

PCR PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno III - N. 4, 2011

ISSN 2039-8360

Prevenzione cardiovascolare.
Chi fa da sé non fa per tre

Pravastatina nella prevenzione dell'ictus

Automisurazione nel paziente a rischio CV elevato

L'automisurazione nel paziente post-infartuato

Il ruolo dei beta-bloccanti nelle donne in postmenopausa

L'analgesia nella patologia reumatica dell'anziano:
ruolo dei FANS COX-1

Aliskiren nella patologia diabetica

Prevenzione cardiovascolare. Chi fa da sé non fa per tre <i>Ettore Ambrosioni</i>	5
Pravastatina nella prevenzione dell'ictus <i>Bruno Trimarco</i>	7
Automisurazione nel paziente a rischio CV elevato <i>Cristiana Vitale</i>	12
L'automisurazione nel paziente post-infartuato <i>Maria Lorenza Muiesan</i>	16
Il ruolo dei beta-bloccanti nelle donne in postmenopausa <i>Barbara Caimi, Diana Solari</i>	20
L'analgesia nella patologia reumatica dell'anziano: ruolo dei FANS COX-1 <i>Desirée Addesi, Antonella Pesare, Giuseppe Bencardino, Antonio Cimellaro, Nadia Grillo, Francesco Perticone</i>	24
Aliskiren nella patologia diabetica <i>Enrico Agabiti Rosei, M. Salvetti</i>	31

Editore

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

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Cristiana Vitale
Barbara Caimi
Elisa Rebecca Rinaldi

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

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

Tiratura

32.000 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2011 SINERGIE S.r.l.

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

PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

Chi fa da sé non fa per tre

Le malattie cardiovascolari conservano nel mondo e in Italia il primo posto come causa di mortalità e morbilità nonostante i sostanziali e continui progressi compiuti in campo diagnostico e terapeutico. Questa situazione è ben presente a quanti spetta primariamente la responsabilità della salute della popolazione: medici, amministratori sanitari, rappresentanti dei cittadini. L'interesse e l'impegno per l'istituzione e l'attuazione di programmi di prevenzione cardiovascolare trova conferma nei congressi scientifici e corsi di aggiornamento, verifica e riordino dei progetti di gestione soprattutto per gli aspetti economici, conferma di priorità in ambito legislativo e di coinvolgimento dei mass media, rivolti a questo tema. Il risultato? Presto detto: l'età di insorgenza del primo evento cardiovascolare non è cambiata, la sopravvivenza è invece aumentata, così che gli anni di vita disabile si accrescono e costi dell'assistenza anche. E' dunque necessario ed urgente identificarne le cause ed i fattori che contribuiscono a ridurre o vanificare l'incisività degli interventi delle tre categorie avanti citate, alle quali è demandata la responsabilità della salvaguardia della salute. Avanzando al tempo stesso proposte capaci di fornire rapidamente soluzioni adeguate alla gravità del problema oltre che compatibili con l'organizzazione sanitaria vigente ed i limiti di spesa stabiliti.

Cause.

La base della prevenzione delle malattie cardiovascolari consiste nella precoce correzione dei principali fattori di rischio delle stesse.

Il grado di correzione dei tre più importanti fattori di rischio, nell'ordine ipertensione arteriosa, fumo e dislipidemie, risulta del tutto insufficiente e destinato a peggiorare in ragione dell'atteso aumento della loro prevalenza nel prossimo futuro.

Non più del 30% degli ipertesi diagnosticati e trattati farmacologicamente ha la pressione arteriosa controllata. Le conseguenze cardiovascolari che derivano dal mancato controllo della ipertensione sono responsabili di un

aumento dei costi sanitari assai rilevante. Tra le prime cause del mancato controllo pressorio si trova la mancata aderenza al trattamento prescritto dal medico curante: quasi la metà dei pazienti ipertesi interrompe la terapia anti-ipertensiva nel primo anno di terapia. Il contributo più rilevante a questa discontinuazione lo offrono i pazienti trattati con i farmaci a più basso prezzo di acquisto. Con un impiego massiccio dei farmaci meglio tollerati anche se di costo decisamente superiore si potrebbe ottenere una netta riduzione degli eventi cardiovascolari ed un deciso risparmio degli attuali costi sanitari. Il che comporta la necessità imboccare una strada che va nella direzione opposta a quella attualmente indicata.

Dei pazienti dislipidemici con indicazione al trattamento con statine si stima che circa il 90% abbia ricevuto un trattamento; ma non più del 20/25% raggiunge i livelli richiesti di "colesterolemia". Stabilire in questa condizione un tetto di spesa per le statine non può che aumentare la spesa sanitaria e non facilitare certamente l'opera del medico. Controllare la spesa farmaceutica del singolo medico senza rapportarla alla diagnosi dei suoi pazienti e ancor meno ai risultati terapeutici da lui conseguiti, non solo non fornisce alcun elemento atto ad esprimere un giudizio valido su l'indicazione e l'adeguatezza del trattamento, ma di nuovo non ne facilita il compito e certo non contribuisce a ridurre la spesa sanitaria.

Porre al di sopra di ogni discussione l'indicazione al trattamento farmacologico dei pazienti con rischio cardiovascolare elevato e /o molto elevato è fuori discussione; limitarlo a tale categoria di pazienti non è però condivisibile per due sostanziali motivi. Il paziente ad alto rischio cardiovascolare soprattutto quello con danno d'organo, anche trattato al meglio, non raggiunge un basso rischio e quindi il grado di protezione conseguita è insufficiente. Il secondo motivo, non certo in ordine di importanza, è che in tale condizione non è più attuabile un'azione di prevenzione dei danni conseguenti alla presenza di uno o più fattori di rischio.

Tutto quanto sopra scritto si riferisce principalmente ad una delle due componenti della prevenzione cardiovascolare: quella che attiene al medico e che viene definita "prevenzione nella pratica clinica". L'altra componente, se possibile ancor più importante, è quella detta "strategia di popolazione". Quella che ha per obiettivi: i determinanti sociali ed economici delle malattie, lo spostamento verso livelli più favorevoli dei fattori di rischio e una riduzione dell'incidenza delle malattie nella popolazione. Strategia che spetta alle autorità sanitarie e ai rappresentanti dei cittadini. Minimi spostamenti degli indici prima elencati, non solo sortiscono enormi effetti sulla popolazione, ma anche effetti moltiplicativi su quelli instaurati dal medico nella pratica clinica. Particolarmente rilevanti sono le interferenze fra le due componenti della prevenzione cardiovascolare a livello di: diagnosi e misura del/ei rischi, valutazione del danno d'organo, calcolo del rischio cardiovascolare globale, implementazione delle modificazioni dello stile di vita, decisioni terapeutiche.

Proposte di possibili soluzioni

La madre di tutte le proposte che si possono avanzare e

relativamente molto semplice e scaturisce dalle cause sopra elencate. Le tre componenti alle quali compete, nell'ambito delle prerogative di ciascuna, la responsabilità e la cura della salute pubblica non si avvalgono le une delle altre delle rispettive conoscenze ed esperienze ne confrontano i diversi elementi utilizzati per esprimere delle valutazioni di merito e progettare il futuro. Mantenere, esercitare e sviluppare nei propri ambiti e con le proprie prerogative nel rispetto reciproco tutto quanto garantisce l'interesse del paziente, può essere fatto nella realtà ad una sola condizione: colloquiare in maniera continuativa e sviluppare modalità di valutazione comuni e quanto più possibile condivise perché risultato di un lavoro di collaborazione. E' ragionevolmente difficile pensare che ciascuna delle tre componenti possa continuare a svolgere la sua opera ignorando le altre. L'esperienza vissuta nell'attuale situazione dovrebbe essere sufficiente a sconsigliarlo meglio ad impedirlo: per l'interesse del paziente della popolazione e la sostenibilità economica della spesa sanitaria. Come dire: Chi fa per sé NON fa per tre e forse non fa bene a nessuno.

Ettore Ambrosioni

Pravastatina nella prevenzione dell'ictus

Bruno Trimarco

Dipartimento di Medicina Clinica e Scienze Cardiovascolari ed Immunologiche, Università Federico II, Napoli

Il trattamento con pravastatina è in grado di ridurre il rischio di ictus cerebrale in pazienti ad alto rischio cardiovascolare anche in presenza di livelli basali di colesterolemia nei limiti fisiologici. L'entità del beneficio correla con quella della riduzione della colesterolemia LDL

Introduzione

Tradizionalmente si riteneva che il colesterolo non costituisca fattore di rischio per il circolo cerebrale, per cui la riduzione dei livelli del colesterolo plasmatico non veniva considerato un obiettivo della terapia dei pazienti che avevano subito un ictus cerebrale. Questa considerazione poggiava, fondamentalmente sull'osservazione che ridurre il livello di colesterolo totale nel plasma, sia con l'approccio dietetico che con quello farmacologico, non riduceva l'incidenza di ictus cerebrale (1).

Tuttavia, lo studio MRFIT (2), condotto su oltre 350.000 persone di età compresa tra 35 e 57 anni, ha dimostrato che il rischio di morte per ictus non emorragico aumenta in proporzione ai livelli di colesterolo sierico. Analogamente il Copenhagen City Heart Study (2) ha dimostrato una correlazione tra livelli sierici di colesterolo e rischio di stroke non emorragico, almeno in soggetti con una colesterolemia superiore a 320 mg/dl.

Soltanto recentemente, molti grandi studi clinici d'intervento, finalizzati a valutare l'effetto del trattamento ipocolesterolemizzante con statine nella prevenzione primaria e secondaria dell'infarto del miocardio, hanno dimostrato anche una riduzione del rischio di ictus (3-9).

Studi con la pravastatina

Studio CARE (The Cholesterol And Recurrent Event)

Dopo l'osservazione ottenuta nello studio 4S (3) di una riduzione dell'incidenza di stroke e TIA ridotta del 30% nel gruppo trattato con sinvastatina, dovuto esclusivamente alla riduzione del TIA, un end-point piuttosto debole, la prima dimostrazione di una riduzione significativa dello stroke (dal 3,7 al 2,5%, $p < 0.03$) è stata ottenuta in questo studio (4). Si tratta di un trial di prevenzione secondaria mediante la somministrazione di 40 mg/die di pravastatina in oltre 4000 pazienti

con storia di infarto del miocardio e livelli sierici di colesterolo LDL tra 115 e 174 mg/dl. È interessante notare che l'85% della popolazione arruolata in questo studio era in trattamento con antiaggreganti piastrinici.

Studio LIPID (The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)

In questo studio (5), che ha seguito per 6 anni pazienti con pregresso infarto del miocardio e livelli sierici di colesterolo totale tra 155 e 271 mg/dl, randomizzati al trattamento con 40 mg/die di pravastatina o placebo, gli eventi cerebrovascolari erano prespecificati, analizzati e validati da un apposito comitato di neurologi. Il trattamento con pravastatina si è associato ad una riduzione del 19% del rischio di eventi ischemici cerebrali che ha riguardato tutti i sottotipi di ictus ischemico (lacunare, cardioembolico ed aterotrombotico) principalmente nei pazienti con bassi livelli di LDL (<138 mg/dl) ed HDL (<39 mg/dl) colesterolo.

Studio WOSCOP (West of Scotland Coronary Prevention)

È uno studio di prevenzione primaria in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (livello medio di colesterolo sierico di 272 mg/dl) e dimostra che il trattamento con pravastatina è in grado di ridurre gli eventi coronarici (31%), la mortalità cardiovascolare (32%) e totale (22%) ma non l'incidenza di ictus. È da notare comunque sottolineare che la bassa età media della popolazione dello studio ha fatto sì che l'incidenza glo-

Lo studio MRFIT, condotto su oltre 350.000 persone di età compresa tra 35 e 57 anni, ha dimostrato che il rischio di morte per ictus non emorragico aumenta in proporzione ai livelli di colesterolo sierico.

bale di ictus fosse particolarmente bassa e conseguentemente è mancata una potenza adeguata a dimostrare una significatività statistica.

Studio PROSPER (The Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)

Sono stati arruolati 5804 soggetti anziani di entrambi i sessi di età compresa tra 70 ed 82 anni ed un livello sierico di colesterolo totale compreso tra 155 e 350 mg/dl e randomizzati al trattamento con 40 mg/die di pravastatina o placebo (10). Al termine di un follow-up medio di 3,2 anni si è riscontrata una riduzione significativa (15%, $P < 0.014$) dell'end-point primario (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus fatale e non fatale) ma non dell'ictus cerebrale, forse per la breve durata dello studio (negli altri studi le curve cominciano a divergere solo dopo 3 anni di follow-up) o per la bassa incidenza di stroke (4,5% invece dell'atteso 8%) riscontrata nella popolazione dello studio.

