



PATIENT AND CARDIOVASCULAR RISK

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno X - N. 3, 2018

ISSN 2039-8360

PRESSIONE ARTERIOSA NOTTURNA: UN NUOVO
PARAMETRO DA MONITORARE A DOMICILIO

MEDICINA CLINICA ED OPINIONE
PUBBLICA: IL RUOLO DEL MONDO DI MEZZO

I BETA BLOCCANTI NEL PAZIENTE CON BPCO E
SCOMPENSO CARDIACO: ANGELI O DEMONI?

A

C

E

D

B

NUTRACEUTICI AD AZIONE IPOCOLESTEROLEMIZZANTE O
ANTIPERTENSIVA: QUALE LA PERCEZIONE FRA MEDICI
DI MEDICINA GENERALE E SPECIALISTI?

IDENTIFICAZIONE DI PAZIENTI AD ALTO RISCHIO
CARDIOVASCOLARE CANDIDATI AD UN TRATTAMENTO CON
INIBITORI DI PCSK9 NEL SETTING
DI UN CENTRO LIPIDOLOGICO UNIVERSITARIO (STUDIO AVATAR)



Medicina clinica ed opinione pubblica: Il ruolo del mondo di mezzo <i>Claudio Borghi</i>	4
Identificazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare candidati ad un trattamento con inibitori di PCSK9 nel setting di un centro lipidologico universitario (Studio AVATAR) <i>Arrigo F.G. Cicero per l'AVATAR Study Group</i>	6
Pressione arteriosa notturna: un nuovo parametro da monitorare a domicilio <i>Agostino Viridis</i>	13
Nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante o antipertensiva: quale la percezione fra medici di medicina generale e specialisti? <i>Arrigo F.G. Cicero</i>	17
I beta bloccanti nel paziente con BPCO e scompenso cardiaco: angeli o demoni? <i>Giovambattista Desideri, Pierachille Santus</i>	21

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Segreteria di redazione

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

Impaginazione

SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

Stampa

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

Tiratura

10.500 copie

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2018 SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

Medicina clinica ed opinione pubblica: Il ruolo del mondo di mezzo

Claudio Borghi

Cattedra di Medicina Interna - Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare Università di Bologna

Secondo quanto percepiamo dalla analisi del comportamento della nostra società, il ruolo del reale si va progressivamente riducendo a favore di un immaginario riproduttivo della realtà che spesso trova nei media e nei professionisti di tali mezzi di comunicazione degli improvvisati esperti di medicina. Le malattie cardiovascolari e quelle metaboliche, unitamente al vasto mondo delle malattie neoplastiche, sono le tematiche più popolari e quelle nei confronti delle quali l'esercito di esperti improvvisati si cimenta con maggiore pervicacia ben sapendo che in quell'ambito stanno racchiusi la maggior parte degli interessi delle persone per la propria salute. Le informazioni che ne derivano sono nella maggior parte dei casi solo parzialmente rispondenti alla verità, spesso eccessivamente catastrofiche o benevole e finalizzate al sensazionalismo senza alcun razionale scientifico che ne supporti la reale consistenza. Da ciò conseguono comportamenti alimentari spesso incongrui, assunzione di sostanze con presunti effetti preventivi o terapeutici che magari hanno invece una ragguardevole capacità di interazione farmacologica con molecole attive, esclusioni dalla propria dieta di presunti nemici del nostro organismo o eccesso di introduzione dei cosiddetti "integratori" considerando che una vita normale non necessita di essere integrata di nulla e che il concetto di integrazione implica quello di carenza che deve essere dimostrata prima di prendere in esame ogni comportamento suppletivo. Inoltre, non deve essere sottovalutata la possibilità che i messaggi spesso veicolati in modo confuso ed inframezzando superficiali informazioni meccanicistiche con pragmatici consigli di intervento, non siano correttamente compresi dai destinatari che sono in grado di elaborare le informazioni in modo personale derivandone una sorta di codice di comportamento che nulla a che vedere con la volontà del propugnatore e con le sue intenzioni di proteggere da occulti e improbabili nemici (Figura 1). Ora, il problema di questo

modo di mezzo della medicina da rotocalco, non è tanto il fatto che si dia voce ad incompetenti e mestieranti delle chiacchiere, ma il fatto di principio che la medicina possa essere oggetto delle ingerenze da parte di chiunque. La professione medica richiede una competenza tecnica derivata dagli studi ed anche dalla integrazione degli stessi con la competenza ed esperienza clinica. La sola applicazione di informazioni teoriche non rappresenta infatti un surrogato sufficiente per potere trasferire al prossimo il proprio punto di vista. L'aspetto però più interessante è però comprendere come mai tale atteggiamento valga soprattutto per la medicina e non si applichi ad altri settori importanti della vita di relazione come la giurisprudenza e la economia. Per queste discipline esiste un dibattito di fondo sui principi, che sarebbe assai lecito anche per la medicina, ma non esistono decaloghi alternativi alla professione ufficiale declinati nel mondo dei media come alternativa alla interpretazione ufficiale. Nessuno celebra processi fai da te alla televisione se non nelle poche trasmissioni basate sull'accettazione reciproca dell'istituto dell'arbitrato, come



Figura 1

pure nessuno compila in diretta la dichiarazione dei redditi personale contestando le soluzioni proposte dai commercialisti. Per la medicina tutto questo avviene con frequenza quotidiana, su molteplici reti televisive generando talora percorsi di contatto consulenziale ai quali ci si può rivolgere per ottenere consigli proposti come risolutivi e spesso alternativi a quelli raccomandati dalla vecchia e documentata medicina tradizionale. La ricaduta diretta è una maggiore difficoltà del rapporto medico-paziente per la tendenza di alcuni pazienti ad interporre tra sé ed il professionista a cui si rivolgono le informazioni contestabili che vengono dal mondo di mezzo al quale i media spesso conferiscono la dignità di scienza senza che sia possibile identificare un *Cursus Honorum* che giustifichi la adeguatezza dei consigli. In termini pratici da ciò ne deriva una sorta di sfiducia nei confronti del medico reo di proporre soluzioni sostenute più dalla corporativa volontà di difendere se stesso che dal reale desiderio di risolvere il problema del paziente. Ne deriva una riduzione della aderenza al trattamento soprattutto farmacologico, la cui adeguatezza si basa in gran parte sulla fiducia nei principi che lo ispirano e nella convinzione che la sua adozione sia necessaria ed indifferibile per risolvere un problema di ordine clinico e sanitario. La riduzione della aderenza terapeutica o la sostituzione di principi attivi efficaci con soluzioni non verificate, determina una minore efficacia delle soluzioni di trattamento proposte con conseguente minore vantaggio in termini soprattutto preventivi. Tutto ciò vale in particolare per tutte quelle condizioni asintomatiche (es. ipertensione arteriosa, diabete, dislipidemie, etc) le cui conseguenze si manifestano a distanza di anni rispetto alla loro comparsa e per le quali la ricaduta negativa della adozione di soluzioni immotivate o non sostenute da evidenze tende a comparire quando non è più possibile stabilire una correlazione tra la inadeguatezza dell'intervento ed il fallimento delle strategie di prevenzione. Il tutto con dei costi individuali non indifferenti perché molte delle soluzioni "eclettiche" proposte al di fuori della medicina tradizionale sono, in realtà, a carico totale del paziente che non avrà mai la certezza di un investimento sulla sua salute anche se crederà di avere adottato la soluzione più giusta in barba alla medicina tradizionale. In particolare, i costi sono proporzionali alla popolarità delle soluzioni alternative la cui presenza sui mezzi di comunicazione è, a sua volta, inversamente proporzionale alla sua efficacia reale. Prodotti ampiamente pubblicizzati e sostenuti sui canali di comunicazione laici di massa (internet, social network, etc.) hanno dimostrazioni di efficacia quasi sempre inconsistenti anche se in un numero estremamente elevato (Figura 2)

con un valore elevatissimo del rapporto volume di informazioni/ efficacia reale del prodotto tipico dei prodotti commerciali senza evidenza scientifica. La conseguenza di tutto ciò è la necessità di riappropriarsi degli aspetti divulgativi della medicina in maniera reale e sistematica, sfruttando il grande potere di convinzione e la capillarità dei media di ogni genere, ma per divulgare informazioni vere da parte di professionisti veri. Il mondo di mezzo esiste in ogni organizzazione societaria e rappresenta una entità ibrida che comprende chi non ce l'ha fatta ed imputa al complottismo del mondo il proprio insuccesso. Il sapere vero non ha bisogno di mistificare la realtà, ma di interpretarla per estrarre dalla stessa quelle evidenze di principio che rendono la professione medica unica, riproducibile e documentabile. Il resto è spettacolo e non dovrebbe occuparsi di vita vera.

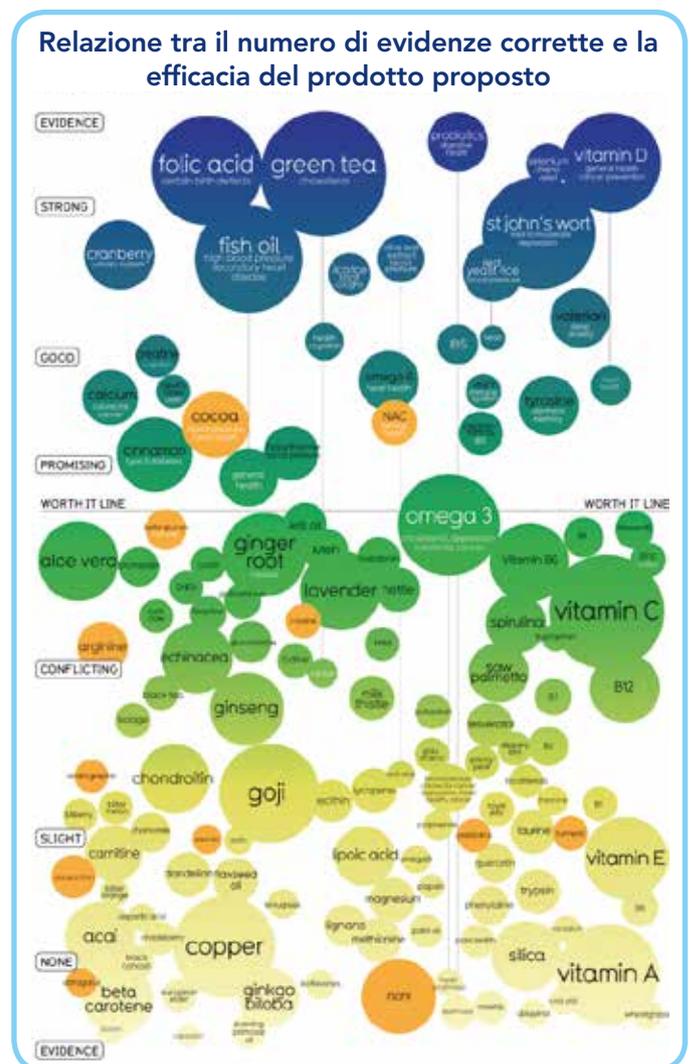


Figura 2

Identificazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare candidati ad un trattamento con inibitori di PCSK9 nel setting di un centro lipidologico universitario (*Studio AVATAR*)

Arrigo F.G. Cicero per l'AVATAR Study Group

Ambulatorio dislipidemie e aterosclerosi, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Gli inibitori della *proprotein convertase subtilisin/kexin type 9* (PCSK9) sono anticorpi monoclonali completamente umanizzati in grado di ridurre drasticamente la colesterolemia, anche in pazienti già trattati con statine ed ezetimibe, con un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza.

