--|
| Effetto ipotrigliceridemizzante | 38/2270 | ↓ trigliceridemia fra 4 e 51% per dosi da 1 a 5 gr/die di EPA e/o DHA |
| Pazienti infartuati | 14/32656 | ↓ rischio di decesso per cause cardiache (OR 0.88, p<0.005), per morte cardiaca improvvisa (OR, 0.86, p<0.05), e morte per tutte le cause (OR 0.92, p<0.05) |
| Pazienti sottoposti ad interventi cardiocirurgici | 19/4335 | ↓ durata ospedalizzazione (-1.37 days, p<0.05) ed incidenza di fibrillazione atriale post-operatoria (OR= 0.78, p<0.005) |
| Declino cognitivo | 6/4016 | Per dosi di EPA e DHA da 400 a 1800 mg ↓ del MMSE score (0.15, p<0.005). |
| Memoria | 15/3369 | Miglioramento memoria episodica per assunzioni di EPA/DHA >1 gr/die (p<0.05) |
| Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) | 7/442 | ↓ alanina aminotransferasi (ALT) (-7.61 U/L, p<0.005) |
| Steatosi epatica non alcolica (NAFLD) | 10/557 | ↓ infiltrazione lipidica del fegato (OR= 3.60, p<0.05) |
| Soggetti sovrappeso/obesi | 21/1652 | ↓ circonferenza vita (-0.23 cm, p<0.01), ↓ rapporto vita/fianchi (SMD= -0.52, p<0.0005) |
| Diabete di tipo 2 | 8/955 | ↓ hsCRP [1.90, p<0.005] |
| Pazienti in dialisi | 14/678 | ↓ trigliceridi (-34.8 mg/dL, p<0.005) e colesterolo LDL (-7.15 mg/dL, p<0.05) |
| Pancreatite acuta | 8/364 | ↓ rischio di morte (RR 0.35, p<0.05), complicanze infettive (RR 0.54, p<0.05) e durata ospedalizzazione (MD -6.50, p<0.05) |
| Complicanze post-operatorie del cancro colon-rettale | 11/694 | ↓ complicanze infettive (RR 0.63, p<0.005), Tumor Necrosis Factor - alpha (SMD -0.37, p<0.05), Interleuchina-6 (SMD -0.36, p<0.05), e durata del ricovero (MD -2.09, p<0.05) |
| Dolore cronico | 46/3197 | ↓ intensità del dolore (-0.40, p<0.05), effetto maggiore sulla dismenorrea (-0.82, p<0.05) |
| Depressione | 47/10384 | Miglioramento della sintomatologia depressiva in pazienti con depressione maggiore (0.56, p<0.05) e disturbi depressivi non maggiori (0.22, p<0.05) |
| Schizofrenia | 10/950 | ↓ severità dei sintomi psicotici e ↓ rischio crisi psicotica nei pazienti in fase prodromica; nei pazienti al primo episodio ↓ sintomi non psicotici, ↓ dosi terapia antipsicotica, ↑ rapidità di risposta al trattamento. |
| Bambini con sindrome da iperattività (ADHD) | 10/1000 | ↓ labilità emotiva e comportamento oppositivo. |
| Sindrome dell'occhio secco | 9/716 | Score dell'indice di superficie ocular (-2.26, p<0.05) e prevalenza di cellule positive per l'antigene leucocitario umano DR (-5.80, p<0.05) |
| Bambini nati pretermine | 11/2272 | ↑ sviluppo neurologico ad 1-3 anni in bambini nati pretermine valutato col Mental Development Index delle Bayley Scales. |
| Donne gravide a rischio di parto pretermine | 9/5980 | ↓ parto pretermine del 58% (RR 0.42, p<0.001), ↑ durata gestazione di 1.95 settimane (p<0.05) e del peso medio alla nascita di 122.1 g (p<0.005) |

Tabella 3

Gli effetti cardioprotettivi sul lungo termine in prevenzione primaria probabilmente si possono ottenere con una dieta ricca di omega 3 eventualmente supplementata con piccole quantità (500 mg/die), quelli in prevenzione secondaria si osservano per supplementazioni di almeno 1 gr/die, l'azione ipotrigliceridemizzante per almeno 2 gr/die, e quelle extracardiovascolari per dosi di almeno 3-4 gr/die.

si totali nell'uomo. La retina è dotata di un efficiente meccanismo di mantenimento dei livelli di DHA: in questo modo vengono assicurate concentrazioni elevate anche durante i periodi prolungati di basso apporto con la dieta (13).