Studio ALLHAT-LLT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Lipid Lowering Treatment)

Questo studio ha arruolato 40000 pazienti ipertesi con 55 anni o più di età (11). Quelli con un livello sierico di colesterolo LDL tra 120 e 189, o 100 e 129 se con storia di coronaropatia, ed un livello di trigliceride mia di meno di 350 mg/dl sono stati randomizzati a ricevere 40 mg/dl di prava statina ($n=5170$) o la terapia solita ($n=5135$). Al termine di 4,8 anni di follow-up non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella mortalità totale, cardiovascolare, negli eventi coronarici o cerebrovascolari. Va considerato che il basso numero di pazienti arruolati non ha conferito allo studio una potenza adeguata, inoltre circa 1 su 4 dei pazienti del gruppo di controllo è stato trattato con statine.

Studio PROVE-IT - TIMI 22 (Pravastatin or atorvastatin Evaluation and Infection Therapy Thrombolysis in Myocardial Infarction 22)

Questo studio (12) ha randomizzato oltre 40000 pazienti entro 10 giorni da una sindrome coronarica acuta al trattamento con pravastatina (40 mg/die) o atorvastatina (80 mg/die). Il valore medio della colesterolemia LDL è risultato di 95 mg/dl nel gruppo pravastatina e 66 in quello in tratta-

mento con atorvastatina ed al termine dei 24 mesi di follow-up l'incidenza dell'end-point primario (qualunque evento cardiovascolare incluso l'ictus) è risultato significativamente più basso nel gruppo atorvastatina (5 vs 26%, $P < 0.05$). Comunque, forse anche per la breve durata dello studio non è stata rilevata una differenza significativa nell'incidenza dell'ictus tra i 2 gruppi (1% in entrambi) anche se gli intervalli di confidenza non escludono la possibilità di una maggiore riduzione dell'ictus nel braccio atorvastatina.

Nella Tabella 1 sono riassunti tutti gli studi che hanno valutato l'effetto del trattamento con pravastatina nella prevenzione dell'ictus. Si può notare che accanto ad una riduzione del rischio dell'ictus ischemico (-15% per ogni 10% di riduzione della concentrazione della colesterolemia LDL) si può intravedere un aumento del rischio di ictus emorragico, che comunque non raggiunge la significatività statistica, in conseguenza della riduzione dei livelli sierici di colesterolo LDL. In particolare, nel PPP Project (13), che combina i dati del LIPID e del CARE, vi sono 19 ictus emorragici nel gruppo prava statina e 15 nel gruppo di controllo. Se aggiungiamo a questi i risultati dello studio PROSPER (assenza di incremento) sono rassicuranti e spingono a considerare che i bassi livelli di colesterolo sono frequenti in pazienti in scadenti condizioni come perdita di peso, malattie croniche che possono costituire fattori confondenti nella relazione tra bassi livelli sierici di colesterolo LDL e rischio di ictus emorragico.

Meccanismi attraverso cui le statine riducono il rischio di ictus

A dispetto delle numerose ipotesi avanzate per spiegare questo fenomeno non abbiamo ancora alcuna risposta definitiva.

La prima ipotesi presa in considerazione, alla luce della stretta correlazione tra incidenza di ictus e valore della pressione arteriosa, è che le statine posano agire svolgendo un effetto ipotensivo (14). In particolare, la riduzione della colesterolemia è sta associata ad un calo dei livelli di pressione arteriosa da 2 a 5 mmHg (15). Una caduta anche di 2 mmHg potrebbe giustificare una riduzione del 15% del rischio di ictus (16) ma un'analisi post-hoc dei dati dello studio LIPID (17) e del PPP Project sembra contraddire questa ipotesi.

Un'ipotesi alternativa è che le statine riducano il rischio di ictus attraverso la riduzione dei livelli della colesterolemia. Una recente meta-analisi (18) ha mostrato che la riduzione del

Soltanto recentemente, molti grandi studi clinici d'intervento, finalizzati a valutare l'effetto del trattamento ipocolesterolemizzante con statine nella prevenzione primaria e secondaria dell'infarto del miocardio, hanno dimostrato anche una riduzione del rischio di ictus.

Lo studio Lipid con pravastatina ha determinato una riduzione del 19% del rischio di eventi ischemici cerebrali che ha riguardato tutti i sottotipi di ictus ischemico (lacunare, cardioembolico ed aterotrombotico).

Una recente meta-analisi ha mostrato che la riduzione del rischio di ictus durante trattamento con statine dipende dall'entità del calo della colesterolemia LDL.

rischio di ictus durante trattamento con statine dipende dall'entità del calo della colesterolemia LDL. Inoltre, è stato dimostrato che una marcata riduzione della colesterolemia LDL si associa ad un rallentamento della progressione ed anche alla regressione delle alterazioni della parete carotidea che possono complicarsi con l'ictus cerebrale, ma va considerato che l'entità della regressione della placca aterosclerotica non è mai stata parallela a quella del beneficio clinico.

L'ultima ipotesi da considerare è quella legata al cosiddetto effetto "pleiotropico" delle statine. In particolare, occorre ricordare che le statine riducono la sintesi del colesterolo agendo su un enzima che catalizza una reazione molto in alto nella serie di processi biochimici che portano alla sintesi del colesterolo. Ne consegue che esse riducono contemporaneamente la produzione di molte sostanze tra cui troviamo il geranil ed il farnesil pirofosfato che hanno un ruolo fondamentale nella migrazione del sistema RAC dall'interno della cellula alla membrana cellulare. Questo fenomeno condiziona fortemente l'assemblaggio della molecola dell'enzima NADPH ossidasi, che svolge un ruolo centrale nella produzione di radicali liberi dell'ossigeno. Il trattamento con statine determina pertanto una riduzione dello stress ossidativo che a sua volta condiziona un miglioramento della funzione endoteliale di tale entità che la sospensione della terapia determina un effetto rebound da condizionare negativamente la prognosi cardiovascolare. Infatti, un registro di oltre

Un registro di oltre 300000 pazienti con infarto acuto del miocardio ha fatto rilevare che la prognosi peggiore, a parità di altri parametri, è quella dei pazienti che erano in trattamento con statine prima dell'evento e sospendono la terapia in concomitanza dell'ospedalizzazione.

300000 pazienti con infarto acuto del miocardio ha fatto rilevare che la prognosi peggiore, a parità di altri parametri, è quella dei pazienti che erano in trattamento con statine prima dell'evento e sospendono la terapia in concomitanza dell'ospedalizzazione. Ulteriore conforto a questa tesi viene dal raffronto tra l'andamento temporale della riduzione dell'ictus osservata con il trattamento con un antagonista dei recettori AT1 dell'Angiotensina II nei pazienti ipertesi dello studio LIFE (19) ed al trattamento con una statina nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare dello studio HPS (6).

La perfetta corrispondenza dei due fenomeni (Fig. 1) può trovare giustificazione nella capacità di entrambi i farmaci di agire sui mediatori dell'instabilità delle placche aterosclerotiche mediante la riduzione dello stress ossidativo. A supporto di questa ipotesi stanno i risultati di uno studio d'intervento condotto con la prava statina in pazienti in attesa di endarterectomia carotidea. Il confronto tra le placche prelevate all'atto dell'intervento chirurgico negli 11 pazienti randomizzati al trattamento per 3 mesi con questo farmaco e quelle dei 13 pazienti randomizzati al placebo ha dimostrato un effetto favorevole della prava statina su parametri biologici quali la conta dei macrofagi, la concentrazione di LDL ossidate, il numero di cellule apoptotiche, la concentrazione di metallo proteinasi e la proliferazione muscolare (20).

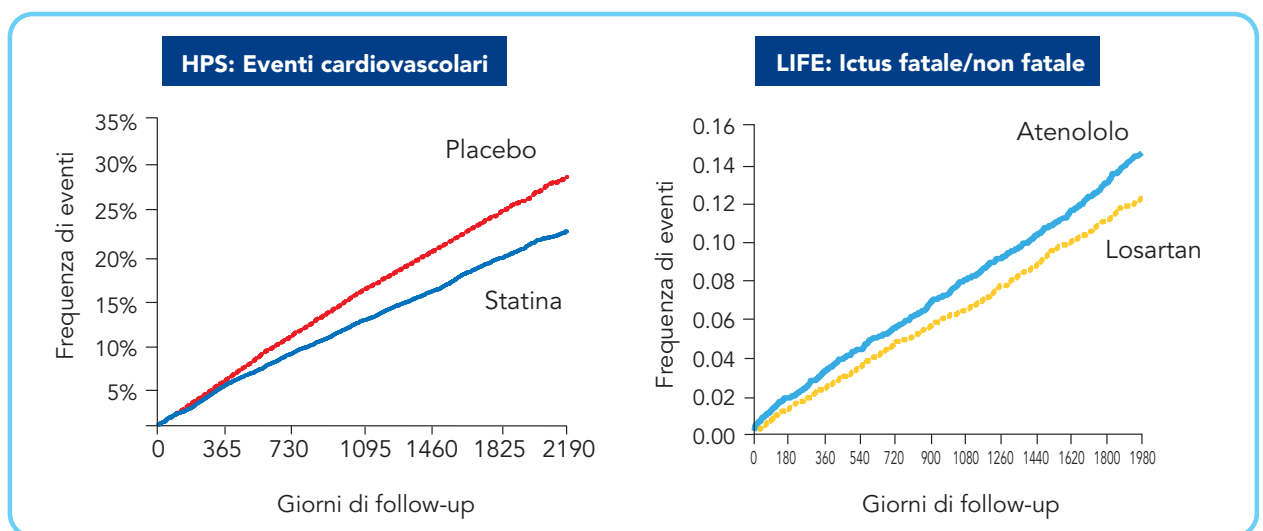


Figura 1

Caratteristiche di alcuni studi con Pravastatina

Studio	Anno	Trattamento	Follow-up medio	Pazienti randomizzati (A/C)	Età media (anni)	Maschi (%)	Colesterolo LDL basale (mg/dl)	Riduzione del colesterolo LDL tra i 2 gruppi (%)	Tutti tipi di ictus (A/C)	Ictus fatale (A/C)	Ictus emorragico (A/C)
ALLHAT_LL1	2002	Pravastatina	4.8	5170/5185	66	50	146	-16	209/231	53/56	...
PROSPER	2002	Pravastatina	3.2	2891/2913	75	48	147	-27	135/131	22/14	...
L-CAD	2000	Pravastatina	2.0	70/56	56	80	174	-28	2/1	1/0	0/0
GISSI	2000	Pravastatina	2.0	2138/2133	60	86	152	-12	20/19	4/4	...
KLIS	2000	Pravastatina	5.0	2219/1634	58	100	165	-11	47/41	...	10/9
LIPID	1998	Pravastatina	6.1	4512/4502	62	83	150	-25	169/204	27/27	14/7
CARE	1996	Pravastatina	5.0	2081/2078	59	86	139	-32	52/76	5/1	2/6
WOSCOPS	1995	Pravastatina	4.9	3302/3293	55	100	192	-26	46/51	6/4	...
PLAC I	1995	Pravastatina	3.0	206/202	57	77	164	-29	0/2	0/0	...
KAPS	1995	Pravastatina	3.0	224/223	57	100	189	-29	2/4	0/1	...
REGRESS	1995	Pravastatina	2.0	450/434	56	100	165	-29	1/2	0/0	0/0
PLAC II	1995	Pravastatina	3.0	75/76	63	85	166	-30	1/2	0/1	...
PMNSG	1993	Pravastatina	0.5	530/532	55	76	181	-26	0/3	0/0	0/0
Media o Totale, A/C			3.4	23868/23261	60	82	164	-24	684/767	118/108	26/22

A = trattamento attivo C = gruppo di controllo

Tabella 1

Conclusioni

Il trattamento con pravastatina è in grado di ridurre il rischio di ictus cerebrale in pazienti ad alto rischio cardiovascolare (coronaropatici, diabetici ed ipertesi) anche in presenza di livelli basali di colesterolemia nei limiti fisiologici. L'entità del beneficio correla con quella della riduzione della colesterolemia LDL.

Bibliografia

- Atkins, D., et al., Cholesterol reduction and the risk for stroke in men. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1993. 119(2): p. 136-45.
- Iso, H., et al., Serum cholesterol levels and six-year mortality from stroke in 350,977 men screened for the multiple risk factor intervention trial. *N Engl J Med*, 1989. 320(14): p. 904-10.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 1994. 344(8934): p. 1383-9.
- Sacks, F.M., et al., The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med*, 1996. 335(14): p. 1001-9.
- Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med*, 1998. 339(19): p. 1349-57.
- MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9326): p. 7-22.
- Collins, R., et al., Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet*, 2004. 363(9411): p. 757-67.
- Athyros, V.G., et al., Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and

Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin*, 2002. 18(4): p. 220-8.