Introduzione

Gli inibitori della proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) sono anticorpi monoclonali completamente umanizzati in grado di ridurre drasticamente la colesterolemia, anche in pazienti già trattati con statine ed ezetimibe, con un ottimo profilo di tollerabilità e sicurezza (1,2).

Per ottimizzare il rapporto costo-efficacia derivato dal loro impiego AIFA ha delineato dei profili di indicazione specifica per la prescrizione di questi farmaci (evolocumab, alirocumab) (3,4).

Gli inibitori PCSK9 potranno quindi essere utilizzati in prevenzione primaria a carico del SSN nei seguenti scenari clinici:

- Pazienti di età > 12 anni e ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).
- Pazienti di età > 18 anni e ≤80 anni con ipercoleste-

rolemia familiare eterozigote (HeFH) - in cui siano state escluse cause secondarie di ipercolesterolemia - che presentano un Dutch Lipid Score >8 (Tabella 1) - in cui si sia dimostrata la presenza di livelli di C-LDL > 130 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi

- che abbiano assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe senza raggiungere il target, o che presentino una comprovata intolleranza alle statine (definita secondo quanto riportato in Tabella 2).

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in prevenzione secondaria nei seguenti scenari clinici:

- Pazienti di età > 12 anni e ≤80 anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).
- Pazienti di età > 18 anni e ≤80 anni con: A) ipercoleste-

Criteria diagnostici per la diagnosi clinica di Ipercolesterolemia Familiare eterozigote secondo il Dutch Lipid Score⁵

	Punti
Storia Familiare	
a. Parenti di primo grado con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1
b. Parenti di primo grado con colesterolo > 8 mmol/L (≥ 310 mg/dl) (o > 95° percentile del Paese)	1
c. Parenti di primo grado con xantoml tendinei e/o arco corneale	2
d. Bambini < 18 anni con colesterolo > 6 mmol/L (≥ 230 mg/dL) (o > 95° percentile del Paese)	2
Storia Clinica	
a. Soggetto con CHD prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	2
b. Soggetto con malattia vascolare cerebrale o periferica prematura (< 55 anni negli uomini; < 60 anni nelle donne)	1
Esame fisico	
a. Xantoma tendineo	6
b. Arco corneale in un soggetto con < 45 anni	4
Risultati biochimici (C-LDL)	
8,5 mmol/L (> 325 mg/dL)	8
6,5-8,4 mmol/L (251-325 mg/dL)	5
5,0-6,4 mmol/L (191-250 mg/dL)	3
4,0-4,9 mmol/L (155-190 mg/dL)	1
Analisi del DNA	
a. Mutazione causativa nota nei geni	8

Tabella 1

rolema familiare eterozigote (HeFH) o Ipercolesterolemia non familiare o dislipidemia mista - in cui si sia dimostrata la presenza di livelli di C-LDL > 100 mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi; B) che abbiano assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe senza raggiungere il target o che presentino una comprovata intolleranza alle statine (definita secondo quanto riportato in Tabella 2).

In questo contesto, l'obiettivo del nostro studio è valu-

tare quanti pazienti potenzialmente candidabili a terapia con inibitori di PCSK9 vengano spontaneamente inviati ad un centro specialistico autorizzato alla prescrizione descrivendone le caratteristiche principali.

Metodi

Per questo survey è stata strutturata una tabulazione di dati relativi ai pazienti afferenti per una prima visita all'Ambulatorio dislipidemie e aterosclerosi sito presso l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna fra luglio 2015 e luglio 2018.

Definizione di statino-intolleranza secondo criteri adottati da registro AIFA

Si definisce intollerante alle statine un paziente che soddisfa tutti i seguenti criteri:

- impossibilità a tollerare almeno 2 statine di cui una alla dose iniziale (rosuvastatina 5 mg/die, atorvastatina 10 mg/die, simvastatina 10 mg/die, lovastatina 20 mg/die, pravastatina 40 mg/die, fluvastatina 40 mg/die) ed una seconda statina ad una qualsiasi dose;
- associazione con uno o più eventi avversi correlati all'uso di statine confermati e non tollerabili, oppure associazione con significative alterazioni dei biomarker (CPK > 10 volte ULN, eseguito in assenza di sforzi muscolari);
- risoluzione o netto miglioramento della sintomatologia, normalizzazione o netta riduzione dei biomarker alla sospensione/riduzione della dose di statina;
- sintomatologia/innalzamento dei biomarker non attribuibile ad altre cause (interazioni farmacologiche o condizioni cliniche note che possono aumentare il rischio di intolleranza alle statine quali ad es. ipotiroidismo, patologie muscolari o importante aumento dell'attività fisica).

Tabella 2

I criteri di esclusione applicati sono stati i seguenti:

- Assenza di dislipidemia (invio non appropriato)
- Età < 18 e > 80 anni alla prima visita
- Ipolipoproteinemie primitive o secondarie
- Pazienti con insufficienza renale severa (eGFR <30 ml/min)
- Dislipidemia secondaria (iatrogena, da patologie endocrinologiche)

La diagnosi di ipertensione arteriosa è stata confermata sulla base dell'anamnesi, dal reperto di valori pressori ripetutamente elevati in ambulatorio, e sull'assunzione continuativa di farmaci antipertensivi.

La diagnosi di diabete è stata confermata dall'anamnesi, dal reperto di valori glicemici ripetutamente superiori ai limiti superiori di norma in esami laboratoristici consecutivi e sull'assunzione di farmaci antidiabetici orali e/o iniettivi. Il database è stato strutturato e codificato in Excell e trasportato in SPSS 21.0 per l'analisi statistica.

È stata quindi eseguita un'analisi descrittiva completa per variabili categoriche e continue. Le variabili categoriche sono state incrociate con tavole di contingenza e calcolo del coefficiente di rischio. Le variabili continue, tutte distribuite in modo non normale, sono state confrontate con statistiche inferenziali non parametriche. Per tutti i test è stata considerata una soglia di significatività dello 0,05.

Per questo studio sono state screenate le cartelle relative a 5866 soggetti dislipidemici afferenti per una prima visita all'Ambulatorio dislipidemie e aterosclerosi dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico S. Orsola - Malpighi di Bologna.

Risultati

Per questo studio sono state screenate le cartelle relative a 5866 soggetti dislipidemici (M: 2728 – 46,5%; F: 3138 – 53,5%). Il 15,4% dei soggetti fumava attivamente, mentre il 22,1% aveva fumato in passato ed interrotto l'abitudine tabagica da almeno 12 mesi. Il 22,1% dei pazienti dichiarava un evento cardiovascolare precoce in familiari di primo grado (< 55 anni negli uomini, <60 anni nelle donne). Il 61,1% dei pazienti risultava normoteso, mentre il 38,9% iperteso. Il 7,7% dei pazienti era affetto da diabete mellito. Il 10,1% dei soggetti si presentava in prevenzione secondaria per malattie cardiovascolari su base ischemica.

Le diagnosi di dislipidemia principalmente erano:

- Ipercolesterolemia poligenica (35%)
- Ipercolesterolemia Familiare eterozigote (da probabile a certa per Dutch Lipid Score >5) (19%)
- Ipertrigliceridemia primitiva (18%)

Associazione fra progressi eventi cardiovascolari e diagnosi di diabete in pazienti dislipidemici ed ipertesi

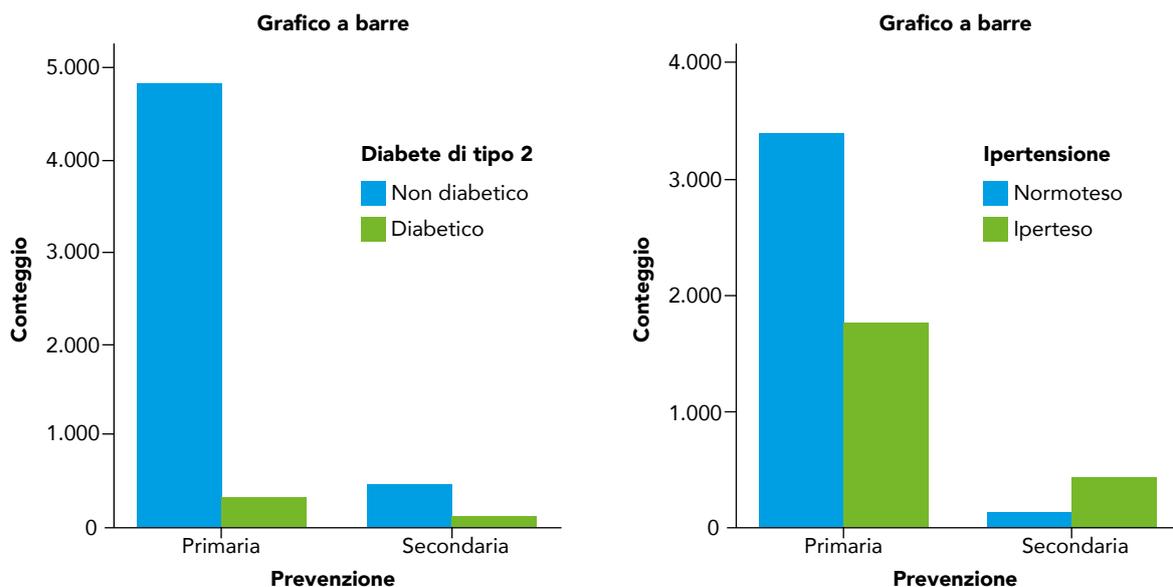


Figura 1

Incrociando i dati si evidenzia una netta associazione statisticamente significativa tra diabete di tipo 2 e pregressi e tra ipertensione arteriosa e pregressi eventi cardiovascolari.

- Iperlipoproteinemia Familiare Combinata/Dislipidemia mista di altro genere (39%)

- Iperlipoproteinemia (a) primitiva (32%)

La percentuale è superiore al 100% perché alcune forme si sovrappongono (specie iperlipoproteinemia (a) ad ipercolesterolemia o iperlipoproteinemie miste).

Incrociando i dati relativi a diabete di tipo 2 e pregressi eventi cardiovascolari si evidenzia una netta associazione statisticamente significativa fra le due condizioni (OR: 4,022; 95%CI 3,193 – 5,067) (Figura 1). Incrociando i dati relativi ad ipertensione arteriosa e pregressi eventi cardiovascolari si evidenzia ancora una volta una netta associazione statisticamente significativa fra le due condizioni (OR: 7,024; 95%CI 5,704 – 8,649) (Figura 1).

Il 67,1% dei pazienti con almeno 3 fattori di rischio maggiori erano ancora in prevenzione primaria, mentre il 32,9% era in prevenzione secondaria.

I livelli mediani di colesterolemia LDL, non-HDL e trigliceridemia nei pazienti in prevenzione primaria e secondaria sono riassunti in Figura 2.