Per quanto riguarda gli effetti antinfiammatori degli acidi grassi omega 3 essi sono in parte mediati dalla sintesi di eicosanoidi, ma in parte sono attribuibili all'interazione con la trasmissione intracellulare del segnale, con l'attività di fattori di trascrizione e con l'espressione genica. Patologie croniche di diverso tipo come le coronaropatie, la depressione maggiore e i tumori hanno in comune con l'invecchiamento l'aumento dei livelli di interleuchina 1, una citochina proinfiammatoria, che è presente in concentrazioni elevate, insieme al leucotriene B₄, anche nei casi di artrite reumatoide, morbo di Crohn, colite ulcerosa e lupus. Gli effetti della supplementazione con omega 3 in soggetti affetti da malattie infiammatorie e autoimmuni (oltre all'artrite reumatoide, al morbo di Crohn, alla colite ulcerosa e al lupus anche la psoriasi e la sclerosi multipla) sono stati oggetto di numerosi trials clinici che in alcuni casi hanno rivelato una riduzione della sintomatologia e in altri hanno suggerito la possibilità di ridurre l'impiego di farmaci antinfiammatori (14).

Sulla base dei meccanismi d'azione proposti si potrebbe presupporre che la supplementazione degli acidi grassi omega 3 in quanto essenziali debba avere una valenza pressoché universale. Ma, al di là della dose, quali sono i campi di applicazione supportati da meta-analisi di studi clinici randomizzati in doppio cieco? (Tab. 3) (15). Singoli studi suggeriscono molte più indicazioni della supplementazione con omega 3, ma i risultati sono spesso statisticamente significativi pure essendo clinicamente di dubbia utilità, e richiederebbero ulteriori conferme. In altri casi i risultati sono di particolare interesse clinico ma supportati da studi piccoli e/o di breve durata, quindi l'approccio basato su di essi sarà fondamentalmente empirico (15).

Gli effetti cardioprotettivi sul lungo termine in prevenzione primaria probabilmente si possono ottenere con una dieta ricca di omega 3 eventualmente supplementata con piccole quantità (500 mg/die), quelli in prevenzione secondaria si osservano per supplementazioni di almeno 1 gr/die, l'azione ipotrigliceridemizzante per almeno 2 gr/die, e quelle extracardiovascolari per dosi di almeno 3-4 gr/die (16).

Conclusioni

Evidenze sempre più solide confermano il ruolo degli acidi grassi omega 3 assunti con la dieta nella prevenzione di malattie cronicodegenerative, prime tra tutte quelle cardiovascolari, ma anche a carico del sistema nervoso e su base infiammatoria e autoimmune. La disponibilità di farmaci fonti di omega 3 in concentrazioni elevate e stabili, lavorati in modo da annullare ogni rischio di contaminazione da metalli pesanti, ha permesso di confermare almeno in parte le osservazioni epidemiologiche con diversi studi clinici randomizzati e relative meta-analisi.

Bibliografia

1. Dyerberg J, Bang HO, Hjorne N. Fatty acid composition of the plasma lipids in Greenland Eskimos. *Am J Clin Nutr.* 1975;28:958-66.
2. Sprecher H, Chen Q, Yin FQ. Regulation of the biosynthesis of 22:5n-6 and 22:6n-3: a complex intracellular process. *Lipids.* 1999;34:S153-6.
3. Brenner R.R. Factors influencing fatty acid chain elongation and desaturation. In: Vergroesen A.J., Crawford M., eds. *The Role of Fats in Human Nutrition*, 2nd ed. London: Academic Press, 1989; pp 45-79.
4. Galli C, Calder PC. Effects of fat and fatty acid intake on inflammatory and immune responses: a critical review. *Ann Nutr Metab.* 2009;55:123-39.
5. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans.* 2017 Sep 12. pii: BST20160474.
6. Cicero AF, Stallone T. Chapter 232. Dietary Practices. In Caballero B, Finglas P, Toldrà F. *Encyclopedia of Food and Health*. Academic Press. 2016.
7. Watanabe Y, Tatsuno I. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for cardiovascular diseases: present, past and future. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017;10(8):865-873.
8. 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.
9. 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(9567):1090-8.
10. Balk EM, Lichtenstein AH. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: Summary of the 2016 Agency of Healthcare Research and Quality Evidence Review. *Nutrients.* 2017;9(8). pii: E865.
11. Crawford MA, Bazinet RP, Sinclair AJ. Fat intake and CNS functioning: ageing and disease. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(1-3):202-28.
12. SanGiovanni JP, Chew EY. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005;24:87-138.
13. Bazan NG, Calandria JM, Serhan CN. Rescue and repair during photoreceptor cell renewal mediated by docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1. *J Lipid Res.* 2010;51:2018-31.
14. Cicero AF, Reggi A, Parini A, Borghi C. Application of polyunsaturated fatty acids in internal medicine: beyond the established cardiovascular effects. *Arch Med Sci.* 2012;8(5):784-93. doi: 10.5114/aoms.2012.31613.
15. Cicero AF. Acidi grassi polinsaturi della serie omega 3: un nutraceutico dalle mille potenzialità. In Cicero AF. *Trattato Italiano di Nutraceutica Clinica*. Scripta Manent Ed., Milano, 2017; p. 44-52.
16. Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA.* 2006;296:1885-99.