- Sever, P.S., et al., Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003. 361(9364): p. 1149-58.
- Shepherd, J., et al., Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9346): p. 1623-30.
- Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA*, 2002. 288(23): p. 2998-3007.
- Cannon, C.P., et al., Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2004. 350(15): p. 1495-504.
- Byington, R.P., et al., Reduction of stroke events with pravastatin: the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) Project. *Circulation*, 2001. 103(3): p. 387-92.
- Wilkinson, I.B. and J.R. Cockcroft, Pravastatin, blood pressure, and stroke. *Hypertension*, 2000. 36(3): p. E1-2.
- Goode, G.K., J.P. Miller, and A.M. Heagerty, Hyperlipidaemia, hypertension, and coronary heart disease. *Lancet*, 1995. 345(8946): p. 362-4.
- Cook, N.R., et al., Implications of small reductions in diastolic blood pressure for primary prevention. *Arch Intern Med*, 1995. 155(7): p. 701-9.
- Hachinski, V., et al., Lipids and stroke: a paradox resolved. *Arch Neurol*, 1996. 53(4): p. 303-8.
- Amarenco, P., et al., Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke*, 2004. 35(12): p. 2902-9.
- Dahlof, B., et al., Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002. 359(9311): p. 995-1003.
- Crisby, M., et al., Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*, 2001. 103(7): p. 926-33.

Automisurazione nel paziente a rischio CV elevato

Cristiana Vitale

MD, PhD, IRCCS San Raffaele Pisana - Roma

E' noto, infatti, che la pressione arteriosa presenta continue fluttuazioni nell'arco delle 24 ore, in funzione dell'attività individuale, delle emozioni, dei fattori di stress ambientali, dei fattori fisiologici e di eventuali trattamenti farmacologici; variabili queste che devono essere considerate nel corso della valutazione dello stato ipertensivo

L'ipertensione arteriosa (IA) rappresenta uno dei principali determinanti del rischio cardiovascolare (CV), sia nei pazienti ipertesi che in quelli ad aumentato rischio CV. L'identificazione dei valori pressori "reali" dell'individuo è essenziale per la corretta stima del rischio CV globale e per l'ottimizzazione delle scelte terapeutiche.

L'automisurazione della pressione arteriosa (PA), ovvero la misurazione dei valori pressori da parte di un individuo al di fuori dell'ambulatorio medico - a casa, sul posto di lavoro, o altrove - è una modalità di rilevamento della PA, valida e accreditata dalle attuali linee guida internazionali. Tale metodica è in grado di migliorare l'accuratezza diagnostica dello stato ipertensivo, anche grazie all'identificazione dell'ipertensione clinica isolata (definita precedentemente "ipertensione da camice bianco") e dell'ipertensione mascherata, e di verificare l'adeguatezza ed efficacia della terapia antipertensiva nei pazienti ipertesi trattati. A differenza delle misurazioni cliniche tradizionali effettuate nell'ambulatorio medico, l'automisurazione della PA, permettendo la rilevazione di molteplici misurazioni della PA durante la giornata, fornisce una stima più accurata dei "reali" valori pressori dell'individuo in diverse condizioni psico-fisiche ed è quindi più rappresentativa del carico pressorio medio giornaliero al quale il sistema CV dell'individuo è esposto in un determinato intervallo di tempo. E' noto, infatti, che la PA presenta continue fluttuazioni nell'arco delle 24 ore, in funzione dell'attività individuale, delle emozioni, dei fattori di stress ambientali, dei fattori fisiologici e di eventuali trattamenti farmacologici; variabili queste che devono essere considerate nel corso della valutazione dello stato ipertensivo. La stessa visita clinica presso l'ambulatorio medico rappresenta per il paziente un fattore di stress e può associarsi ad una "reazione di allarme", che può determinare un rialzo pressorio. E' stato, infatti, dimo-

strato mediante monitoraggio continuo intra-arterioso battito-battito della PA, che i valori pressori nel corso della visita medica aumentano rispetto ai valori pre-visita da 4 a 75 mmHg (media 27 mmHg) e da 1 a 36 mmHg (media 15 mmHg), rispettivamente per la PA sistolica e diastolica (1). Rispetto alla misurazione della PA presso l'ambulatorio medico, l'automisurazione della PA ha quindi, il vantaggio di minimizzare l'effetto dei fattori che influenzano i valori pressori. Ciò è soprattutto vero quando le rilevazioni pressorie vengono effettuate in condizioni accuratamente standardizzate e con dispositivi elettronici validati ed affidabili (Tabella 1).

Il vantaggio di ottenere più misurazioni della PA in momenti diversi della giornata non deve, tuttavia, trasformarsi in uno svantaggio creando ansia nei pazienti ed inducendoli a effettuare misurazioni della PA inutili e compulsive (Tabella 2).

Nonostante i valori pressori misurati presso l'ambulatorio medico siano i valori su cui viene effettuata la diagnosi di IA, la maggiore accuratezza diagnostica dello stato iperten-

A differenza delle misurazioni cliniche tradizionali effettuate nell'ambulatorio medico, l'automisurazione della PA, permettendo la rilevazione di molteplici misurazioni della pressione arteriosa durante la giornata, fornisce una stima più accurata dei "reali" valori pressori dell'individuo in diverse condizioni psico-fisiche.

La visita clinica presso l'ambulatorio medico rappresenta per il paziente un fattore di stress e può associarsi ad una "reazione di allarme", che può determinare un rialzo pressorio.

Metodologia per l'HBPM

Utilizzare device semi-automatici o automatici calibrati, validati, con metodologia oscillometrica, meglio se dotati di manicotto a livello del braccio (la posizione e la taglia del manicotto deve essere appropriata).

Scegliere una posizione corretta (posizione seduta, con la schiena appoggiata, gambe non accavallate, braccio appoggiato su un piano morbido all'altezza del cuore).

Effettuare la misurazione dopo 2-5 minuti di riposo, in un ambiente tranquillo e a temperatura controllata.

Non parlare prima e durante la misurazione della pressione arteriosa.

Evitare esercizio fisico, cibo, caffeina, e fumo nei 30 minuti precedenti la misurazione

Effettuare la misurazione con la vescica svuotata.

Ripetere le misure a distanza di 1-2 minuti.

Osservare il tempo di rilevazione dei valori pressori rispetto all'assunzione di farmaci, esercizio, alimentazione, etc

Tabella 1

Il rischio CV aumenta più rapidamente con i valori della PA rilevati mediante automisurazione della pressione arteriosa ma il rischio di morte per malattie cardiovascolari aumenta progressivamente dai valori pressori normali al domicilio e nell'ambulatorio medico, all'ipertensione clinica isolata, a quella mascherata.

solo il rischio CV aumenta più rapidamente con i valori della PA rilevati mediante automisurazione della PA ma il rischio di morte per malattie cardiovascolari aumenta progressivamente dai valori pressori normali al domicilio e nell'ambulatorio medico, all'ipertensione clinica isolata, a quella mascherata, e, infine, in presenza di elevati valori pressori sia al domicilio che presso l'ambulatorio medico. Il ruolo dell'automisurazione della PA nella definizione del rischio CV è supportato anche dalla capacità che questa metodica ha nel predire il rischio futuro di eventi (2).

I benefici dell'automisurazione della PA, sia in termini di accuratezza diagnostica che di predittività prognostica, e il basso costo di questa metodica, ne hanno favorito la diffusione non solo tra i pazienti ipertesi ma anche nella popolazione generale. Nella popolazione femminile, nella quale la diagnosi di IA può passare più frequentemente misconosciuta rispetto alla popolazione maschile, o nella quale gli elevati valori pressori possono associarsi a sintomi non immediatamente riconducibili all'IA, quali le vampate di calore simili a quelle della menopausa, l'automisurazione della PA rappresenta uno strumento di facile accesso, anche in considerazione della maggiore reticenza delle donne a recarsi dal medico.

Nonostante la diffusione dell'automisurazione della PA, tut-

sivo, ottenibile integrando anche le misurazioni dell'automisurazione della PA, si traduce parallelamente in una più corretta valutazione del rischio CV del paziente. Infatti, non

Vantaggi e svantaggi dell'automisurazione della pressione arteriosa

Vantaggi	Svantaggi
Permette di ottenere più misurazioni della pressione arteriosa, in orari diversi della giornata, fornendo una maggiore riproducibilità dei valori pressori "veri"	Atteggimento terapeutico definito sulla base dei valori pressori rilevati presso l'ambulatorio medico
Migliore accuratezza diagnostica dello stato ipertensivo in quanto riconosce l'ipertensione clinica isolata e quella mascherata	Può indurre ansia nel paziente, risultante in un eccessivo controllo di valori pressori
Riduce il numero delle visite per effettuare una corretta diagnosi dello stato ipertensivo	Misurazioni della pressione arteriosa possono essere inaccurate (device non calibrati o non validati, non adeguata rilevazione, errori metodologici di rilevazione da parte del paziente)
Metodica semplice e non costosa	Modifiche della terapia autonome da parte del paziente sulla base dei valori pressori rilevati
Buona riproducibilità	
Buon significato prognostico	
Aumenta il coinvolgimento attivo del paziente e la compliance alla terapia	
Può facilitare un migliore controllo dei valori pressori in corso di trattamento farmacologico	

Tabella 2

Nonostante la diffusione dell'automisurazione della pressione arteriosa, tuttavia, non esiste un consenso unanime sullo schema temporale (tempistica e frequenza) con cui effettuare le misurazioni della pressione arteriosa.

Al fine di ottenere informazioni sulla durata d'azione dei farmaci antipertensivi, è utile che le misurazioni della pressione arteriosa comprendano anche il periodo che precede l'assunzione del farmaco e quando il pieno effetto del farmaco è atteso, in modo da calcolare il rapporto valle:picco.

tavia, non esiste un consenso unanime sullo schema temporale (tempistica e frequenza) con cui effettuare le misurazioni della PA. Per quanto attiene alla fase di valutazione diagnostica, le attuali indicazioni suggeriscono di effettuare l'automisurazione della PA due volte ogni mattina e ogni sera, preferibilmente per un periodo di 7 giorni, o per almeno 3 giorni, al fine di avere un quadro attendibile dei valori pressori reali dell'individuo ed una buona predittività prognostica. Sebbene, le attuali linee guida europee (3) raccomandino di considerare nel calcolo delle medie i valori di PA misurati nel corso del primo giorno di rilevazione, altre linee guida internazionali e studi clinici recenti (4-6) suggeriscono di eliminare tali valori nell'analisi finale, sulla base della loro minore correlazione con il danno d'organo e del minimo impatto sulla media dei valori pressori calcolata su 7 giorni. Nella gestione del paziente iperteso a lungo termine e una volta che il trattamento farmacologico è stato iniziato, viene suggerito di eseguire l'automisurazione della PA, con la stessa modalità della fase pre-trattamento, nel corso della settimana che precede la visita medica, mentre nel periodo di intervallo tra le visite ambulatoriali viene consigliato di effettuare due misurazioni della PA una volta a settimana. Inoltre, al fine di ottenere informazioni sulla durata d'azione dei farmaci antipertensivi, è utile che le misurazioni della PA comprendano anche il periodo che precede l'assunzione del farmaco e quando il pieno effetto del farmaco è atteso, in modo da calcolare il rapporto mattina: sera, che potrebbe fornire informazioni simili al rapporto valle:picco.

In tal modo e grazie al coinvolgimento attivo e a lungo termine del paziente nella cura del proprio stato ipertensivo è stato dimostrato che l'automisurazione della PA favorisce il controllo pressorio e l'aderenza del paziente alle modifiche dello stile di vita e alle prescrizioni terapeutiche. Infatti, due meta-analisi hanno evidenziato che l'automisurazione della PA ha un piccolo ma significativo ruolo nel migliorare il controllo della PA sistolica, diastolica e media nei pazienti con IA (7) e che la PA rilevata presso l'ambulatorio medico è

L'automisurazione della pressione arteriosa è una metodica semplice, accurata, economica e di ampia diffusione, che deve essere raccomandata prima e durante il trattamento antipertensivo.

significativamente ridotta (la sistolica di -3,82 mmHg e la diastolica -1,45 mmHg) in coloro che effettuano l'automisurazione della PA (8).

Questi dati evidenziano anche che l'automisurazione della PA aumenta la possibilità di raggiungere il target terapeutico, favorendo, quindi, la prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti ipertesi in generale ed in particolare in quelli ad alto rischio CV, più esposti al rischio di avere un evento CV futuro. Infatti, sebbene sia ben noto che la riduzione della PA porta ad una significativa riduzione sia della comparsa di ictus che di malattia coronarica, a tutt'oggi solo una minoranza di persone, per lo più di sesso maschile, trattate per l'IA raggiungono un buon controllo della PA in accordo con i livelli pressori raccomandati dalle linee guida.

Quindi l'automisurazione della PA è una metodica semplice, accurata, economica e di ampia diffusione, che deve essere raccomandata prima e durante il trattamento antipertensivo, grazie alla sua capacità, in un'era di risorse sanitarie limitate di massimizzare, il rapporto costo-efficacia della gestione dell'IA.