I soggetti in prevenzione primaria presentavano alla prima visita LDL-C medio $153,6 \pm 47,8$ mg/dL, non HDL-C $185,8 \pm 63,9$ mg/dL e TG $195,6 \pm 253,2$ mg/dL. I pazienti

Valori mediani di colesterolo LDL, non HDL e trigliceridi in pazienti in prevenzione primaria e secondaria

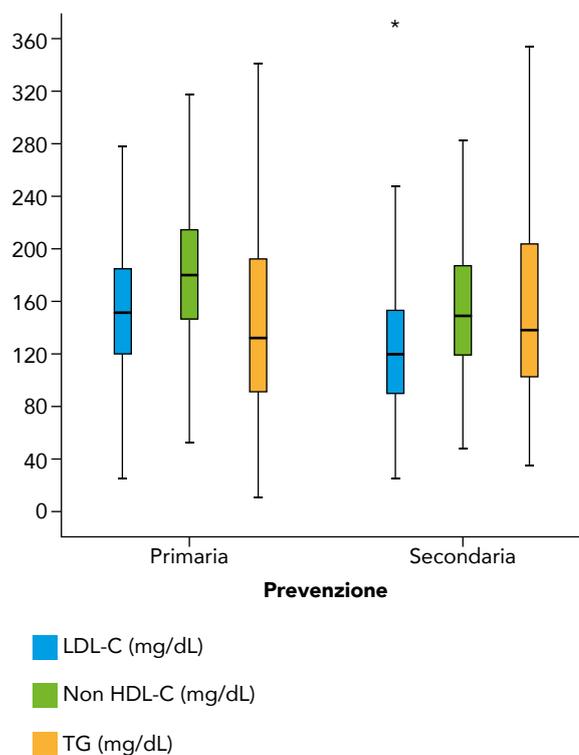


Figura 2

Distribuzione delle statine fra i pazienti in prevenzione primaria e secondaria

	Statina							Totale
	Nessuna	Prava	Fluva	Lova	Simva	Atorva	Rosuva	
Conteggio	3419	171	73	28	485	504	505	5185
% entro Prevenzione	65,9%	3,3%	1,4%	0,5%	9,4%	9,7%	9,7%	100,0%
Primaria								
% entro Statina	94,4%	88,6%	83,0%	100,0%	79,9%	80,5%	83,9%	89,9%
% del totale	59,3%	3,0%	1,3%	0,5%	8,4%	8,7%	8,8%	89,9%
Conteggio	203	22	15	0	122	122	97	581
% entro Prevenzione	34,9%	3,8%	2,6%	0,0%	21,0%	21,0%	16,7%	100,0%
Secondaria								
% entro Statina	5,6%	11,4%	17,0%	0,0%	20,1%	19,5%	16,1%	10,1%
% del totale	3,5%	0,4%	0,3%	0,0%	2,1%	2,1%	1,7%	10,1%

Tabella 3

in prevenzione secondaria presentavano invece LDL-C medio $125,8 \pm 47,4$ mg/dl, non HDL-C $158,7 \pm 52,1$ mg/dL e TG $199,2 \pm 152,6$ mg/dl. I valori di LDL-C e non HDL-C risultavano significativamente più elevati nel gruppo in prevenzione primaria rispetto a quello in prevenzione secondaria ($p < 0,05$), differenza non riscontrata per quanto riguarda la trigliceridemia.

La distribuzione delle statine fra i pazienti in prevenzione primaria e secondaria è riportata in tabella 3.

Ezetimibe risultava prescritto nel 5,2% dei pazienti in prevenzione primaria, e nel 18,4% dei pazienti in prevenzione secondaria. Fra gli altri farmaci assunti, i pazienti in prevenzione primaria erano trattati nel 10,5% dei casi con esteri etilici degli acidi grassi omega 3, nel 4,3 % con fibrati (fenofibrato), nello 0,4% con colestiramina. I pazienti in prevenzione secondaria erano invece trattati nel 26,7% dei casi con esteri etilici degli acidi grassi omega 3, nel 3,4 % con fibrati (fenofibrato), nello 0,2% con colestiramina. I soggetti statino-intolleranti in prevenzione primaria erano il 27,8%, essendo il 17,4% intollerante a più di

I primi casi trattati con inibitori di PCSK9 hanno riportato riduzioni medie di colesterolemia LDL ($-51,4 \pm 4,2\%$) raggiungendo in 5 casi valori di LDL-C < 40 mg/dl. Non è stato osservato nessun evento avverso nei soggetti trattati.

una statina. I soggetti statino-intolleranti in prevenzione secondaria erano il 38%, essendo il 20,3% intollerante a più di una statina. I livelli mediani di colesterolemia LDL, non-HDL e trigliceridemia nei pazienti statino-intolleranti in prevenzione primaria e secondaria sono riassunti in Figura 2. I soggetti in prevenzione primaria presentavano alla prima visita LDL-C medio $157,8 \pm 51,8$ mg/dl, non HDL-C $188,6 \pm 42,3$ mg/dl e TG $168,9 \pm 159,1$ mg/dL. I pazienti in prevenzione secondaria presentavano invece LDL-C medio $129,7 \pm 42,3$ mg/dl, non HDL-C $160,6 \pm 47,9$ mg/dL e TG $176,7 \pm 154,7$ mg/dl. I valori di LDL-C e non HDL-C risultavano significativamente più elevati nel gruppo in prevenzione primaria rispetto a quello in prevenzione secondaria ($p < 0,05$), differenza non riscontrata per quanto riguarda la trigliceridemia.

In questa fase del survey sono stati identificati 35 soggetti immediatamente trattabili con inibitori di PCSK9 sulla base dei dati disponibili (e dopo re-check dei dati ematochimici aggiornati, come richiesto da registri AIFA). Fra i pazienti diagnosticati come FH eterozigote con terapia ipolipemizzante non ottimale sono stati identificati ulteriori 18 casi potenzialmente trattabili con inibitori di PCSK9. Fra i pazienti ad alto rischio cardiovascolare (in prevenzione secondaria e/o diabetici) sono stati identificati altri 94 casi potenzialmente trattabili, ma con terapia ipolipemizzante basale lontana dall'ottimizzazione.

Fra i pazienti statino-intolleranti, sono stati identificati 42 casi potenzialmente trattabili con inibitori di PCSK9: tuttavia metà di questi non risultavano trattati con ezetimibe e nell'altra metà dei casi non era stato tentato un rechallenge dopo un singolo trattamento con statina. Tuttavia un terzo di questi soggetti è stato perso al follow-up per motivi non chiari (ipotizzabile presa in carico da altro specialista, in genere cardiologo o diabetologo). I primi casi trattati con inibitori di PCSK9 hanno riportato riduzioni medie di colesterolemia LDL ($-51,4 \pm 4,2\%$) raggiungendo in 5 casi valori di LDL-C < 40 mg/dl. Non è stato osservato nessun evento avverso nei soggetti trattati.

Valori mediani di colesterolo LDL, non HDL e trigliceridi in pazienti in prevenzione primaria e secondaria

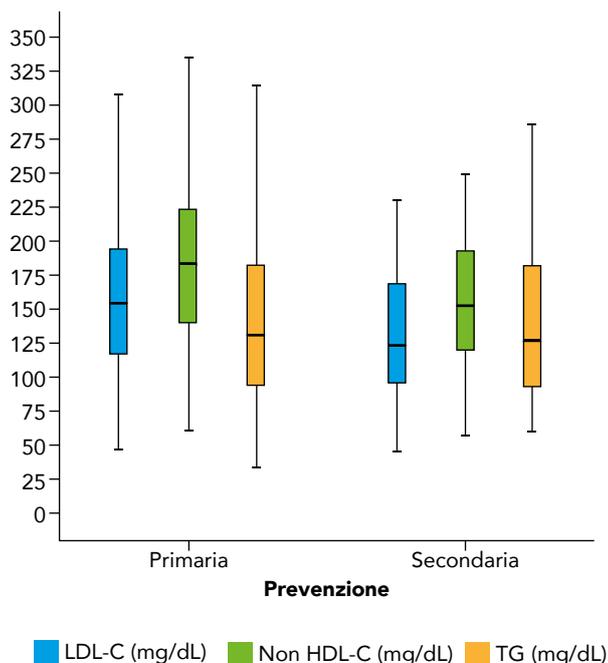


Figura 3

Gli annali dell'Associazione Medici Diabetologi italiani mostrano come il 38,7% dei pazienti affetti da diabete abbia una colesterolemia LDL>100 mg/dl con un 37,2% di soggetti non trattati con farmaci ipolipemizzanti.

Lo schema AIFA, che prevede una stabilizzazione della terapia ipolipemizzante massimale (o la massima tollerata) per almeno 6 mesi, introduce un forte rallentamento dell'ingresso dei pazienti alla cura. Parte di questo rallentamento sarebbe evitabile inviando ai centri specialistici pazienti già in trattamento massimale o pre-massimale.

Discussione

Gli inibitori di PCSK9 rappresentano una rivoluzione nella gestione di pazienti dislipidemici complessi ad alto rischio di malattia cardiovascolare (6). Per ottimizzare il rapporto costo-efficacia di questi presidi terapeutici è essenziale riuscire ad identificare i soggetti potenzialmente candidabili al trattamento per livello di rischio cardiovascolare e per trattamento ipolipemizzante convenzionale impostato (7). I dati derivanti dal progetto EUROASPIRE IV, condotto in 24 paesi europei, ha valutato lo standard di gestione della colesterolemia in 6648 pazienti dimessi con diagnosi di cardiopatia ischemica. Il 90,4% di questi pazienti veniva dimesso con la prescrizione di una statina (solo nel 37,6% dei casi la statina era ad alta efficacia), con discontinuazione nel 11,6% dei pazienti. Solo il 19,3% dei casi raggiungeva un LDL-C<100 mg/dl (8). Dati simili sono stati osservati in coorti più ampie raccolte anche su continenti extra-europei. Gli annali dell'Associazione Medici Diabetologi italiani mostrano come il 38,7% dei pazienti affetti da diabete abbia una colesterolemia LDL>100 mg/dl con un 37,2% di soggetti non trattati con farmaci ipolipemizzanti (10).

Questi dati sono da ritenersi drammatici, specie in funzione del basso costo attuale delle terapie ipocolesterolemizzanti di primo livello (statine ed ezetimibe), del livello di evidenza scientifica supportante la loro prescrizione, nonché delle raccomandazioni delle linee guida (11). Mancano tuttavia dati di audit sulla tipologia di pazienti afferenti a centri specializzati nella gestione delle dislipidemie. Nella nostra casistica, l'alta prevalenza di soggetti con almeno 3 fattori di rischio maggiori in prevenzione primaria lascia supporre una tendenza alla diagnosi precoce e quindi alla maggiore possibilità di intervenire per tempo sulla riduzione del rischio cardiovascolare.

La distanza dal target previsto dalle linee guida europee per i livelli di LDL-C (12) risulta essere molto importante sia in prevenzione primaria che secondaria. In particolare, per la prevenzione primaria la distanza media dal

target LDL risultava di quasi 38 mg/dl, mentre per la secondaria di circa 56 mg/dl. Peculiare è la distribuzione delle statine nei pazienti in prevenzione primaria e secondaria, ove la proporzione di statine più potenti non è chiaramente differente fra pazienti a minore o maggiore rischio, con una netta sottopresenza di atorvastatina e rosuvastatina nei pazienti in prevenzione secondaria.

La bassissima percentuale di ezetimibe sia in prevenzione primaria che secondaria, associata allo scarso utilizzo di statine di maggiore efficacia lascia aperti due scenari: da un lato la possibilità di poter portare a target LDL un ampio numero di pazienti ad alto rischio cardiovascolare senza dover ricorrere a terapia più innovative, dall'altro i ritardi che necessariamente si creeranno prima di poter portare il paziente a terapia massimale e quindi solo dopo 6 mesi di stabilizzazione ad eventuale terapia con inibitori di PCSK9. Sulla base dei dati ottenuti si potrebbe stimare che se i pazienti fuori target LDL-C identificati sul territorio venissero regolarmente inviati a centri specialistici con esami ematochimici completi e terapia stabilizzata con ezetimibe e massimo dosaggio di statina tollerabile, saremo in grado di avviare a prevenzione efficace un'importante quota di paziente attualmente non a target, prescrivendo in modo appropriato inibitori di PCSK9.