Bibliografia

1. Mancia G, Bertinieri G, Grassi G, et al. Effects of blood pressure measurement by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. *Lancet* 1983;ii:695-98.
2. Niiranen TJ, Ha'ninen 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.
3. 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.
4. Ogihara T, Kikuchi K, Matsuoka H, The Japanese Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009) *Hypertens Res* 2009;32:3-107.
5. Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1- blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2005;45:142-61.
6. Niiranen TJ, Johansson JK, Reunanen A et al. Schedule for Home Blood Pressure Measurement Based on Prognostic Data: The Finn-Home Study *Hypertension* 2011, 57:1081-86
7. Agarwal R, Bills JE, Hecht TJW et al. Role of Home Blood Pressure Monitoring in Overcoming Therapeutic Inertia and Improving Hypertension Control: A Systematic Review and Meta-Analysis *Hypertension* 2011;57:29-38
8. Bray EP, Holder R, Mant J, et al. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med*. 2010 Jul;42(5):371-86.

L'automisurazione nel paziente post-infartuato

Maria Lorenza Muiesan
Clinica Medica, Università di Brescia

Tra le cause dell'insufficiente controllo della pressione arteriosa, riveste un ruolo particolarmente importante la scarsa o assoluta mancanza di aderenza al trattamento, che comprende, oltre alla regolare assunzione dei farmaci, anche un'ampia serie di cambiamenti di comportamento e di stile di vita particolarmente rilevanti nei pazienti ipertesi con associati altri fattori di rischio o già con malattia coronarica

La cardiopatia ischemica rappresenta la principale causa di eventi mortali e non negli Stati Uniti; si stima che nel 2008 si sono verificati 700.000 pazienti hanno avuto un primo infarto acuto del miocardio e in circa la metà (430.000 casi) si è verificata una recidiva di infarto. Le linee guida dell'American Heart Association (1), proposte nel 2007, hanno suggerito che tra le strategie terapeutiche per prevenire una recidiva di infarto acuto del miocardio 3 principali interventi dovessero essere perseguiti ovvero (1) il controllo dei principali fattori di rischio per malattia coronarica (pressione arteriosa, colesterolo LDL e glicemia), (2) utilizzo di specifiche classi di farmaci la cui efficacia è stata dimostrata in studi clinici randomizzati, e (3) il conseguimento di uno stile di vita "sano" che preveda l'abolizione del fumo e una dieta adeguata.

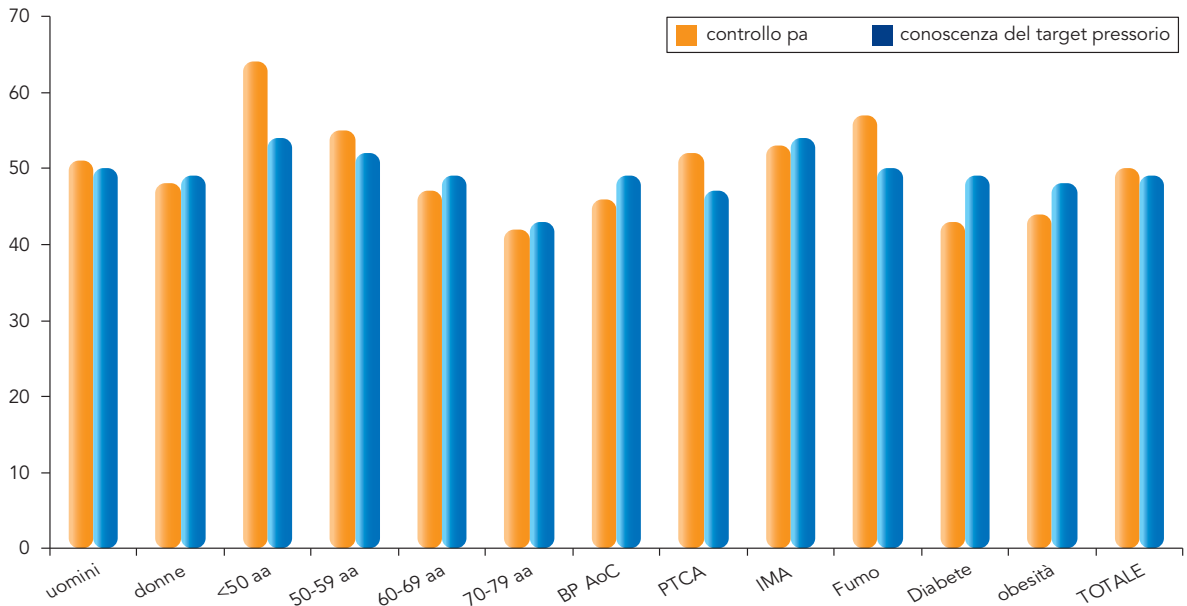
Nei pazienti con malattia coronarica il rischio di un nuovo evento coronarico è aumentato in presenza di elevati valori pressori. Il trattamento con betabloccanti, ACE-inibitori ed antagonisti del recettore AT1 della angiotensina II si è associato ad una significativa riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da malattia coronarica ed in particolare in coloro che avevano già avuto un infarto acuto del miocardio; questi effetti favorevoli possono dipendere dall'azione cardioprotettiva specifica delle varie classi di farmaci utilizzati, ma in parte possono essere associati alla modesta riduzione della pressione arteriosa ottenuta. La riduzione della pressione arteriosa determina una riduzione dello stress parietale del ventricolo sinistro e del lavoro cardiaco, e diminuisce il consumo di ossigeno; inoltre in presenza di valori pressori più bassi la progressione del danno vascolare aterosclerotico è più lenta. E' tuttavia necessario considerare che una riduzione marcata dei valori pressori soprattutto della diastolica, anche transitoria, può associar-

si ad una diminuzione della perfusione coronarica, esponendo il paziente al rischio di ischemia miocardica.

Le linee guida statunitensi ed europee pubblicate nel 2007 (1,2) suggerivano che nei pazienti ad elevato e molto elevato rischio cardiovascolare, quali coloro che hanno già avuto un infarto acuto del miocardio, fosse raccomandabile raggiungere un obiettivo pressorio inferiore a 130/80 mmHg, più ambizioso rispetto al paziente iperteso non complicato. In realtà questa raccomandazione non sembra trovare fondamento sui risultati dei più recenti studi clinici; alcune analisi degli studi ONTARGET ed INVEST, pur con i noti limiti della analisi post-hoc, hanno sollevato la eventualità che il raggiungimento di valori pressori particolarmente bassi (> 120/75 mmHg) potesse associarsi ad un aumento piuttosto che ad una riduzione del rischio di ricorrenza di eventi coronarici (3). Per tale motivo, nei pazienti con malattia coronarica, sembra attualmente ragionevole ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica in un range compreso tra 130 e 139 mmHg e di evitare riduzione della pressione diastolica inferiori a 75 mmHg. Nonostante la dimostrazione che il trattamento antiipertensivo è efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare anche in prevenzione secondaria, e la disponibilità di numerosi ed efficaci farmaci antiipertensivi, una percentuale elevata di pazienti ha valori pressori ben controllati dalla terapia, anche nel nostro Paese (4). Lo studio EUROASPIRE III ha esaminato in 22 regioni europee più di 7000 pazienti ricoverati per malattia coronarica ed ha analizzato per un perio-

Nei pazienti con malattia coronarica il rischio di un nuovo evento coronarico è aumentato in presenza di elevati valori pressori.

Controllo pressorio e conoscenza dei valori pressori nei partecipanti allo studio EUROASPIRE III



BPAoC = Bypass aortocoronarico; PTCA = angioplastica; IMA infarto acuto del miocardio

Ref. 5

Figura 1

do medio di 15 mesi dopo la ospedalizzazione il grado di controllo della pressione arteriosa, i fattori ad esso associati e il grado di consapevolezza dell'obiettivo pressorio da raggiungere. I risultati dello studio hanno evidenziato che solo nel 50 % dei pazienti era raggiunto un controllo pressorio adeguato e che solo il 49 % dei pazienti conosceva il valore "ideale" di pressione arteriosa; la percentuale era minore soprattutto nei pazienti obesi, diabetici e con dislipidemia, mentre era maggiore in coloro che avevano ricevuto una educazione sanitaria relativamente ai benefici derivanti dalla riduzione del peso corporeo, dalla dieta e dalla attività fisica (5) (Fig. 1).

Tra le cause dell'insufficiente controllo della pressione arteriosa, riveste un ruolo particolarmente importante la scarsa o assoluta mancanza di aderenza al trattamento, che comprende, oltre alla regolare assunzione dei farmaci, anche

un'ampia serie di cambiamenti di comportamento e di stile di vita (es. la dieta, l'attività fisica, il controllo dello stress) particolarmente rilevanti nei pazienti ipertesi con associati altri fattori di rischio o già con malattia coronarica.

A tutto oggi, è stata dedicata molta attenzione alla attuazione di tutte le misure previste durante la fase acuta dell'evento coronarico, mentre rimangono ancora insufficienti gli interventi che possano garantire la adeguata prosecuzione delle strategie terapeutiche quando il paziente rientra a domicilio e viene seguito ambulatorialmente.

Alcuni fattori legati alla conoscenza degli appropriati stili di vita ed alla autonomia individuale influenzano profondamente la compliance al trattamento farmacologico ed alle modificazioni dello stile di vita (5).

L'automisurazione del peso corporeo, della pressione arteriosa e della glicemia può rappresentare un elemento utile

E' tuttavia necessario considerare che una riduzione marcata dei valori pressori soprattutto della diastolica, anche transitoria, può associarsi ad una diminuzione della perfusione coronarica, esponendo il paziente al rischio di ischemia miocardica.

Nei pazienti con malattia coronarica, sembra attualmente ragionevole ridurre i valori di pressione arteriosa sistolica in un range compreso tra 130 e 139 mmHg e di evitare riduzione della pressione diastolica inferiore a 75 mmHg.

Vantaggi e limiti della automisurazione domiciliare della pressione arteriosa

Vantaggi	Svantaggi
Disponibilità di numerosi valori di PA e FC nell'arco delle 24 ore, di numerosi giorni e settimane	Non disponibilità di valori notturni
Valutazione della efficacia di un trattamento in diversi momenti della giornata	Possibile inaffidabilità dei valori riportati solo dal paziente
Assenza di reazione d'allarme	Eccesso nell'utilizzo della automisurazione, nei soggetti più ansiosi
Buona riproducibilità	Possibili errori di misurazione
Significato prognostico	
Basso costo	Possibile utilizzo di apparecchiature non accurate
Gradimento da parte del paziente	Necessità di istruire il paziente ad una corretta automisurazione
Possibile strumento educativo	
Miglioramento della compliance alla terapia	Modificazione dello schema terapeutico da parte del paziente in modo autonomo rispetto al medico curante
Miglioramento del controllo pressorio	Mancanza di livelli di normalità e di livelli raggiungibili durante il trattamento, soprattutto in pazienti ad alto rischio CV
Possibilità di teletrasmissione e telecontrollo dei dati	Non rimborsabilità da parte delle compagnie di assicurazione e del sistema sanitario nazionale in molti paesi

modificato da Parati et al, rif 9

Tabella 1

nel migliorare la consapevolezza e quindi la compliance del paziente. Durante una visita ambulatoriale il medico dispone di una informazione limitata sul grado di controllo pressorio del paziente, e non riesce ad identificare con precisione i pazienti che non raggiungono un ottimale controllo pressorio o che all'opposto, sono trattati in eccesso.

Una recente meta-analisi di 37 studi randomizzati controllati ha paragonato l'effetto del trattamento antiipertensivo sui valori pressori misurati in ambulatorio o nelle 24 ore in un ampio numero di pazienti (n = 9446) che venivano randomizzati alla automisurazione domiciliare o no. I risultati hanno

Una recente meta-analisi di 37 studi randomizzati controllati ha paragonato l'effetto del trattamento antiipertensivo sui valori pressori misurati in ambulatorio o nelle 24 ore in un ampio numero di pazienti che venivano randomizzati alla automisurazione domiciliare o no. I risultati hanno dimostrato che nei pazienti che eseguivano l'automisurazione domiciliare i valori pressori erano inferiori.

Il vantaggio dell'automisurazione domiciliare è particolarmente evidente negli studi in cui i valori di pressione arteriosa misurati a domicilio sono stati trasmessi al medico tramite un servizio di telemedicina, a supporto dell'uso combinato dell'automisurazione con telemonitoraggio.

dimostrato che nei pazienti che eseguivano l'automisurazione domiciliare i valori pressori erano inferiori (PA sistolica circa 2,7 mmHg e PA diastolica circa 1.7 mmHg) così come era migliore il controllo pressorio, sebbene tali differenze non abbiano raggiunto la significatività statistica (6). Il migliore successo del trattamento si associava anche a maggiore riduzione del numero di farmaci utilizzati e ad una più frequente modificazione del regime terapeutico se i valori pressori non erano controllati. I vantaggi ottenuti quindi sono il raggiungimento di una maggiore compliance e la riduzione del rischio di un trattamento eccessivo, come di una inerzia terapeutica. La metanalisi di Agarwal et al (6) ha dimostrato che il vantaggio è osservato sia nei pazienti giovani ed anziani, ma soprattutto nei pazienti in trattamento dialitico, in cui il controllo pressorio può rappresentare particolari difficoltà. Non sono attualmente disponibili dati relativi all'utilizzo dell'automisurazione domiciliare nei pazienti a rischio CV molto elevato, quali coloro che hanno già avuto un infarto acuto del miocardio.

Inoltre il vantaggio dell'automisurazione domiciliare è particolarmente evidente negli studi in cui i valori di pressione arteriosa misurati a domicilio sono stati trasmessi al medico tramite un servizio di telemedicina, a supporto dell'uso combinato dell'automisurazione con telemonitoraggio.

In un recente studio è stata valutata l'efficacia del telemonitoraggio della automisurazione domiciliare della pressio-

La American Heart Association ha sviluppato una applicazione Web per comunicazione interattiva, dal nome Heart360, che si basa su una piattaforma di registrazione elettronica di dati relativi alla salute, disegnata per facilitare la comunicazione tra i pazienti, i medici e gli infermieri, e per promuovere il coinvolgimento del paziente nella gestione della sua malattia

ne arteriosa mediante tre tipi di intervento: (1) controllo dello stile di vita somministrato da personale infermieristico (2) controllo della terapia medica somministrato da personale infermieristico e medico (3) la combinazione dei primi due. I risultati dello studio hanno dimostrato che tutti i tipi di intervento sono utili e si associano ad un miglioramento del controllo pressorio a 12 e 18 mesi, ma non più a lungo termine; i pazienti con un peggiore controllo pressorio in condizioni basali sono coloro che hanno tratto maggiore beneficio dall'intervento (7).

Studi recenti hanno proposto l'uso della telemedicina per favorire lo scambio di informazioni e la comunicazione tra medici di medicina generale e specialisti, oltre che per la trasmissione di dati relativi a parametri dei pazienti, con l'obiettivo di migliorare le cure mediche ambulatoriali.

Più recentemente sono nati numerosi strumenti che utilizzano internet o applicazioni WEB e che consentono una migliore comunicazione tra paziente e medico, sebbene non sia ancora stabilito con precisione quale sia il vantaggio offerto dalle comunicazioni tramite applicazioni Web che prevedano programmi educazionali e gestione del trattamento medico.

L'American Heart Association ha sviluppato una applicazione Web per comunicazione interattiva, dal nome Heart360, che si basa su una piattaforma di registrazione elettronica di dati relativi alla salute (Microsoft's HealthVault), disegnata per facilitare la comunicazione tra i pazienti, i medici e gli infermieri, e per promuovere il coinvolgimento del paziente nella gestione della sua malattia. Sfruttando tale applicazione è stato proposto uno studio controllato e randomizzato, dall'acronimo SPRITE (Secondary Prevention Risk Interventions via Telemedicine and Tailored Patient Education) allo scopo di paragonare l'efficacia sul controllo pressorio di due forme di intervento per la riduzione del rischio cardiovascolare proprio in pazienti con un pregresso infarto del miocardio; entrambi i gruppi di pazienti partecipanti riceveranno un supporto personalizzato educazionale e di gestione medica che verranno in un caso forniti da personale infermieristico per via telefonica e nell'altro tramite un programma Web interattivo dedicato, e verranno paragonati al lo schema di gestione abituale (8).

E' possibile che questo studio riesca a meglio identificare l'utilità della automisurazione pressoria ma anche il target dei valori pressori domiciliari in questo gruppo particolare di pazienti ad alto rischio. Infatti sono attualmente considerati elevati valori di pressione arteriosa sistolica e/o diastolica superiori a 135 e/o 85mmHg. Infatti, non sono stati ancora definiti i livelli di pressione domiciliare "normale" o "ottimale" (9). Inoltre, sebbene si ritenga che nei pazienti ad alto rischio, quali ad esempio i diabetici o nefropatici, potrebbe essere opportuno raggiungere dei valori di pressione arteriosa domiciliare più bassi rispetto al paziente iperteso non complicato, non sono stati definiti dei valori soglia nei pazienti ad alto rischio, che corrispondano a quelli clinici suggeriti dalle più recenti linee guida.

Bibliografia

- Rosendorff C, Black HR, Cannon CP, Gersh BJ, Gore J, Izzo JL Jr, Kaplan NM, O'Connor CM, O'Gara PT, Oparil S; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention. Treatment of hypertension in the prevention and management of ischemic heart disease: a scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research and the Councils on Clinical Cardiology and Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2007;115:2761-88.
- Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens* 2007;25:2184.
- Zanchetti A, Grassi G, Mancia G When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens*. 2009; 27: 923-34.
- 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;25:1491-1498.
- Prugger C, Keil U, Wellmann J, de Bacquer D, de Backer G, Ambrosio GB, Reiner Z, Gaita D, Wood D, Kotseva K, Heidrich J. EUROASPIRE III Study Group. Blood pressure control and knowledge of target blood pressure in coronary patients across Europe: results from the EUROASPIRE III survey. *J Hypertens*. 2011; 29:1641-8.
- Agarwal R, Bills JE, Hecht TJW, Light RP. Role of home blood pressure monitoring in overcoming therapeutic inertia and improving hypertension control: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2011;57: 29-38.
- Bosworth H, Power B, Olsen M, McCant F, Grubber J, Smith V, Gentry P, Rose C, Van Houtven C, Wang V, Goldstein M, Oddone M. Home blood pressure management and improved blood pressure control. Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2011;171:1173-1180.
- Shah B, Adam M, Peterson E, Powers B, Oddone E, Royal R, McCant F, Grambow S, Lindquist J, Bosworth B. Secondary prevention risk interventions via telemedicine and tailored patient education (SPRITE) A randomized trial to improve postmyocardial infarction management *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:235-242.
- Parati G, Stergiou GS, Asmar R, Bilo G, de Leeuw P, Imai Y, Kario K, Lurbe E, Manolis A, Mengden T, O'Brien E, Ohkubo T, Padfield P, Palatini P, Pickering TG, Redon J, Revere M, Ruilope LM, Shennan A, Staessen JA, Tisler A, Waeber B, Zanchetti A, Mancia G; ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension practice guidelines for home blood pressure monitoring. *J Hum Hypertens*. 2010 Dec;24(12):779-85.

Il ruolo dei beta-bloccanti nelle donne in postmenopausa

Barbara Caimi, Diana Solari

ASP IMMES e PAT Pio Albergo Trivulzio, Dipartimento Toraco Polmonare e Cardiocircolatorio Università degli Studi di Milano

I beta-bloccanti usati nelle donne ipertese in postmenopausa hanno molteplici effetti benefici: riducono le vampate e la tachicardia ad esse correlata, riducono la FC di base, sono ben tollerati ed efficaci, e dovrebbero essere sempre considerati di prima scelta, assieme ad ACE inibitori e sartani, per il trattamento delle donne ad alto rischio CV

Con il termine menopausa si definisce l'ultima mestruazione. L'interruzione del flusso mestruale equivale alla perdita dell'attività riproduttiva, causata dall'esaurimento del patrimonio di follicoli ovarici, e con esso di gran parte dell'attività ormonale dell'ovaio, ovvero della produzione ciclica di estrogeni e progesterone (1). Tale modificazione è responsabile dei disturbi del periodo menopausale e degli effetti sull'organismo, in particolare sul sistema cardiovascolare.

Gli eventi biologici che dettano la menopausa si verificano attorno ai 50 anni (tra i 46 e i 53); pertanto la donna vive attualmente più di un terzo della sua vita nel periodo postmenopausale, e oltre un terzo delle donne viventi ha superato la menopausa (1). La crescente aspettativa di vita conduce quindi ad un progressivo aumento delle patologie strettamente correlate al deficit ormonale, quali le malattie cardiovascolari (fino a non molti anni fa considerate quasi rare e ad oggi rappresentanti la principale causa di morte per il sesso femminile) e l'osteoporosi.

L'attività degli ormoni sessuali femminili nel corso dell'attività riproduttiva attenua in maniera attiva l'influenza dei fattori "classici" di rischio CV e ritarda la comparsa delle patologie come IPA, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco sino a dopo la menopausa. Infatti, la malattia aterosclerotica nelle donne ha inizio circa 10-15 anni più tardi

Gli eventi biologici che dettano la menopausa si verificano attorno ai 50 anni (tra i 46 e i 53); pertanto la donna vive attualmente più di un terzo della sua vita nel periodo postmenopausale, e oltre un terzo delle donne viventi ha superato la menopausa

rispetto agli uomini ma si sviluppa più rapidamente. Le donne fertili con meno di 50 anni manifestano raramente malattie CV, risultando protette rispetto ai coetanei maschi, mentre dalla VII decade in poi la loro incidenza risulta uguale nei due sessi, con una crescita di incidenza di 4 volte nella decade che segue la menopausa fisiologica (studio di Framingham) (2).

Con la menopausa si producono una costellazione di modificazioni dell'organismo che ricalcano da vicino quelle che definiscono la sindrome metabolica. Si assiste infatti ad un aumento progressivo del peso corporeo, con una redistribuzione del grasso corporeo in senso centripeto: da una localizzazione periferica ad una centrale (addominale) (3) che si associa ad un maggior rilascio di FFA da parte del tessuto adiposo che, accumulandosi a livello di fegato e muscolo, predispongono alla comparsa di dislipidemia e di insulino-resistenza. Si sviluppa inoltre un profilo lipidico più aterogenico, con aumento di CT, LDL (specie piccole e dense), trigliceridi e LpA, e riduzione di HDL (4).

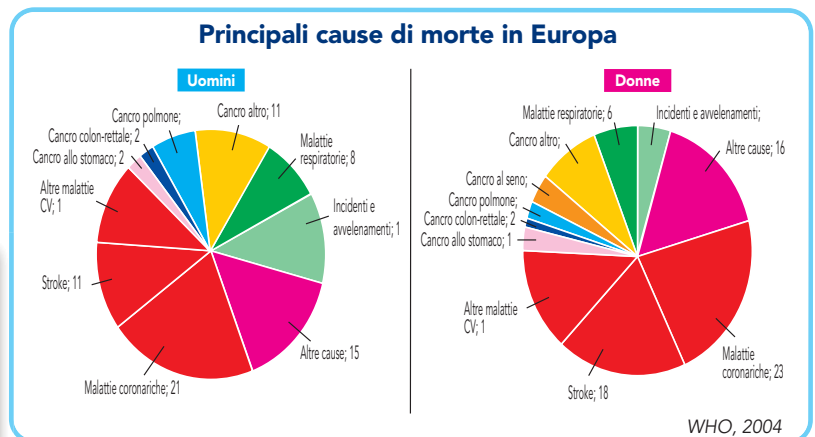


Figura 1

La carenza estrogenica e le susseguenti modificazioni del grasso corporeo e dell'attivazione simpatica producono inoltre una riduzione della tolleranza glucidica, sia per una ridotta sensibilità periferica all'insulina che per una diminuita secrezione pancreaticata. Mentre si è assistito ad una progressiva riduzione di mortalità nel maschio diabetico, il trend per la donna è in aumento, e queste risultano essere sotto-trattate.

I valori pressori aumentano, sia direttamente, per la perdita dell'effetto di vasodilatazione indotto dagli estrogeni, sia indirettamente, per causa dell'obesità viscerale e dell'iperattivazione adrenergica e del sistema RAA (1). L'ipertensione arteriosa è presente nell'85% delle donne sopra ai 75 anni, la sua prevalenza è maggiore nelle donne rispetto agli uomini, e le prime risultano meno efficacemente trattate rispetto ai secondi.

La rapida insorgenza dei suddetti fattori di rischio promuovono la formazione della placca aterosclerotica, che nella donna è caratterizzata da una maggiore proliferazione cellulare rispetto allo sviluppo di tessuto fibroso denso. Inoltre la carenza estrogenica aumenta il potenziale trombotico attraverso la disfunzione endoteliale (con squilibrio tra stimoli vasocostrittivi e vasodilatativi) e gli effetti sulla cascata coagulativa, sul sistema fibrinolitico e sull'aggregazione piastrinica, nonché tramite l'aumento dello stress ossidativo e dei markers dell'infiammazione (1). La cardiopatia ischemica nella donna si manifesta 10-15 anni più tardi rispetto all'uomo, esordisce più frequentemente con il quadro dell'angina pectoris (specialmente l'angina a coronarie normali, o sindrome X, con un rapporto uomini/donne fino a 1:4) e meno con l'IM rispetto all'uomo e ha una prognosi più favorevole (1). Tuttavia, vi è una più alta proporzione di IM misconosciuti o silenziosi, di primo IM fatale e di complicanze post-IM, specie per la presenza di età più avanzata e di comorbidità. Ricordiamo inoltre che il dolore toracico nella donna è più frequentemente atipico, e quindi più difficilmente riconducibile ad una causa ischemica.