Sempre nella nostra casistica, l'alta incidenza di statino-intolleranza riportata può essere parzialmente spiegata da un bias di selezione legato al fatto che la difficoltà di gestione di pazienti statino-intolleranti rappresenta una delle principali cause di invio per consulenza a centri specialistici. Tuttavia è un dato rilevante, specie per quanto riguarda i pazienti in prevenzione secondaria, e soprattutto perché questi pazienti sono spesso non trattati con ezetimibe, farmaco con indicazione specifica per la gestione dei pazienti statino-intolleranti (13).

L'ottimo profilo di sicurezza e tollerabilità dimostrato sul breve termine nei pazienti da noi trattati con inibitori di PCSK9 ha confermato gli ottimi dati presenti in letteratura internazionale (14). Lo stesso vale per quanto ri-

guarda l'importante efficacia ipocolesterolemizzante (15). Lo schema AIFA, che prevede una stabilizzazione della terapia ipolipemizzante massimale (o la massima tollerata) per almeno 6 mesi, introduce un forte rallentamento dell'ingresso dei pazienti alla cura, specie quando per ragioni di safety si debba reintrodurre o aumentare potenza e dosi delle statine in modo lento e graduale. Parte di questo rallentamento sarebbe evitabile inviando ai centri specialistici pazienti già in atto con trattamento massimale o pre-massimale e, per i pazienti chiaramente intolleranti a più di una statina, almeno trattati stabilmente con ezetimibe.

Bibliografia

1. Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, Miedema MD, Khalili H, Ahmad Z, Abdullah S, Banerjee S, Brilakis ES. Effect of PCSK9 Inhibitors on Clinical Outcomes in Patients With Hypercholesterolemia: A Meta-Analysis of 35 Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2017 Dec 9;6(12). pii: e006910. doi: 10.1161/JAHA.117.006910.
2. Khan SU, Talluri S, Riaz H, Rahman H, Nasir F, Bin Riaz I, Sattur S, Ahmed H, Kaluski E, Krasuski R. A Bayesian network meta-analysis of PCSK9 inhibitors, statins and ezetimibe with or without statins for cardiovascular outcomes. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 May;25(8):844-853. doi: 10.1177/2047487318766612.
3. <http://www.aifa.gov.it/content/attivazione-del-registro-repatha-08022017> (Ultimo accesso, 13/08/2018)
4. <http://www.aifa.gov.it/content/attivazione-del-registro-praluent-07032017> (Ultimo accesso, 13/08/2018)
5. Haase A, Goldberg AC. Identification of people with heterozygous familial hypercholesterolemia. *Curr Opin Lipidol* 2012;23:282-9. doi:10.1097/MOL.0b013e3283556c33.
6. Cicero AFG, Bove M, Borghi C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of non-statin treatments for hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Jan;14(1):9-15. doi: 10.1080/17425255.2018.1416094.
7. Stam-Slob MC, van der Graaf Y, de Boer A, Greving JP, Visseren FLJ. Cost-effectiveness of PCSK9 inhibition in addition to standard lipid-lowering therapy in patients at high risk for vascular disease. *Int J Cardiol.* 2018 Feb 15;253:148-154. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.080.
8. Reiner Ž, De Backer G, Fras Z, Kotseva K, Tokgözoğlu L, Wood D, De Bacquer D; EUROASPIRE Investigators. Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries--Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis.* 2016 Mar;246:243-50. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.01.018.
9. Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, De Ferrari GM, Vyas A, Baxter CA, Bash LD, Ashton V, Horack M, Almahmeed W, Chiang FT, Poh KK, Brudi P, Ambegaonkar B. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. *Atherosclerosis.* 2017 Nov;266:158-166. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.08.013.
10. Associazione Medici Diabetologi (AMD). Le monografie degli annali AMD 2017. Focus su Full Data Circle. Idelson-Gnocchi Editore. 2018.
11. Graham IM, Catapano AL, Wong ND. Current guidelines on prevention with a focus on dyslipidemias. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017 Apr;7(Suppl 1):S4-S10. doi: 10.21037/cdt.2017.04.04.
12. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, Jennings CS, Landmesser U, Pedersen TR, Reiner Ž, Riccardi G, Taskinen MR, Tokgozoglul L, Verschuren WM, Vlachopoulos C, Wood DA, Zamorano JL. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016 Oct;253:281-344. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.08.018.
13. Fischer S, Julius U. Management of patients with statin intolerance. *Atheroscler Suppl.* 2017 Nov;30:33-37. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.013.
14. Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Safety and tolerability of injectable lipid-lowering drugs: a review of available clinical data. *Expert Opin Drug Saf.* 2014 Aug;13(8):1023-30. doi: 10.1517/14740338.2014.932348.
15. Cicero AFG, Bove M, Borghi C. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of non-statin treatments for hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018 Jan;14(1):9-15. doi: 10.1080/17425255.2018.1416094.

Pressione arteriosa notturna: un nuovo parametro da monitorare a domicilio

Agostino Virdis
Dipartimento Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa

I valori di pressione arteriosa ottenuti con l'automisurazione domiciliare (HBPM) riflettono meglio i reali valori pressori del paziente e sono più adatti per controllare nel tempo l'efficacia della terapia antipertensiva. La HBPM fornisce valori pressori più riproducibili rispetto alla pressione arteriosa clinica e correla meglio con il danno d'organo.

Negli ultimi anni si è andato sempre più rafforzando il concetto che i valori di pressione arteriosa (PA) misurati al di fuori dell'ambiente ambulatoriale, derivanti dal monitoraggio della PA nelle 24 ore (ABPM) od ottenuti con l'automisurazione domiciliare (HBPM) riflettano meglio i reali valori pressori del paziente e siano più adatti per controllare nel tempo l'efficacia della terapia antipertensiva. Le recenti Linee Guida Europee dell'Ipertensione Arteriosa del 2018 hanno dato grande enfasi a questo concetto promuovendo l'utilizzo delle misurazioni ottenute mediante ABPM o HBPM, queste ultime se fattibili dal paziente e se eseguite correttamente, anche per formulare la diagnosi di ipertensione arteriosa (1). Tutto questo in ragione del fatto che, per quanto concerne l'ABPM, ormai numerosi studi hanno uniformemente dimostrato che nei pazienti ipertesi i valori ottenuti correlano più strettamente con il danno d'organo e con la morbilità e mortalità cardiovascolare rispetto ai valori ottenuti in ambulatorio. Inoltre, l'utilizzo dell'ABPM, oltre ad identificare differenti pattern dell'ipertensione quali l'ipertensione mascherata o l'ipertensione clinica isolata, consente di delineare l'andamento circadiano della PA, in particolare i profili pressori nelle ore diurne o notturne.

Per quanto concerne la HBPM, essa viene considerata come la media delle misurazioni eseguite a domicilio settimanalmente e quindi nei 6-7 giorni consecutivi prima della visita medica, con letture svolte al mattino ed alla sera, nella corretta posizione del corpo. Nell'ultimo decennio sono stati messi a punto e commercializzati strumenti automatici per l'automisurazione a domicilio sempre più precisi ed accurati rispetto alla metodica convenzionale (sfigmomanometro a mercurio), ed anche economicamente accessibili da parte di un'ampia fascia di popolazione. La straordinaria rilevanza clinica di tale misurazione risiede nel fatto che la HBPM fornisce valori pressori più riproducibili rispetto alla PA clinica, e correla meglio con il danno d'organo, ed in particolare con l'ipertrofia ventricolare sinistra (1). Una recente meta-analisi degli studi prospettici disponibili ha inoltre dimostrato che la HBPM risulta essere un indice prognostico migliore di morbilità e la mortalità cardiovascolare rispetto alla PA clinica (2). Inoltre, è di grande rilevanza clinica il dato che i pazienti che automisurano la PA al proprio domicilio hanno un miglior controllo pressorio ed una migliore aderenza alle prescrizioni terapeutiche. È indubbio che la HBPM offra numerosi vantaggi ri-

È stato dimostrato che la pressione arteriosa notturna è il più potente, indipendente e riproducibile predittore di eventi cardiovascolari e di mortalità totale.

rispetto all'ABPM, tra i quali l'opportunità di fornire informazioni sempre più simili all'ABPM in maniera più economica, e di essere fruibile da un'ampia fascia di pazienti. Inoltre, l'HBPM può fornire numerose misurazioni nell'arco di diversi giorni o anche per periodi più lunghi (Tabella1), un dato sicuramente rilevante se si considera che la variabilità pressoria day-to-day svolge un ruolo prognostico indipendente (1).

Da qualche anno si sono accumulate numerose e concordanti evidenze riguardo alla superiorità della PA notturna rilevata durante il sonno del paziente in termini di rilevanza clinica. In particolare, una meta-analisi di studi prospettici condotti su pazienti ipertesi e su popolazioni generali coinvolgente oltre 30.000 individui ha dimostrato che la PA notturna è il più potente ed indipendente predittore di eventi cardiovascolari e di mortalità totale, possiede una migliore riproducibilità rispetto agli altri parametri forniti dall'ABPM, anche dopo normalizzazione per i valori di PA diurni, mentre la PA derivante dal rapporto giorno/notte, così come l'entità del calo notturno offrono solo un modesto con-

La riduzione della PA notturna a seguito del trattamento farmacologico si associa ad una significativa riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare.

tributo prognostico (3). La rilevanza clinica della PA notturna è stata recentemente confermata in un grande studio prospettico condotto su oltre 18.000 pazienti nel quale la PA sistolica notturna, rilevata all'ABPM, risulta essere il fattore di rischio derivante dall'ipertensione arteriosa più significativo per gli eventi cardiovascolari. In questo studio si dimostra inoltre che la riduzione della PA notturna a seguito del trattamento farmacologico si associa ad una significativa riduzione del rischio di morbidità e mortalità cardiovascolare (4). Numerosi meccanismi fisiopatologici sono stati ipotizzati per spiegare l'aumentato rischio cardiovascolare associato alla elevata PA notturna. Tra questi, le alterazioni della modulazione del sistema nervoso simpatico e della sensibilità baroreflessa, l'aumentata sodio-sensibilità, la leptina e l'insulino-resistenza, la disfunzione endoteliale (5) (Figura 1). Inoltre, la PA notturna è, per definizione, acquisita in condizioni standardizzate migliori rispetto alla PA diurna, sia in termini di attività fisica e mentale che della posizione corporea. In considerazione di quanto detto, e cioè che la PA notturna sembra essere la variabile più importante in

Vantaggi della misurazione della pressione arteriosa a domicilio

- ✓ Assenza dell'effetto «camice bianco»
- ✓ Possibilità di numerose misurazioni nel tempo
- ✓ Possibilità di verificare l'andamento pressorio durante il giorno
- ✓ Possibilità di verificare l'andamento pressorio durante la notte
- ✓ Facile utilizzo
- ✓ Basso costo
- ✓ Possibilità di memorizzare e stampare i valori misurati, e teletrasmetterli al Centro di riferimento

Possibili meccanismi responsabili dell'importanza prognostica della pressione arteriosa notturna. SNS: sistema nervoso simpatico