I beta-bloccanti hanno un noto ruolo cardioprotettivo che risulta ugualmente efficace nei due sessi, con una riduzione di mortalità del 21%, di morte cardiaca improvvisa del 30% e di reinfarto del 25% (5). Tuttavia, le donne risultano essere insuffi-

La malattia aterosclerotica nelle donne ha inizio circa 10-15 anni più tardi rispetto agli uomini ma si sviluppa più rapidamente.

I valori pressori aumentano, sia direttamente, per la perdita dell'effetto di vasodilatazione indotto dagli estrogeni, sia indirettamente, per causa dell'obesità viscerale e dell'iperattivazione adrenergica e del sistema RAA.

PAS e PAD media per età e genere

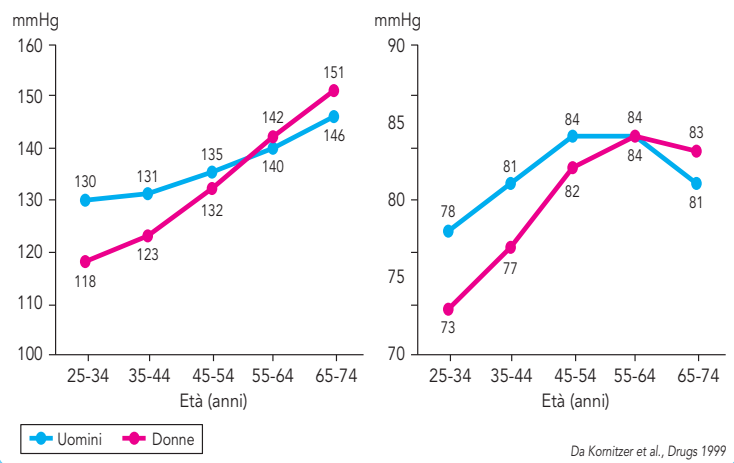


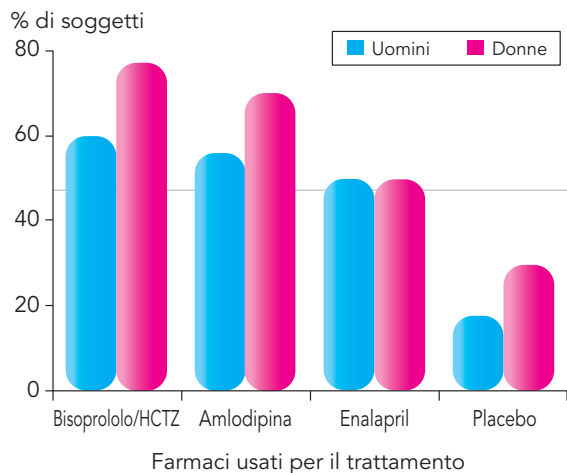
Figura 2

cientemente trattate, e i beta-bloccanti sono prescritti meno alle donne che agli uomini, sebbene l'iperattività simpatica sia caratteristica del sesso femminile, specie dopo la menopausa. Anche per quanto riguarda la terapia dell'ipertensione arteriosa, si stima che il 34% delle donne italiane ipertese non siano adeguatamente trattate, sebbene sia noto che esse abbiano una probabilità 4 volte maggiore di sviluppare una malattia CV rispetto a donne con PA normale. I beta-bloccanti usati nelle donne ipertese in postmenopausa hanno molteplici effetti benefici: riducono le vampate e la tachicardia ad esse correlata, riducono la FC di base, sono ben tollerati ed efficaci, e dovrebbero essere sempre considerati di prima scelta, assieme ad ACE inibitori e sartani, per il trattamento delle donne ad alto rischio CV. Per quanto riguarda le donne ipertese in postmenopausa, senza storia di malattie CV, è stato dimostrato che la terapia di associazione beta-bloccante più diuretico è associata a un minore rischio di mortalità per malattie CV rispetto all'associazione calcio-antagonista più diuretico (7).

Numerosi studi clinici, come il CIBIS II, il COPERNICUS e il MERITH-HF, hanno ormai notoriamente documentato la capacità dei beta-bloccanti di ridurre in modo consistente la mortalità per tutte le cause, compresa la morte cardiaca improvvisa, in pazienti affetti da scompenso cardiaco (8). Pertanto bisoprololo, carvedilolo, metoprololo e nebivololo risultano indicati in tutti i pazienti con FEVS ≤ 40%, con sintomatologia da lieve a

La cardiopatia ischemica nella donna si manifesta 10-15 anni più tardi rispetto all'uomo, esordisce più frequentemente con il quadro dell'angina pectoris e meno con l'IM rispetto all'uomo e ha una prognosi più favorevole.

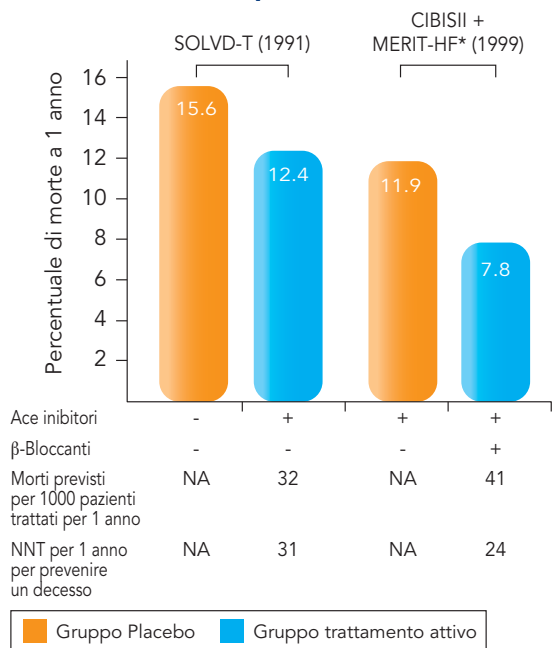
Differenze di genere nella risposta alla terapia antipertensiva



Da Papademetriou V. Am Soc Hypertens 1997

Figura 3

Trials sull'uso dei beta-bloccanti nello scompenso cardiaco



Da J J V McMurray, Heart 1999;82:IV14-IV22

Figura 4

I beta-bloccanti usati nelle donne ipertese in postmenopausa hanno molteplici effetti benefici: riducono le vampate e la tachicardia ad esse correlata, riducono la FC di base, sono ben tollerati ed efficaci, e dovrebbero essere sempre considerati di prima scelta, assieme ad ACE inibitori e sartani, per il trattamento delle donne ad alto rischio CV.

severa, clinicamente stabili, in associazione ad ACE inibitori e/o sartani (9). In particolare il bisoprololo è quello dotato di maggiore cardioselettività, ha una doppia via di eliminazione e una cinetica lineare che non richiede aggiustamenti di dose in base all'età, alla funzionalità renale o epatica, ha un'alta tollerabilità e si usa in monosomministrazione giornaliera; è pertanto un farmaco sicuro che può essere utilizzato anche nella popolazione anziana e con co-patologie. Tuttavia, nelle ultime linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico è sottolineato che "i pazienti di sesso femminile e gli anziani non sono stati adeguatamente rappresentati negli studi clinici" e che "c'è l'esigenza di valutare ulteriormente le opzioni terapeutiche in queste due popolazioni" (9).

Infine, negli ultimi anni si è prestata molta attenzione sull'azione dei beta-bloccanti sul rimodellamento osseo, dal momento che studi su animali suggeriscono che il sistema nervoso simpatico stimoli la formazione ossea e inibisca il suo riassorbimento mediante un'azione combinata su osteoblasti e osteoclasti. Tuttavia i risultati sull'uomo sono molto controversi e i dati a disposizione ancora inconsistenti, e pertanto non vi è ancora un'adeguata evidenza che possa supportare l'utilizzo dei suddetti farmaci per la cura o la prevenzione dell'osteoporosi e delle fratture ad essa correlate.

Bibliografia

1. Mercurio G. et al., Le malattie cardiovascolari nella donna. Monografie di cardiologia, SIC 2007.
2. American Heart Association, Heart and stroke statistical update. AHA 2001.
3. Zamboni M. et al., Body fat distribution in pre- e post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their inter-relationship. Int J Obes Relat Metab Disord 1992; 16:495-504.
4. Li Z. et al., Effects of gender and menopausal status on plasma lipoprotein sub-species and particle sizes. J Lipid Res 1996; 37:1886-96.
5. Krumholz HM et al., National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after AMI. National Cooperative Cardiovascular Project. JAMA 1998; 280:623-9.
6. Zanchetti A. et al, Progetto "SIMONA": Study on the Prevalence of Hypertension in Menopause in the Italian Population.
7. Wassertheil-Smoller S. et al, Association between cardiovascular outcomes and antihypertensive drug treatment in older women. JAMA 2004; 292:n.23.
8. The CIBIS II Scientific Committee, The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. Lancet 1999; Jan 2; 353(9146):9-13.
9. CPG ESC, Linee guida ESC per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico. G Ita Cardiol 2009; 10(3):141-198
10. Bonnet N. et al, Protective effect of beta-blockers in postmenopausal women: influence on fractures, bone density, micro and macroarchitecture. Bone 2007; 40:1209-1216.
11. Reid IR, Effects of beta-blockers on fracture risk. J Musc Neur Int 2008; 8(2):105-110.

L'analgesia nella patologia reumatica dell'anziano: ruolo dei FANS COX-1

Desirée Addesi, Antonella Pesare, Giuseppe Bencardino, Antonio Cimellaro, Nadia Grillo, Francesco Perticone
Cattedra di Medicina Interna, Università Magna Græcia di Catanzaro

I FANS sono la classe di farmaci più autoprescritta soprattutto dagli anziani convinti, peraltro, della loro innocuità

È noto che il continuo aumento dell'aspettativa di vita comporta anche il costante aumento dell'incidenza delle malattie croniche, tra cui troviamo le patologie osteoarticolari a carattere degenerativo come, e soprattutto, l'osteoartrosi. Ovviamente, non essendo possibile intervenire efficacemente sui processi degenerativi, i pazienti affetti da tale patologia sono costretti ad assumere, in forma più o meno continuativa, farmaci in grado di lenire la sintomatologia dolorosa. Dai dati della Medicina generale emerge che oltre il 70% dei soggetti ultrasessantenni soffre di alterazioni cronic-degenerative dell'apparato osteoarticolare che condiziona l'uso crescente di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). L'uso di questi farmaci è finalizzato alla riduzione del dolore, della rigidità articolare ed al miglioramento della funzionalità fisica. Dato che la prevalenza dell'osteoartrosi s'incrementa con l'età e la popolazione anziana è in costante aumento, l'uso dei FANS è destinato inevitabilmente ad aumentare. Poiché gli anziani sono i maggiori consumatori di farmaci è inevitabile che anche l'incidenza di reazioni avverse e di effetti indesiderati aumenta con il progredire dell'età. L'ampia indicazione all'uso di FANS comporta che questa categoria di farmaci rientri tra i preparati farmaceutici di maggior consumo nel mondo. A ciò contribuisce anche il diffuso concetto di maneggevolezza e facilità d'impiego dei FANS che talvolta induce i pazienti all'autoprescrizione e, in alcuni casi, anche all'abuso con conseguenze spesso rischiose,

soprattutto in età geriatrica. Al contrario, è ampiamente noto che l'impiego dei farmaci negli anziani richiede specifica attenzione in considerazione di una serie di modificazioni fisiologiche correlate con l'età, per le frequenti comorbidità associate e per l'aumentata suscettibilità a reazioni avverse ai farmaci. In ultimo, si segnala che anche il deficit cognitivo, spesso presente, contribuisce ad aumentare il rischio di reazioni avverse o di non ottenere l'aderenza al trattamento farmacologico specifico.

Segnatamente ai FANS, è utile ricordare che essi, interferendo con la via della ciclo-ossigenasi (COX), espletano effetti antipiretici, analgesici ed anti-infiammatori. Va sottolineato che le vie nelle quali sono coinvolte le due isoforme della COX sono distinte l'una dall'altra, espletando effetti biologici diversi (Figura 1). In particolare, la COX1 è in grado di promuovere l'aggregazione piastrinica, la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, tutti fenomeni implicati nella patogenesi della malattia aterosclerotica. Al contrario, la COX-2 svolge effetti completamente opposti, inibendo l'aggrega-

Dai dati della Medicina generale emerge che oltre il 70% dei soggetti ultrasessantenni soffre di alterazioni cronic-degenerative dell'apparato osteoarticolare che condiziona l'uso crescente di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS). L'uso di questi farmaci.

La Bilancia Prostaciclina/Trombossano a Livello Vascolare

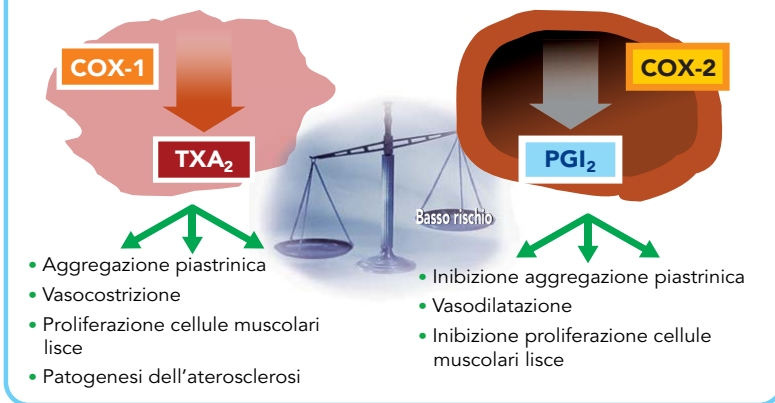


Figura 1

zione piastrinica e la proliferazione cellulare, e partecipando a meccanismi capaci di promuovere la vasodilatazione. Inoltre, la COX-1 è implicata nella sintesi di alcune prostaglandine deputate alla protezione della mucosa gastrointestinale la cui lesività rappresenta uno dei punti critici della terapia a lungo termine con FANS.

Vi sono FANS non selettivi (chetoprofene, ibuprofene, naprossene, indometacina, diclofenac) che inibiscono contemporaneamente COX-1 e COX-2, e FANS selettivi (celecoxib, rofecoxib, etoricoxib) che inibiscono specificamente la COX-2. Ovviamente, essendo diversi i meccanismi e le sedi d'azione, le complicanze gastrointestinali sono molto più frequenti con l'impiego dei FANS non selettivi, venendo meno l'effetto gastroprotettivo delle prostaglandine specifiche; di contro, l'uso dei FANS selettivi può essere associato a scompenso cardiaco, accidenti cerebrovascolari, infarto del miocardio ed altre localizzazioni aterosclerotiche, ipoglicemia. Né va ignorato l'impatto negativo dei FANS, da attribuire all'impairment della produzione delle prostaglandine, su altri organi o apparati come quello renale o respiratorio. Tali effetti negativi sono particolarmente evidenti soprattutto nei soggetti anziani nei quali è fisiologicamente presente un declino della funzione

renale e, molto spesso, coesiste una patologia respiratoria cronica. Segnatamente alla funzione renale, è doveroso ricordare che eventuali crisi ipertensive o lo scarso controllo pressorio in pazienti ipertesi in trattamento farmacologico è, molto spesso, attribuibile all'autosomministrazione di FANS.

Poiché i FANS sono la seconda classe di farmaci assunti da pazienti anziani, particolare interesse riveste la modalità di assunzione dei FANS; è emerso, infatti, che solamente il 45% degli anziani in terapia con FANS assume il farmaco in modalità cronica, cioè in maniera continuativa per un periodo prolungato di oltre un mese. Per converso, 1/5 circa dei soggetti assume i FANS in maniera acuta, cioè con assunzione continuativa per un periodo di tempo compreso tra una settimana ed un mese, mentre 1/3 circa dei soggetti assume il farmaco in maniera occasionale, cioè non continuativa, limitatamente a qualche giorno e, comunque, non oltre una settimana (Figura 2).

Nel recente passato, particolare attenzione è stata riservata all'aumento del rischio cardiovascolare associato alla somministrazione dei coxib. Infatti, una serie

Modalità di assunzione dei FANS da parte dei soggetti afferenti presso l'Ambulatorio del MMG

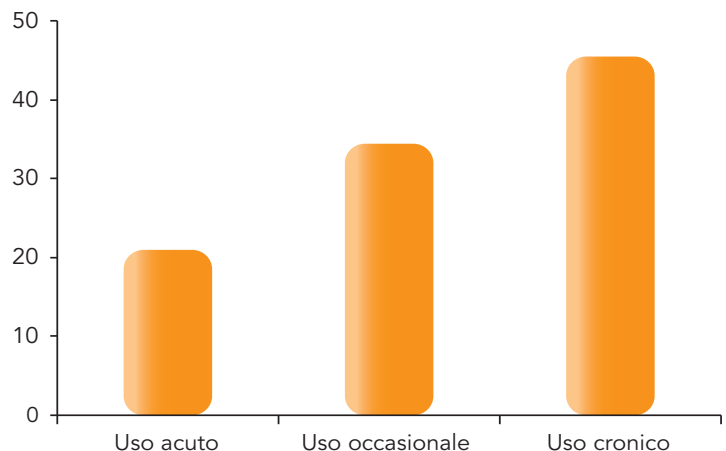


Figura 2

Poiché gli anziani sono i maggiori consumatori di farmaci è inevitabile che anche l'incidenza di reazioni avverse e di effetti indesiderati aumenta con il progredire dell'età.

La COX1 è in grado di promuovere l'aggregazione piastrinica, la vasocostrizione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, tutti fenomeni implicati nella patogenesi della malattia aterosclerotica, al contrario, la COX-2 svolge effetti completamente opposti.

di segnalazioni della letteratura, peraltro non univoche, riportavano un aumento degli eventi cardiovascolari nei pazienti in trattamento con inibitori della COX-2. In particolare, tali evidenze venivano supportate dal fatto che l'inibizione della COX-1 da parte dei FANS non selettivi riduce l'adesione e l'aggregazione piastrinica, espletando un effetto cardioprotettivo simile a quanto osservato con piccole dosi di aspirina. Al contrario, gli inibitori della COX-2, non interferendo sulla sintesi del trombossano-2 e dell'aggregazione piastrinica, venivano accreditati di un particolare profilo pro-aterogeno. Ciò in quanto, con la somministrazione dei coxib si era, altresì, osservato un modesto aumento dei valori pressori cui si imputava la diversa incidenza di eventi cardiovascolari. A suffragare tale ipotesi, vi erano i risultati di alcuni studi caso-controllo che non avevano documentato alcun effetto cardiovascolare sfavorevole con i FANS non selettivi, mentre altri piccoli studi avevano dimostrato una significativa protezione cardiovascolare da parte del naprossene. Tuttavia, tali risultati si sono dimostrati contrastanti con i risultati riportati dall'Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention (ADAPT) Trial che è stato interrotto precocemente per un eccesso di eventi cardiovascolari nel braccio in cui era impiegato il naprossene.

Qualche tempo addietro, proprio per fare chiarezza su questo specifico aspetto i dati di una importante meta-analisi ha dimostrato che l'incidenza degli eventi cardiovascolari non è significativamente differente tra i pazienti trattati con i FANS non selettivi ed i coxib. Per quanto attiene i soggetti in età geriatrica è, comunque, opportuno ribadire il concetto che il rischio di eventi avversi,

Per quanto attiene i soggetti in età geriatrica è, comunque, opportuno ribadire il concetto che il rischio di eventi avversi, sia gastrointestinali che cardiovascolari, aumenta significativamente quando gli inibitori sia di COX-1 che di COX-2 sono utilizzati in associazione con altri farmaci, evenienza molto frequente negli anziani.

sia gastrointestinali che cardiovascolari, aumenta significativamente quando gli inibitori sia di COX-1 che di COX-2 sono utilizzati in associazione con altri farmaci, evenienza molto frequente negli anziani. Infine, va ricordato che la presenza di fattori di rischio o di una patologia cardiovascolare impone una certa cautela nell'impiego dei FANS selettivi e non selettivi, soprattutto nella popolazione anziana.

In conclusione, si può affermare che i FANS: a) rappresentano una classe di farmaci utile nel controllo della sintomatologia infiammatoria e dolorosa determinata dalle alterazioni croniche osteo-articolari; b) sono la classe di farmaci più autoprescritta soprattutto dagli anziani convinti, peraltro, della loro innocuità; c) non presentano un diverso profilo di rischio cardiovascolare; d) vanno sempre utilizzati con cautela nella popolazione anziana, soprattutto se già coesiste una patologia cardiovascolare o fattori di rischio come l'ipertensione arteriosa ed il diabete; e) vanno somministrati, per quanto attiene dosaggio e durata d'impiego, dopo attenta valutazione anche funzione renale.

Bibliografia

- Shelley R. Salpeter, Peter Gregor, Thomas M. Ormiston, Richard Whitlock Parminder Raina, Lehana Thabane, Eric J. Topol. Meta-Analysis: Cardiovascular events associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 2006; 119:552-559.
- Todd A. Lee, Brian Bartle, Kevin B. Weiss. Impact of NSAIDs on mortality and the effect of preexisting coronary artery disease in US veterans. *Am J Med* 2007; 120:98.e9-e.16.
- Patricia A. Howard, Patrice Delafontaine. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:519-25.
- William B. White, Christine R. West, Jeffrey S. Borer, Philip B. Gorelick, Lisa Lavange, Sharon X. Pan, Ethan Weiner, Kenneth M. Verburg. Risk of cardiovascular events in patients receiving Celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Cardiol* 2007;99:91-98.
- Patricia McGettigan, David Henry. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006;296:1633-44.

Aliskiren nella patologia diabetica

Enrico Agabiti Rosei, M. Salvetti
Clinica Medica, Università di Brescia

La disponibilità di nuovi farmaci in grado di ridurre l'attività del SRAA sembra essere assai opportuna perché i risultati dei grandi studi controllati nei pazienti diabetici hanno dimostrato certamente una significativa riduzione del rischio cardiovascolare e renale grazie all'impiego di ACEI e ARB, ma anche una consistente quota di rischio residuo, che potrebbe teoricamente essere ridotto con la somministrazione di Aliskiren

E' ormai accettato che l'attivazione del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (SRAA) ha un ruolo fondamentale nello sviluppo e nella progressione di numerose malattie cardiovascolari, comprese le complicanze macrovascolari e microvascolari del diabete mellito. Da alcuni decenni il SRAA è diventato quindi un bersaglio terapeutico di grande interesse e numerosi trial clinici controllati hanno dimostrato la notevole efficacia del blocco di questo sistema, attraverso farmaci come gli ACE inibitori (ACEI), i bloccanti dei recettori per l'angiotensina II (ARB) e anche gli antagonisti dell'aldosterone (AA), che sono risultati in grado di ridurre significativamente l'incidenza di eventi coronarici, cerebrovascolari e renali, in prevenzione primaria e secondaria. Recentemente, in aggiunta all'impiego di ACEI, ARB, AA, grande interesse ha destato la disponibilità di una nuova classe di farmaci capaci di ridurre l'attività del SRAA, gli inibitori diretti della renina (DRI). Il primo, e finora unico, componente di questa nuova classe, l'Aliskiren, è stato introdotto nella pratica clinica dal 2007, e da allora si è dimostrato assai efficace e ben tollerato nel trattamento della ipertensione arteriosa e di alcune sue complicanze.

Aliskiren interferisce con l'attività enzimatica della renina bloccando il sito catalitico della molecola, da cui deriva la mancata formazione di angiotensina I dall'angioten-

sinogeno. Si verifica pertanto un blocco del SRAA fin dal primo passaggio di attivazione ("up stream"), con conseguente marcata riduzione dei livelli circolanti di tutti i componenti del sistema (angiotensina I, angiotensina II, PRA) (Fig. 1); un'altra importante conseguenza dell'azione di Aliskiren è rappresentata dalla riduzione, per un meccanismo di down-regulation, dei recettori della prorenina, che ora vengono considerati assai importanti nello sviluppo di complicanze cardiovascolari e renali, soprattutto della nefropatia diabetica.