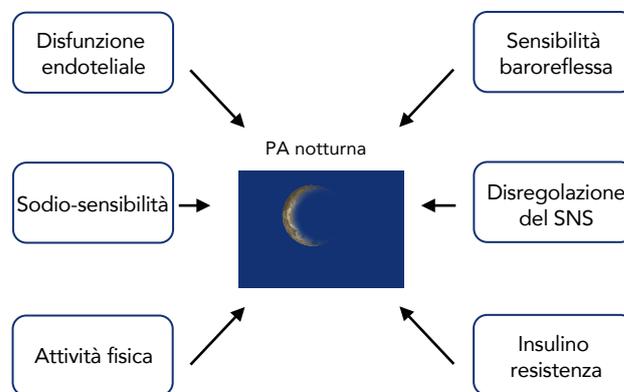


Tabella 1

Figura 1

termini di rilevanza clinica e prognostica nella gestione del paziente iperteso, risulta cruciale sottolineare il fatto che l'automisurazione domiciliare della PA offre l'indiscusso vantaggio di poter misurare in maniera più comoda per il paziente i valori pressori all'orario concordato con il proprio medico di fiducia, nonché il fisiologico calo notturno. Una svolta importante in quest'area è stata indubbiamente lo sviluppo di strumenti domiciliari che consentono la rilevazione di PA anche durante il sonno. A dimostrazione della precisione di tali strumenti, in uno condotto su volontari sani normotesi lo strumento automatico HEM-5041 (Omron Healthcare Co., Ltd., Kyoto Japan) è stato posto a con-

fronto con un ABPM convenzionale e quindi valutati i profili pressori diurni, notturni, ed il calo pressorio notturno. Rispetto ai valori ottenuti con l'ABPM, le rilevazioni ottenute con l'HBPM hanno mostrato che i valori pressori diurni, la frequenza cardiaca nonché la caduta percentuale di queste variabili erano significativamente più bassi, mentre i valori pressori notturni erano identici con le due misurazioni (6) (Figura 2). Di notevole rilevanza è il dato che i pazienti di questo studio riferivano un disagio assai minore con l'utilizzo di Omron HEM-5041 rispetto all'ABPM convenzionale. In conclusione, i risultati di questo studio dimostrano che tale strumento domiciliare è particolarmente utile e preciso nella rilevazione dei valori pressori notturni, senza causare disagio al paziente (6).

Una questione importante a questo punto è capire se la misurazione domiciliare della PA notturna possa in qualche modo rappresentare un valore aggiunto in termini prognostici rispetto alle misurazioni usuali rilevate durante la giornata. La risposta a tale quesito viene fornita da una recente revisione sistematica della letteratura e meta-analisi degli studi che hanno messo a confronto l'associazione tra danno d'organo subclinico ed i valori di PA notturna rilevata con lo strumento per l'automisurazione a domicilio rispetto a quella ottenuta con l'ABPM. I risultati hanno dimostrato che i valori di PA notturna misurati mediante lo strumento per l'automisurazione a domicilio o mediante ABPM sono del tutto simili, correlano significativamente tra loro, concordano nell'identificare i non-dippers e mostrano una simile associazione con i segni di danno d'organo subclinico. In merito al gradimen-

to con un ABPM convenzionale e quindi valutati i profili pressori diurni, notturni, ed il calo pressorio notturno. Rispetto ai valori ottenuti con l'ABPM, le rilevazioni ottenute con l'HBPM hanno mostrato che i valori pressori diurni, la frequenza cardiaca nonché la caduta percentuale di queste variabili erano significativamente più bassi, mentre i valori pressori notturni erano identici con le due misurazioni (6) (Figura 2). Di notevole rilevanza è il dato che i pazienti di questo studio riferivano un disagio assai minore con l'utilizzo di Omron HEM-5041 rispetto all'ABPM convenzionale. In conclusione, i risultati di questo studio dimostrano che tale strumento domiciliare è particolarmente utile e preciso nella rilevazione dei valori pressori notturni, senza causare disagio al paziente (6).

Una questione importante a questo punto è capire se la misurazione domiciliare della PA notturna possa in qualche modo rappresentare un valore aggiunto in termini prognostici rispetto alle misurazioni usuali rilevate durante la giornata. La risposta a tale quesito viene fornita da una recente revisione sistematica della letteratura e meta-analisi degli studi che hanno messo a confronto l'associazione tra danno d'organo subclinico ed i valori di PA notturna rilevata con lo strumento per l'automisurazione a domicilio rispetto a quella ottenuta con l'ABPM. I risultati hanno dimostrato che i valori di PA notturna misurati mediante lo strumento per l'automisurazione a domicilio o mediante ABPM sono del tutto simili, correlano significativamente tra loro, concordano nell'identificare i non-dippers e mostrano una simile associazione con i segni di danno d'organo subclinico. In merito al gradimen-

Valori di PA sistolica (pannello a) e PA diastolica (pannello b) ottenute mediante ABPM o HBPM nelle 24 ore, diurna, e notturna.

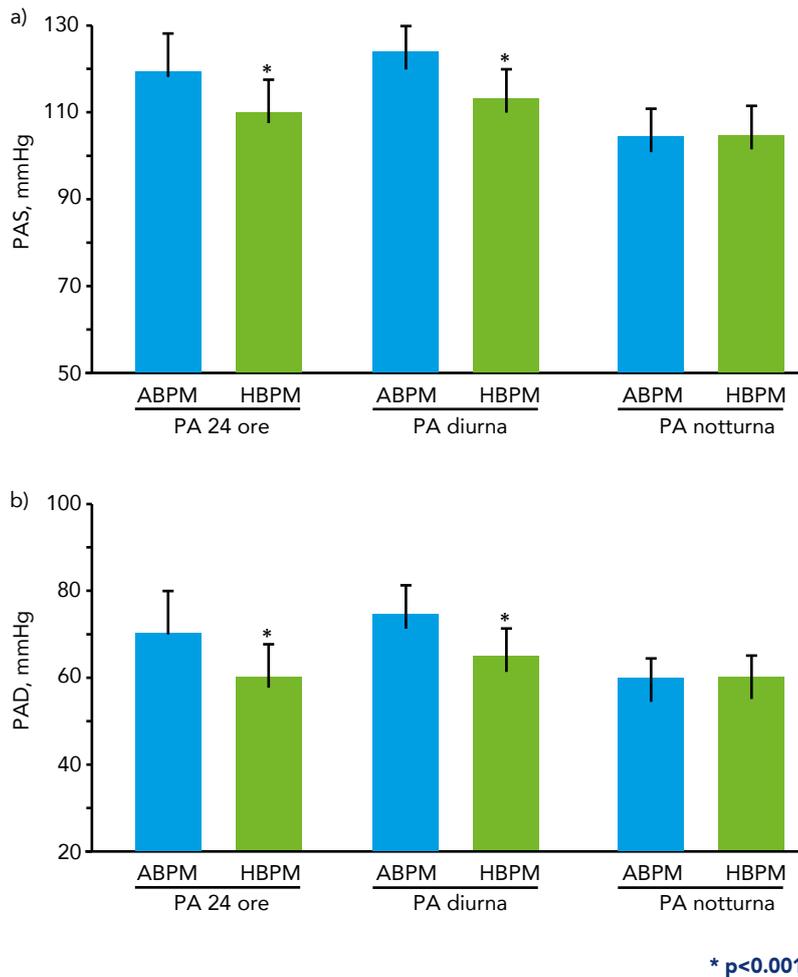


Figura 2

Una questione importante a questo punto è capire se la misurazione domiciliare della PA notturna possa in qualche modo rappresentare un valore aggiunto in termini prognostici rispetto alle misurazioni usuali rilevate durante la giornata.

to dei pazienti, nella maggior parte dei casi l'HBPM è risultata la metodologia preferita rispetto all'ABPM (7). I risultati di questa meta-analisi rappresentano uno stimolo sia per la divulgazione tra la classe medica del concetto di PA notturna come parametro da considerare in futuro nella gestione del paziente iperteso, che per la diffusione sempre più capillare di strumenti per l'automisurazione domiciliare della PA tra la popolazione di pazienti ipertesi in grado di registrare anche la PA notturna.

Questo anche in ragione del fatto che l'utilizzo degli ABPM trova fisiologiche ed evidenti limitazioni d'uso, legate ai costi, e conseguentemente alla scarsa disponibilità di strumenti a disposizione dei presidi ospedalieri ed ambulatoriali rispetto alla richiesta dal territorio, ed al disagio provocato al paziente.

In conclusione, recenti studi prospettici su vasta scala hanno recentemente dimostrato che la PA notturna è un potente ed indipendente predittore di morbilità e mortalità cardiovascolare, e la sua riduzione con terapia farmacologica migliora la prognosi del paziente iperteso.

La HBPM è una procedura sempre più utilizzata nella popolazione di pazienti ipertesi e le recenti Linee Guida Europee dell'Ipertensione ne incoraggiano l'utilizzo non solo per monitorare i valori pressori del paziente ma anche per la diagnosi di ipertensione, in considerazione del dato che l'HBPM fornisce valori pressori più riproducibili rispetto alla PA clinica, che correlano meglio con il danno d'organo, e con un più elevato impatto prognostico di morbilità e la mortalità cardiovascolare. Recentemente sono stati messi a punto strumenti per l'HBPM particolarmente precisi anche per la misurazione della PA notturna, ben tollerati dal paziente. In considerazione di tutto ciò, è auspicabile un sempre più vasto utilizzo di questi strumenti, al fine di identificare e quindi opportunamente monitorare questo parametro pressorio che sempre più si sta rivelando essere clinicamente dirimente per la prognosi del paziente con ipertensione arteriosa.

La HBPM è una procedura sempre più utilizzata nella popolazione di pazienti ipertesi e le recenti Linee Guida Europee dell'Ipertensione ne incoraggiano l'utilizzo non solo per monitorare i valori pressori del paziente ma anche per la diagnosi di ipertensione.

Bibliografia

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I, Group ESCSD. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104.
2. Ward AM, Takahashi O, Stevens R, Heneghan C. Home measurement of blood pressure and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens*. 2012;30(3):449-456.
3. Hansen TW, Li Y, Boggia J, Thijs L, Richart T, Staessen JA. Predictive role of the nighttime blood pressure. *Hypertension*. 2011;57(1):3-10.
4. Virdis A, Bacca A, Colucci R, Duranti E, Fornai M, Materazzi G, Ippolito C, Bernardini N, Blandizzi C, Bernini G, Taddei S. Endothelial dysfunction in small arteries of essential hypertensive patients: role of cyclooxygenase-2 in oxidative stress generation. *Hypertension*. 2013;62(2):337-344.
5. Tsioufis C, Andrikou I, Thomopoulos C, Syrseloudis D, Stergiou G, Stefanadis C. Increased nighttime blood pressure or nondipping profile for prediction of cardiovascular outcomes. *J Hum Hypertens*. 2011;25(5):281-293.
6. Ushio H, Ishigami T, Araki N, Minegishi S, Tamura K, Okano Y, Uchino K, Tochikubo O, Umemura S. Utility and feasibility of a new programmable home blood pressure monitoring device for the assessment of nighttime blood pressure. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(5):480-485.
7. Kollias A, Ntineri A, Stergiou GS. Association of night-time home blood pressure with night-time ambulatory blood pressure and target-organ damage: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2017;35(3):442-452.

Nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzante o antipertensiva: quale la percezione fra medici di medicina generale e specialisti?