Le malattie cardiovascolari sono più frequenti nei pazienti affetti da diabete mellito sia di tipo 1 che di

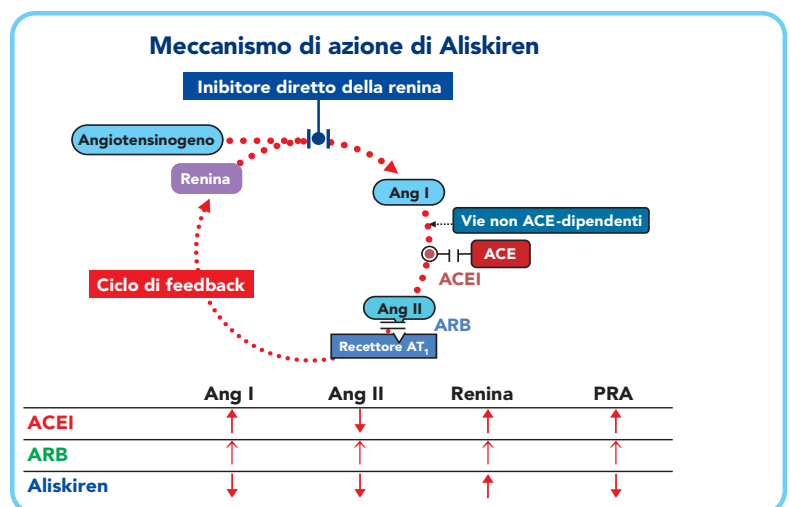


Figura 1

**Effetto di Aliskiren sulla pressione arteriosa
e sull'escrezione urinaria di albumina nello studio AVOID**

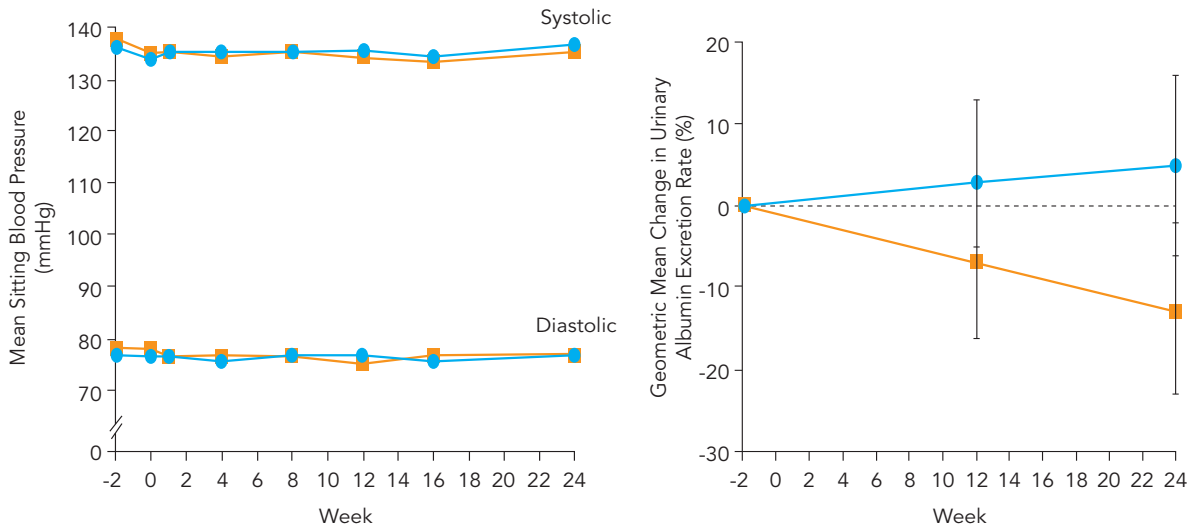


Figura 2

tipo 2. Secondo il Framingham Heart Study, nel diabete il rischio di complicanze cardiovascolari (scompenso cardiaco, cardiopatia, ischemia, arteriopatia periferica, ictus e morte improvvisa) è aumentato da una a cinque volte e L'American Heart Association ha definito il diabete come una condizione di "rischio equivalente alla presenza di cardiopatia ischemica accertata". Inoltre, la compromissione renale nel diabete è assai frequente: essa inizia con la comparsa di iperfiltrazione glomerulare e poi di microalbuminuria, e successivamente, se non trattata adeguatamente, può progredire fino alla insufficienza renale terminale. In effetti, il diabete costituisce oggi la prima causa di insufficienza renale terminale. Queste complicazioni sono più frequenti e gravi in presenza di altri fattori di rischio come dislipidemia, obesità, fumo di sigaretta e, in particolare, ipertensione arteriosa. L'ipertensione è assai più frequente nei pazienti diabetici che nella popolazione generale e colpisce il 10-30% dei pazienti

ti con diabete di tipo 1 e il 60-80% dei pazienti con diabete di tipo 2.

La disponibilità di nuovi farmaci in grado di ridurre l'attività del SRAA sembra essere assai opportuna perché i risultati dei grandi studi controllati nei pazienti diabetici hanno dimostrato certamente una significativa riduzione del rischio cardiovascolare e renale grazie all'impiego di ACEI e ARB, ma anche una consistente quota di rischio residuo, che potrebbe teoricamente essere ridotto con la somministrazione di Aliskiren.

Gli ACEI e gli ARB sono considerati farmaci di prima scelta per ridurre la proteinuria nella nefropatia diabetica, poiché è stata dimostrata la loro capacità di protezione renale in termini di minore progressione alla fase terminale e alla dialisi di circa il 20-30 % rispetto alla terapia antiipertensiva di confronto. La possibilità che Aliskiren possa fornire una più completa protezione renale in confronto a quella ottenibile con un ARB

Aliskiren interferisce con l'attività enzimatica della renina bloccando il sito catalitico della molecola, da cui deriva la mancata formazione di angiotensina I dall'angiotensinogeno.

Una conseguenza dell'azione di Aliskiren è rappresentata dalla riduzione, per un meccanismo di down-regulation, dei recettori della prorenina, che ora vengono considerati assai importanti nello sviluppo di complicanze cardiovascolari e renali.

I risultati dei grandi studi controllati nei pazienti diabetici hanno dimostrato una significativa riduzione del rischio cardiovascolare e renale grazie all'impiego di ACEI e ARB, ma anche una consistente quota di rischio residuo, che potrebbe teoricamente essere ridotto con la somministrazione di Aliskiren.

Una analisi post hoc dello studio AVOID ha confermato che l'efficacia di Aliskiren nel ridurre la proteinuria può osservarsi in tutti gli stadi della nefropatia, e il beneficio della aggiunta di Aliskiren è risultato indipendente dai valori pressori basali.

Risultati preliminari dello studio AVOID suggeriscono che l'aggiunta di Aliskiren alla terapia convenzionale in pazienti con un recente infarto miocardico possa avere effetti particolarmente favorevoli nel sottogruppo con diabete mellito, nei quali è stata osservata una tendenza ad una riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro al termine del follow up.

è stata valutata nello studio AVOID. In questo studio 805 pazienti affetti da ipertensione e nefropatia diabetica sono stati inizialmente trattati con Losartan, 100mg/die per 12-14 settimane, anche associato ad altri farmaci antiipertensivi, in modo da ottenere valori di pressione arteriosa sotto 130/80 mmHg. Dopo questo periodo di "run-in" 599 pazienti sono stati randomizzati ad un trattamento con Aliskiren fino a 300 mg, o con placebo in aggiunta a Losartan. Dopo 6 mesi di trattamento è stata osservata una maggiore riduzione della proteinuria di almeno il 20%, nei pazienti trattati con Aliskiren, rispetto a quelli trattati con placebo. Inoltre, nei pazienti trattati con Aliskiren è risultata nettamente più frequente una riduzione della albuminuria superiore al 50% rispetto ai valori basali (24.7% rispetto a 12.5%). Durante lo studio, i valori pressori sono risultati sostanzialmente simili nei due gruppi trattati, e quindi, ma anche dopo aggiustamento statistico per i valori di pressione arteriosa durante trattamento, la maggiore efficacia di Aliskiren è rimasta assai significativa (Fig. 2).

zato, in doppio cieco e crossover, in cui l'effetto antiproteinurico di Aliskiren è stato analogo a quello dell'ARB Irbesartan, mentre la combinazione dei due farmaci ha consentito una ulteriore riduzione della proteinuria. Una analisi post hoc dello studio AVOID ha confermato che l'efficacia di Aliskiren nel ridurre la proteinuria può osservarsi in tutti gli stadi della nefropatia (riduzione del 19% nello stadio 3, del 22% nello stadio 2 e del 18% nello stadio 1), e il beneficio della aggiunta di Aliskiren è risultato indipendente dai valori pressori basali.

Inoltre, nei pazienti con nefropatia diabetica allo stadio 3 Aliskiren ha determinato una minore progressio-

È stata osservata una minore riduzione del filtrato glomerulare nei pazienti sottoposti a trattamento con Aliskiren (2.4 vs 3.8 ml/min/per 1.73 m²) rispetto a quelli in placebo, ma la differenza non ha raggiunto una significativa statistica, forse a causa del breve periodo di osservazione e della scarsa numerosità dei pazienti. Il numero di eventi avversi è risultato simile nei 2 gruppi (66.8% con Aliskiren e 67.1% con il placebo), la percentuale di pazienti con creatininemia > 2mg/dL è stata significativamente maggiore nel gruppo placebo, mentre l'incidenza di iperpotassiemia è stata superiore con Aliskiren, ma non in modo significativo (Fig. 3).

Questi dati confermano ed estendono i risultati di un precedente studio randomiz-

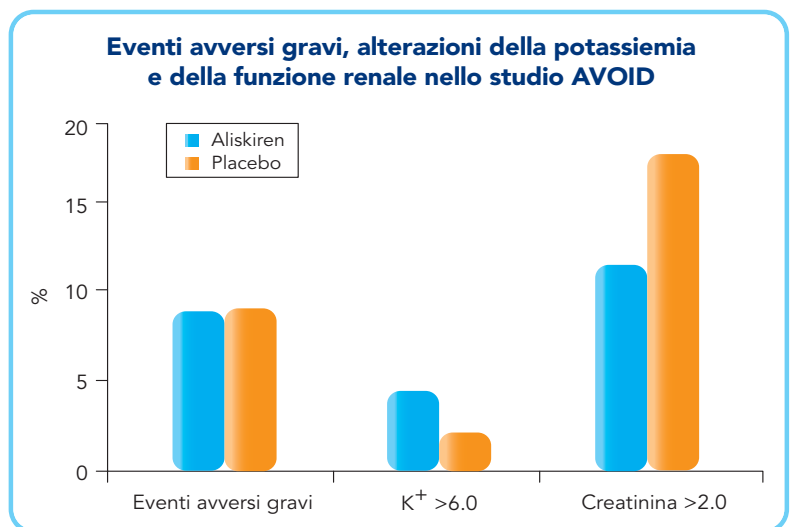


Figura 3

**Disegno dello studio ALTITUDE
(Aliskiren Trial In Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Disease Endpoints)**

Pazienti:	Diabetici tipo 2 ad elevato rischio CV e renale
Obiettivo primario:	determinare se aliskiren, in aggiunta al trattamento convenzionale, è in grado di rallentare la comparsa dell'endpoint cardio-renale: - Morte CV, rianimazione da arresto cardiaco, IMA non fatale, stroke non fatale, ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, ESRD e raddoppio della creatinina sierica
Numero di pazienti:	~8,600
Durata:	~4 anni (guidato dagli eventi); Q4 2007-Q2 2012

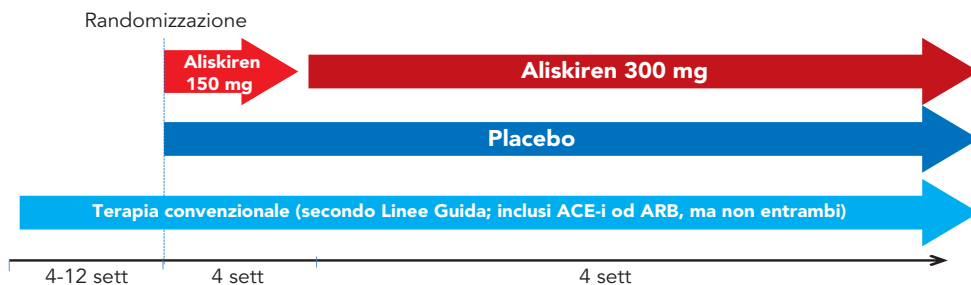


Figura 4

ne del danno renale (creatininemia >2 mg/dl nel 13.6% dei casi con Aliskiren e nel 29.2 % dei casi nel gruppo placebo). Aliskiren sembra in grado di esercitare effetti favorevoli nei pazienti diabetici, anche nel post infarto. Risultati preliminari dello studio AVOID (Aliskiren Study in Post-MI Patients to Reduce Remodeling), presentati al congresso dell'American Heart Association nel novembre 2010 suggeriscono che l'aggiunta di Aliskiren alla terapia convenzionale in pazienti con un recente infarto miocardico possa avere effetti particolarmente favorevoli nel sottogruppo con diabete mellito, nei quali è stata osservata una tendenza ad una riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro al termine del follow up, indicativa di un meno dannoso rimodellamento.

In conclusione, considerando la notevole efficacia antiipertensiva, l'eccellente tollerabilità e lo specifico meccanismo d'azione di Aliskiren, è possibile prospettare che questo farmaco rappresenti veramente una ulteriore possibilità terapeutica per ridurre in misura maggiore la progressione della nefropatia diabetica, in particolare, e il rischio cardiovascolare residuo, in generale. L'efficacia di Aliskiren nella riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici è attualmente valutata nell'ambito del grande studio ALTITUDE (Fig. 4), che verrà completato nel prossimo anno 2012.

Bibliografia

1. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22.
2. Bloomgarden ZT. Diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Care*. 2011 Mar;34(3):e24-30.
3. Chen G, McAlister FA, Walker RL, Hemmelgarn BR, Campbell NRC. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension*. 2011;57: 891-897.
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure dependent and independent effects of agents that inhibit the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2007; 25:951–958.
5. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney Int* 2006; 69: 1503–1506.
6. Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* 2007; 67 (12): 1767-92.
7. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, et al. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008 Jan 1; 148 (1): 30-48.
8. Parving HH, Persson F, Lewis JB, et al. Aliskiren combined with Losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 Jun 5; 358 (23): 2433-46.
9. Persson F, Rossing P, Reinhard H, et al. Renal effects of Aliskiren compared with and in combination with Irbesartan in patients with type 2 diabetes, hypertension, and albuminuria. *Diabetes Care* 2009 Oct; 32 (10): 1873-9.
10. Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, et al. Impact of baseline renal function on the efficacy and safety of Aliskiren added to Losartan in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Diabetes Care* 2010 Nov; 33 (11): 2304-9.