Arrigo F.G. Cicero

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

Le malattie cardiovascolari continuano ad essere la prima causa di mortalità nel nostro Paese, mentre la letteratura scientifica mostra con crescente chiarezza che anche valori submassimali di fattori di rischio sono associati ad un aumento lieve ma significativo del rischio stesso.

In questo contesto vi è un interesse da parte della comunità scientifica circa la possibilità di ottimizzare i livelli di fattori di rischio modificabili con approcci non farmacologici.

Numerosi nutraceutici ad azione ipocolesterolemizzanti ed antipertensiva sono stati studiati singolarmente ed in associazione preconstituita in numerosi trials clinici controllati in doppio cieco, spesso meta-analizzati ad hoc. L'effetto è talora di potenziale impatto clinico a fronte di una sicurezza di impiego generalmente buona. Il paziente usualmente cerca in questi prodotti un'alternativa al farmaco e si rivolge sempre più spesso a medici e farmacisti per i suggerimenti del caso.

In questo contesto è tuttavia necessario conoscere le opinioni di Medici di Medicina Generale e Specialisti sull'approccio nutraceutico alla gestione dei principali fattori di rischio cardiovascolare.

Nell'ambito del XXXV Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Iperensione, tenutosi a Roma il 27 – 29 settembre 2018 sono stati intervistati Medici di Medicina Generale (N = 34) e Specialisti (N = 42) per

capire quali fossero le loro percezioni rispetto ad utilità e target di nutraceutici ad azione ipolipemizzante ed antipertensiva.

Riportiamo di seguito le risposte alle singole domande proposte.

- **Domanda 1:**
Quale è la Sua opinione sui nutraceutici ad azione ipolipemizzante?
- **Domanda 2:**
Quale tipo di pazienti pensa che sia il target ideale per questo tipo di trattamento?
- **Domanda 3:**
Cosa penserebbe di un possibile approccio nutraceutico all'ipertensione arteriosa?
- **Domanda 4:**
Quale tipo di pazienti pensa che sia il target ideale per questo tipo di trattamento?
- **Domanda 5:**
Quali potrebbero essere i vantaggi di un approccio nutraceutico all'ipertensione?
- **Domanda 6:**
Quali potrebbero essere gli svantaggi di un approccio nutraceutico all'ipertensione?

Le risposte sono state accorpate per affinità di contenuto e riassunte nei box sottostanti.

Quale è la Sua opinione sui nutraceutici ad azione ipolipemizzante?

Medici di Medicina Generale (N = 34)	N° risposte	Medici Specialisti (N = 42)	N° risposte
Molto utili in specifiche categorie di pazienti	28	Molto utili in specifiche categorie di pazienti	34
Molto utilizzati in pratica clinica	26	Affidabili quando prodotti da industria del farmaco	33
Apprezzati dai pazienti	23	Affidabili quando supportati da trials clinici su prodotto	32
Affidabili quando prodotti da industria del farmaco	12	Molto utilizzati in pratica clinica	25
Affidabili quando supportati da trials clinici su prodotto	4	Apprezzati dai pazienti	18
Costosi quando confrontati con le statine	3	Costosi quando confrontati con le statine	4

Sia Medici di Medicina Generale che Specialisti hanno una percezione dell'utilità dei nutraceutici ipolipemizzanti. Gli specialisti cercano prevalentemente prodotti che abbiano alle spalle uno sviluppo simile a quello del farmaco e prediligono brand farmaceutici anche per il nutraceutico.

Quale tipo di pazienti pensa che sia il target ideale per questo tipo di trattamento (ipolipemizzante)?

Medici di Medicina Generale (N = 34)	N° risposte	Medici Specialisti (N = 42)	N° risposte
Soggetti con ipercolesterolemia lieve-moderata	32	Soggetti con rischio cardiovascolare lievemente aumentato	40
Soggetti che rifiutano il trattamento con statine	30	Soggetti con ipercolesterolemia lieve-moderata	34
Soggetti statino-intolleranti	28	Soggetti statino-intolleranti	25
Soggetti con rischio cardiovascolare lievemente aumentato	13	Soggetti che rifiutano il trattamento con statine	14
Soggetti giovani	3	Soggetti giovani	8

I Medici di Medicina Generale vedono nel trattamento nutraceutico delle dislipidemie un modo per gestire pazienti con livelli di colesterolemia non particolarmente elevati e difficili da convincere al trattamento convenzionale, mentre gli Specialisti sono più focalizzati sui soggetti a basso rischio cardiovascolare globale.

Cosa penserebbe di un possibile approccio nutraceutico all'ipertensione arteriosa?

Medici di Medicina Generale (N = 34)	N° risposte	Medici Specialisti (N = 42)	N° risposte
No so	17	Potrebbe essere qualcosa di nuovo	25
Potrebbe essere qualcosa di nuovo	14	Potrebbe essere utile per specifiche categorie di pazienti	24
Potrebbe essere utile per specifiche categorie di pazienti	12	Potrebbe essere aggiunto a terapie convenzionali	11
Potrebbe essere apprezzato dai pazienti	10	Potrebbe essere utile per specifiche categorie di pazienti	10
Potrebbe essere aggiunto a terapie convenzionali	5	No so	6

Sia Medici di Medicina Generale che Specialisti sembrano attrattati dalla novità dell'approccio, specie per specifiche categorie di pazienti.

Quale tipo di pazienti pensa che sia il target ideale per questo tipo di trattamento (antipertensivo)?

Medici di Medicina Generale (N = 34)	N° risposte	Medici Specialisti (N = 42)	N° risposte
Soggetti con lieve aumento della pressione arteriosa	31	Soggetti con rischio cardiovascolare lievemente aumentato	38
Soggetti che rifiutano il trattamento antipertensivo	17	Soggetti con lieve aumento della pressione arteriosa	34
Soggetti che rifiutano di potenziare il trattamento antipertensivo	16	Soggetti che rifiutano di potenziare il trattamento antipertensivo	19
Soggetti con rischio cardiovascolare lievemente aumentato	15	Soggetti che rifiutano il trattamento antipertensivo	11
Soggetti giovani	4	Soggetti giovani	5

Le indicazioni che Medici di Medicina Generale vedono per la potenziale applicazione clinica di un nutraceutico antipertensivo sono simili a quelle osservate per il nutraceutico ipolipemizzante, il cui impiego è già ampiamente consolidato nella pratica di tutti i giorni.

Quali potrebbero essere i vantaggi di un approccio nutraceutico all'ipertensione?

Medici di Medicina Generale (N = 34)	N° risposte	Medici Specialisti (N = 42)	N° risposte
Ridotta percezione di malattia da parte del paziente	23	Supporto al cambiamento dello stile di vita	37
Approccio apprezzato dal paziente	22	Nuovo strumento per migliorare il controllo pressorio	28
Supporto al cambiamento dello stile di vita	18	Approccio apprezzato dal paziente	15
Riduzione costi per il SSN	15	Ridotta percezione di malattia da parte del paziente	12
Minori effetti collaterali	13	Minori effetti collaterali	9
Nuovo strumento per migliorare il controllo pressorio	11	Riduzione costi per il SSN	5

I Medici di Medicina Generale intravedono nell'approccio nutraceutico all'ipertensione prevalentemente un vantaggio basato sulla percezione e l'apprezzamento del paziente, mentre lo specialista lo vede più in questo approccio qualcosa di strumentale all'ottimizzazione del controllo pressorio nel setting del miglioramento dello stile di vita.

Quali potrebbero essere gli svantaggi di un approccio nutraceutico all'ipertensione?

Medici di Medicina Generale (N = 34)	N° risposte	Medici Specialisti (N = 42)	N° risposte
Percezione dei pazienti come alternativa alla modificazione dello stile di vita	18	Percezione dei pazienti come alternativa al farmaco	17
Percezione dei pazienti come alternativa al farmaco	15	Percezione dei pazienti come alternativa alla modificazione dello stile di vita	16
Se molto efficaci, rischio di sottostima della pressione "reale"	15	Se molto efficaci, rischio di sottostima della pressione "reale"	14
Effetti collaterali inattesi	11	Non so	9
Non so	5	Interazioni con farmaci convenzionali	8
Interazioni con farmaci convenzionali	3	Effetti collaterali inattesi	6

La preoccupazione prevalente di Medici di Medicina Generale e Specialisti è che un approccio nutraceutico all'ipertensione possa distrarre i pazienti dalla terapia convenzionale, sia essa focalizzata sulle modificazioni dello stile di vita che sui farmaci. Interessante è anche il desiderio di un prodotto non eccessivamente "efficace" che possa mascherare i valori pressori reali senza assunzione di integratori.

In conclusione, nel piccolo campione di Medici interessati all'ambito della prevenzione delle malattie cardiovascolari vi è interesse all'approccio nutraceutico di fattori di rischio come ipercolesterolemia ed ipertensione arteriosa, con un certo grado di fiducia che nutraceutici di qualità farmaceutica possano costituire un valido aiuto per la gestione di pazienti con fattori di rischio lievi-moderati e/o un rischio cardiovascolare stimato leggermente superiore all'ottimale.

Bibliografia

1. Banach M, Patti AM, Giglio RV, Cicero AFG, Atanasov AG, Bajraktari G, Bruckert E, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, von Haehling S, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Mancini GBJ, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Moriarty PM, Muntner P, Nikolic D, Panagiotakos DB, Paragh G, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Rosano GMC, Rosenson RS, Rysz J, Sahebkar A, Serban MC, Vinereanu D, Vrablík M, Watts GF, Wong ND, Rizzo M; International Lipid Expert Panel (ILEP). The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients.

- J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 3;72(1):96-118. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.040.
2. Poli A, Barbagallo CM, Cicero AFG, Corsini A, Manzato E, Trimarco B, Bernini F, Visioli F, Bianchi A, Canzone G, Crescini C, de Kreutzenberg S, Ferrara N, Gambacciani M, Ghiselli A, Lubrano C, Marelli G, Marrocco W, Montemurro V, Parretti D, Pedretti R, Perticone F, Stella R, Marangoni F. Nutraceuticals and functional foods for the control of plasma cholesterol levels. An intersociety position paper. Pharmacol Res. 2018 Aug;134:51-60. doi: 10.1016/j.phrs.2018.05.015.
3. Cicero AFG, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Katsiki N, Langlois M, Latkovskis G, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Ž, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. Lipid-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev. 2017 Sep 1;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.
4. Borghi C, Cicero AF. Nutraceuticals with a clinically detectable blood pressure-lowering effect: a review of available randomized clinical trials and their meta-analyses. Br J Clin Pharmacol. 2017 Jan;83(1):163-171. doi: 10.1111/bcp.12902.
5. Sirtori CR, Arnoldi A, Cicero AF. Nutraceuticals for blood pressure control. Ann Med. 2015;47(6):447-56. doi: 10.3109/07853890.2015.1078905.

I beta bloccanti nel paziente con BPCO e scompenso cardiaco: angeli o demoni?

Giovambattista Desideri¹, Pierachille Santus²

¹ Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila

² Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco"-DIBIC - Università degli Studi di Milano; UOC Pneumologia Ospedale L. Sacco, ASST Fatebenefratelli Sacco, Milano

La coesistenza di SC e BPCO costituisce un'autentica sfida terapeutica perché queste comorbidità determinano un rischio cardiovascolare molto aumentato ed appare importante, quindi, la ottimizzazione delle strategie di terapeutiche.

Lo scompenso cardiaco (SC) e la broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) costituiscono patologie a carattere epidemico che affliggono milioni di persone nel mondo. Spesso le due patologie coesistono in ragione della condivisione di molti fattori di rischio e dalla loro reciproca influenza fisiopatologica (1). I risultati della Survey on Prevalence and Disease Management in Patients with Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (SUSPIRIUM) mostrano le dimensioni della associazione BPCO-SC tra i pazienti ambulatoriali che afferiscono a strutture di cardiologia o di pneumologia: la prevalenza dello SC in 378 pazien-

ti con BPCO è risultata pari ad 11.9% mentre la prevalenza della BPCO in 375 pazienti con SC è risultata pari a 31.5% (2). La coesistenza di SC e BPCO costituisce un'autentica sfida terapeutica perché queste comorbidità determinano un rischio cardiovascolare molto aumentato ed appare importante, quindi, la ottimizzazione delle strategie terapeutiche in questi pazienti, anche in relazione alle possibili influenze reciproche dei relativi trattamenti. Se da un lato anticolinergici e beta 2 adrenergici a lunga durata d'azione sono essenziali per un'efficace e sostenuta broncodilatazione e desufflazione polmonare, dall'altro possono influenzare ne-

Impatto delle diverse classi di beta-bloccanti sulle vie aeree nei pazienti con BPCO

Farmaco	Effetto sulla funzione delle vie aeree	Effetto sulla risposta broncodilatatrice ai β 2-agonisti per via inalatoria
Beta-bloccanti non selettivi (β 1 + β 2)	↓↓↓	↓↓↓
Beta-bloccanti β 1-selettivi	↓	O/↓
Beta-bloccanti non selettivi con attività simpaticomimetica intrinseca	↓↓	↓↓
Beta-bloccanti con maggiore selettività per il recettore β 1 e con moderate proprietà β 2-agoniste	O/↓	O/↓
Beta-bloccanti con maggiore selettività per il recettore β 1 e che aumentato la biodisponibilità endogena di monossido di azoto	O/↓	O/↓

Matera MG et al. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:1-8.

Tabella 1

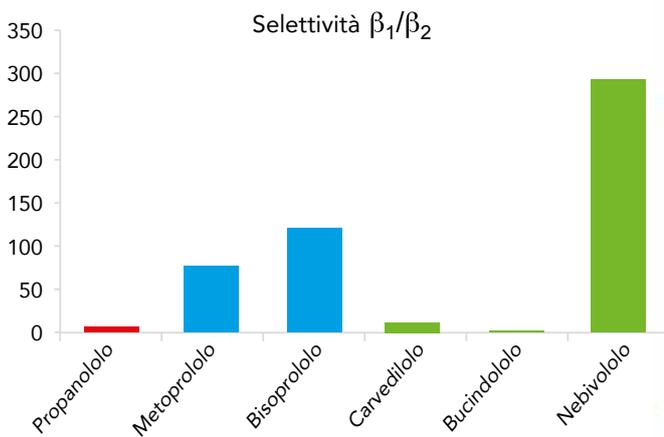
Le linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco, nell'indicare che ACE-inibitori e betabloccanti, titolati alla massima dose efficace, rappresentano infatti la prima linea di intervento nei pazienti con SC, ribadiscono che i beta-bloccanti, non sono controindicati nella BPCO, suggerendo l'uso preferenziale di farmaci con maggiore selettività per i recettori β_1 .

gativamente la salute cardiovascolare (aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa); nel contempo è altrettanto importante ricordare come anche alcuni farmaci antipertensivi possono condizionare la funzione respiratoria. La preoccupazione del medico riguarda soprattutto l'uso dei beta-bloccanti, nonostante sia ben evidente che questi farmaci continuano a garantire una efficace prevenzione cardiovascolare anche nei pazienti con BPCO. A questo riguardo non appare inutile sottolineare come le linee guida GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) asseriscano chiaramente che non c'è alcuna ragione per cui i pazienti con SC debbano essere trattati diversamente in presenza di BPCO, suggerendo in questi

casi l'uso di beta-bloccanti β_1 selettivi (3). In piena sintonia con questa raccomandazione le linee guida per la gestione dello scompenso cardiaco, nell'indicare che ACE-inibitori e betabloccanti, titolati alla massima dose efficace, rappresentano infatti la prima linea di intervento nei pazienti con SC, ribadiscono che i beta-bloccanti, non sono controindicati nella BPCO, suggerendo l'uso preferenziale di farmaci con maggiore selettività per i recettori β_1 quali bisoprololo, metoprololo succinato o nebivololo (4). Nonostante queste raccomandazioni i beta-bloccanti sono largamente sottoutilizzati nei pazienti con SC e BPCO, a prescindere dalla severità dello SC e dal tipo di trattamento inalatorio eseguito per la BPCO (5). Questo sottoutilizzo dei beta bloccanti nel paziente con SC e BPCO appare largamente immotivato se si considera la loro documentata efficacia protettiva non solo nello SC (4) ma anche nei pazienti con BPCO nei quali riducono la mortalità (6) non solo nei pazienti con pregressa patologia cardiovascolare ma anche nei pazienti senza storia clinica di problematiche cardiache (7). Questo effetto protettivo dei beta-bloccanti nella BPCO prescinde dalla terapia inalatoria eseguita (6). Peraltro, il trattamento con beta bloccanti non altera in maniera significativa i parametri di funzione respiratoria indipendentemente dal tipo di

Diversa selettività di legame dei beta-bloccanti per il recettori β_1

- Nebivololo (40.6)
- Bisoprololo (19.6)
- Metoprololo (6.0)
- Atenololo (5.7)
- Carvedilolo (0.6)
- Carvedilolo (0.6)



(da refs. 12 e 13)

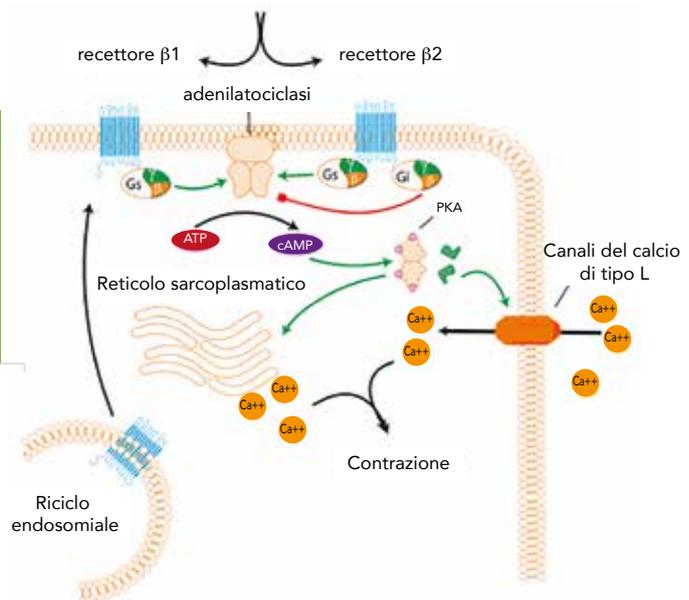


Figura 1

I beta-bloccanti rappresentano una classe di farmaci piuttosto eterogenea con diversi effetti sulla funzione delle vie aeree e sulla risposta di broncodilatazione ai β_2 agonisti per via inalatoria in ragione delle loro diverse caratteristiche farmacologiche.

Le peculiarità farmacologiche di alcuni beta-bloccanti possono rappresentare un valore terapeutico aggiunto, come nel caso degli effetti favorevoli sulla funzione vascolare da parte di nebivololo.

terapia inalatoria eseguita dai pazienti (6) ed addirittura sembra poter ridurre le riacutizzazioni di BPCO (7) il cui impatto prognostico sfavorevole è assai ben noto (8).

Le ragioni di questo non infrequente atteggiamento di "astensione cautelativa" va soprattutto ricercate nell'importante ruolo svolto dal sistema simpatico nella modulazione del trono bronchiale che vede i recettori β_2 protagnosti della broncodilatazione e bersaglio terapeutico della terapia inalatoria nei pazienti con BPCO (9). Invero, i beta-bloccanti rappresentano una classe di farmaci piuttosto eterogenea con diversi effetti sulla funzione delle vie aeree e sulla risposta di broncodilatazione ai β_2 agonisti per via inalatoria (10,11) in ragione delle loro diverse caratteristiche farmacologiche (10) (Tabella). A questo riguardo, la diversa selettività per i recettori β_1 , particolarmente elevata nel caso di nebivololo (Figura 1) (12,13), rappresenta un importante determinante prognostico nei pazienti con BPCO sia in termini di mortalità per tutte le cause che di riacutizzazione di SC e/o di BPCO (14).

Le peculiarità farmacologiche di alcuni beta-bloccanti possono rappresentare un valore terapeutico aggiunto, come nel caso degli effetti favorevoli sulla funzione vascolare da parte di nebivololo (15,16). Il peggioramento acuto della funzione vascolare che si osserva nel corso di riacutizzazioni di BPCO (17) (Figura 2) e nei pazienti con infezioni polmonari (18), infatti, ha tutte le potenzialità biologiche per contribuire all'aumentata incidenza di eventi cardiovascolari che si osserva in queste pazienti (19). Ovviamente la tollerabilità di un trattamento, quale che esso sia, nei diversi contesti clinici di utilizzo rappresenta un valore aggiunto fondamentale ma certamente non la ragione prima del suo utilizzo, che deve sempre poggiare su robuste evidenze di efficacia. Nel caso dei beta-bloccanti le evidenze di efficacia nei pazienti con SC sono tali da giustificare la raccomandazione d'uso anche nei pazienti con BPCO (3,4) o negli anziani (20) che tipicamente rappresentano il "banco di prova" farmacologico più severo in ragione della minore reattività dell'anziano ad eventuali reazioni indesiderate dei farmaci. A questo riguardo le evidenze dello studio SENIORS (Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure) forniscono una convincente dimostrazione di efficacia di nebivololo nel ridurre mortalità e morbilità in pazienti ultrasessantenni con sospetto cardiaco, a prescindere dal livello iniziale di frazione di eiezione (20) (Figura 3).

Pertanto, anche il minor impatto di nebivololo sul profilo metabolico dei pazienti rispetto ad altri beta-bloccanti di comune utilizzo (21), appare meritevole in interesse in ragione del rilevante impatto prognostico del diabete mellito nei pazienti con BPCO (22,23). Non meno rilevante appare a questo riguardo il diverso impatto della terapia con beta-bloccanti sulla disfunzione erettile, ben nota preoccupazione del clinico che si accinge a prescrivere cronicamente questi farmaci nei pazienti di sesso maschile, a maggior ragione se affetti da BPCO in ragione del progressivo incremento della frequenza di questa condizione clinica con il progredire della patologia respiratoria (24). La non evidenza di effetti signifi-

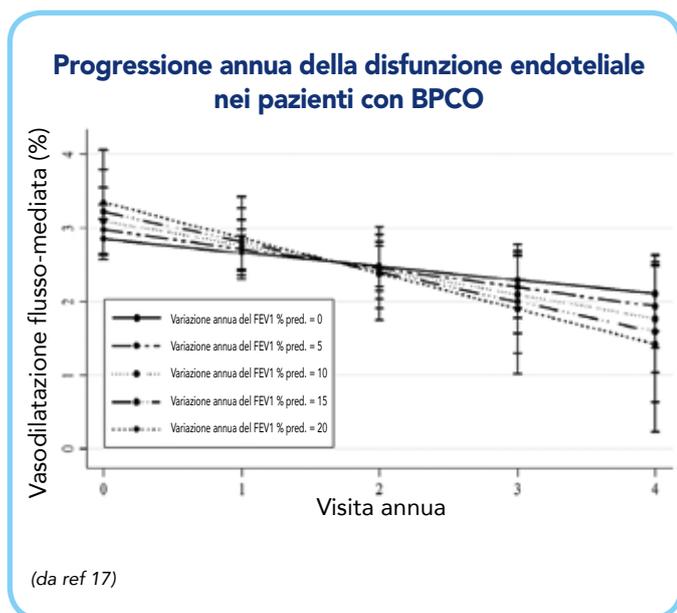


Figura 2

cativi sulla funzione erettile in corso di trattamento con neivololo certamente rappresenta un valore aggiunto in termini di aderenza dei pazienti di sesso maschile alla terapia prescritta (25).

Conclusione

L'impatto prognostico della coeva presenza di BPCO e SC è ancora preoccupantemente elevato, soprattutto quando queste patologie vengono trattate in maniera inadeguata senza sfruttare appieno le potenzialità terapeutiche delle attuali disponibilità farmacologiche. Nonostante le estese indicazioni all'uso dei beta-bloccanti nei pazienti con SC, questi farmaci sono ancora sottoutilizzati e sottodosati nei pazienti con BPCO. Il timore che i beta-bloccanti possano peggiorare la funzionalità respiratoria e provocare imprevedibili accessi di broncospasmo è verosimilmente il principale determinante del limitato utilizzo di questi farmaci in questi pazienti, timore invero ingiustificato in ragione dell'ampia mole di robuste evidenze che dimostrano la tollerabilità ed efficacia dei beta-bloccanti β_1 selettivi quali neivololo (Figura 4). Appare, quindi, auspicabile un uso sempre più ampio di questi farmaci nei pazienti con SC e

L'impatto prognostico della coeva presenza di BPCO e SC è ancora preoccupantemente elevato, soprattutto quando queste patologie vengono trattate in maniera inadeguata senza sfruttare appieno le potenzialità terapeutiche delle attuali disponibilità farmacologiche.

BPCO, con la sola limitata eccezione per quei pazienti che presentano una storia clinica compatibile con asma bronchiale. È al pari auspicabile una collaborazione tra pneumologi e cardiologi al fine di elaborare protocolli condivisi per l'opportuna implementazione della gestione e della prognosi sia dello SC che della BPCO.

Bibliografia

1. Ishizu T. Chronic obstructive pulmonary disease: Pathophysiological impact on heart failure in real clinical situation. *J Cardiol* 2014;64(4):250-252.
2. Griffo R, Spanevello A, Temporelli PL, et al. SUSPIRIUM Investigators. Frequent coexistence of chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease in respiratory and cardiac outpatients: Evidence from SUSPIRIUM, a multicentre Italian survey. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24(6):567-576.

Efficacia di neivololo sulla mortalità per tutte le cause e sulle ospedalizzazioni per malattie cardiovascolari in pazienti anziani con scompenso cardiaco: studio SENIORS

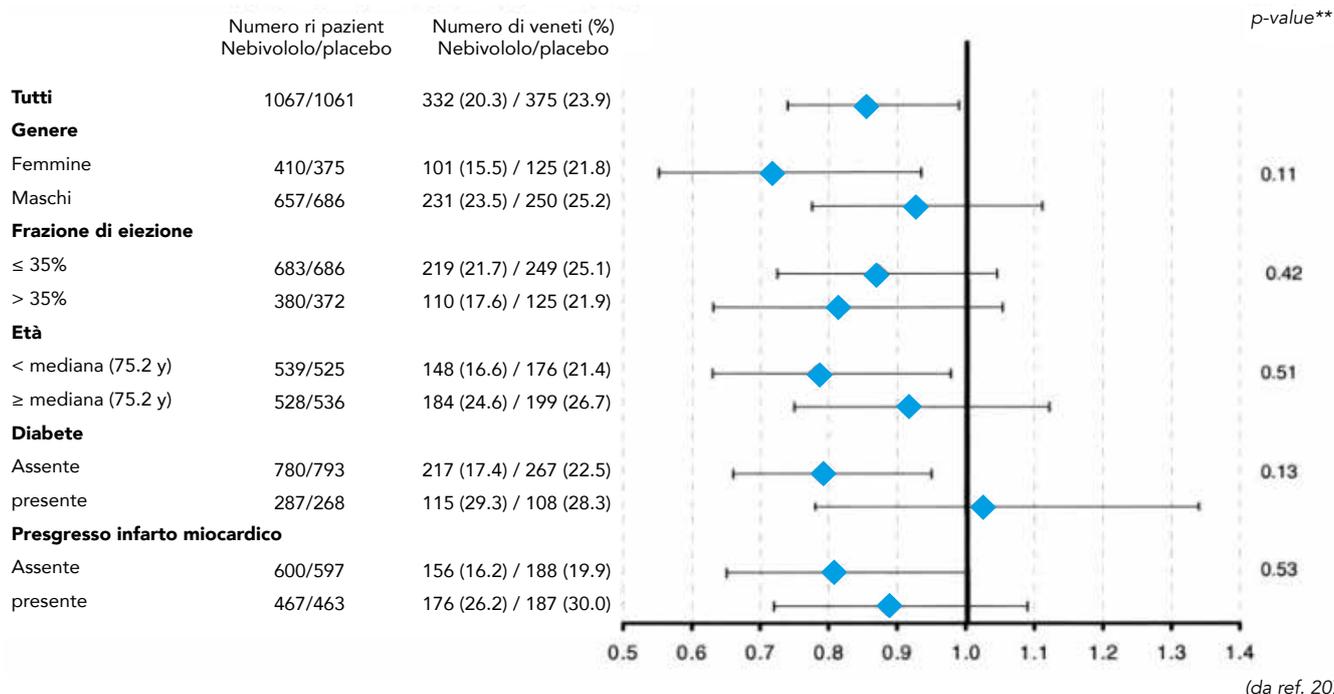


Figura 3

3. GOLD Executive Committee. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Report; 2017. Available from: <https://goldcopd.org/gold-reports/> [Last accessed on 2018 november 4].
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016;18(8):891-975.
5. Lipworth B, Skinner D, Devereux G, et al. Underuse of β -blockers in heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *Heart* 2016;102(23):1909-1914.
6. Short PM, Lipworth SI, Elder DH, et al. Effect of beta blockers in treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective cohort study. *BMJ* 2011;342:d2549. doi: 10.1136/bmj.d2549
7. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(11):e113048. doi: 10.1371/journal.pone.0113048.
8. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-31.
9. Lipworth BJ, Williamson PA. Think the impossible: beta-blockers for treating asthma. *Clin Sci (Lond)*. 2009;118(2):115-20.
10. Matera MG, Martuscelli E, Cazzola M. Pharmacological modulation of beta-adrenoceptor function in patients with coexisting chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *Pulm Pharmacol Ther* 2010;23:1-8.
11. Dal Negro R. Pulmonary effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3(4):329-34.
12. Bristow MR. beta-adrenergic receptor blockade in chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101(5):558-69.
13. Ladage D, Schwinger RH, Brixius K. Cardio-selective beta-blocker: pharmacological evidence and their influence on exercise capacity. *Cardiovasc Ther* 2013;31(2):76-83.
14. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of β -blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10: 515-523.
15. Toblli JE, DiGennaro F, Giani JF, Dominici FP. Nebivolol: impact on cardiac and endothelial function and clinical utility. *Vasc Health Risk Manag* 2012;8:151-60.
16. Münzel T, Gori T. Nebivolol: the somewhat-different beta-adrenergic receptor blocker. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(16):1491-9.
17. Clarenbach CF, Sievi NA, Kohler M. Annual progression of endothelial dysfunction in patients with COPD. *Respir Med* 2017;132:15-20.
18. Loffredo L, Cangemi R, Perri L, et al. Impaired flow-mediated dilation in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 2016;36:74-80.
19. Corrales-Medina VF, Suh KN, Rose G, et al. Cardiac complications in patients with community-acquired pneumonia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS Med*. 2011;8(6):e1001048. doi: 10.1371/journal.pmed.1001048.
20. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26(3):215-25.
21. Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Comparative effects of nebivolol and metoprolol on oxidative stress, insulin resistance, plasma adiponectin and soluble P-selectin levels in hypertensive patients. *J Hypertens* 2006;24(3):591-6.
22. Caughey GE, Preiss AK, PHD, Vitry AI, et al. Comorbid Diabetes and COPD. Impact of corticosteroid use on diabetes complications. *Diabetes Care* 2013; 36(10): 3009-3014.
23. Ho TW, Huang CT, Ruan SY, et al. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease-The impact on mortality. *PLoS One* 2017;12(4):e0175794. doi: 10.1371/journal.pone.0175794.
24. Dias M, Oliveira MJ, Oliveira P, et al. Does any association exist between Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Erectile Dysfunction? The DECODED study. *Rev Port Pneumol* (2006). 2017;23(5):259-265.
25. Doumas M, Tsakiris A, Douma S, et al. Beneficial effects of switching from beta-blockers to nebivolol on the erectile function of hypertensive patients. *Asian J Androl* 2006;8(2):177-82.

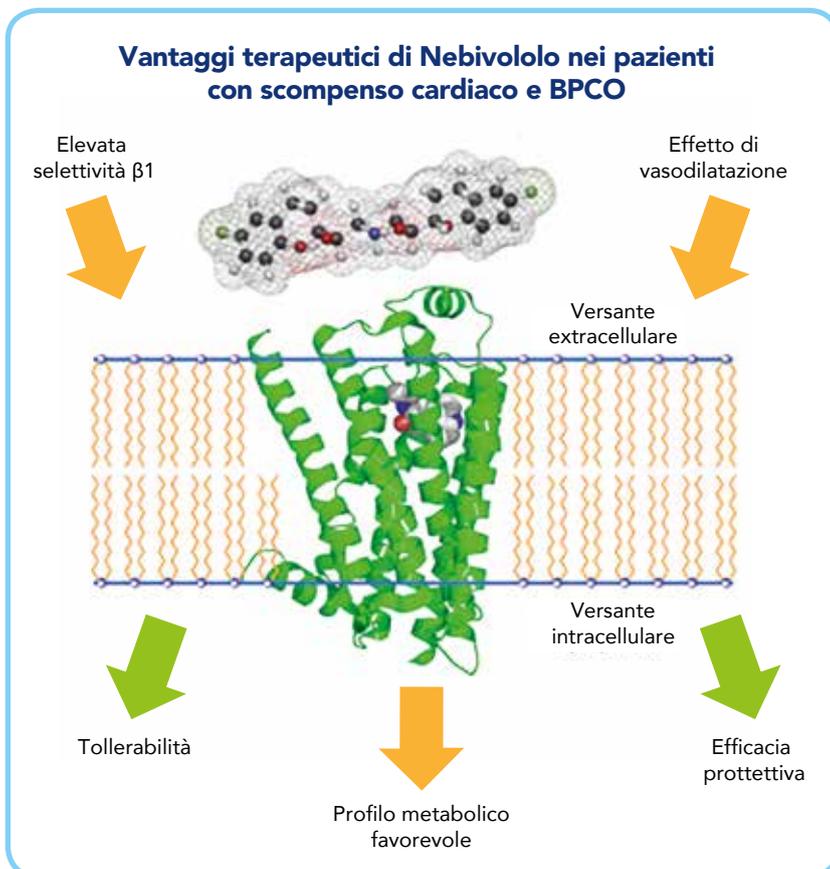


Figura 4