



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

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

www.patientandcvr.com

Anno XV - N. 3, Settembre 2023

ISSN 2039-8360

1

Intelligenza naturale
e artificiale nella
medicina del futuro

2

Ruolo dei sartani
nel trattamento
dell'ipertensione
lieve-moderata:
Focus su Valsartan

3

Statina + Aspirina:
la mini-polipillola per
tutti i pazienti
ad alto rischio?

4

Fibrillazione
atriale nell'anziano:
alla ricerca di un mondo
sommerso

Intelligenza naturale e artificiale nella medicina del futuro <i>Claudio Borghi</i>	5
Ruolo dei sartani nel trattamento dell'ipertensione lieve-moderata: Focus su Valsartan <i>Maurizio Destro, Claudio Ferri</i>	7
Statina + Aspirina: la mini-polipillola per tutti i pazienti ad alto rischio? <i>Giovambattista Desideri, Lucia Pendenza, Francesco Di Tommaso</i>	16
Fibrillazione atriale nell'anziano: alla ricerca di un mondo sommerso <i>Francesca Crosta, Rosa Scurti</i>	22

Editore

MEDIABOUT S.r.l.
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 83547230
E-mail: info@mediabout.it
www.mediabout.it

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

MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

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

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 ©2023 MEDIABOUT S.r.l.

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

Intelligenza naturale e artificiale nella medicina del futuro

Claudio Borghi

Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università di Bologna, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

La opinione corrente di alcuni modernisti della domenica è che la figura del medico sia verso la fine della sua parabola professionale e che sarà presto sostituita da maxi-computer in grado di sfruttare le enormi potenzialità della intelligenza artificiale. Queste osservazioni sono molto simili a quelle che si possono ascoltare circa la gestione più opportuna delle squadre di calcio o la adeguatezza delle decisioni politiche da parte di coloro che, in realtà, non dispongono di un livello di conoscenza dei fattori in gioco che dovrebbe essere il presupposto essenziale per esprimere pareri ed in totale assenza di una esperienza specifica in questi ambiti.

Quando si ipotizza la esclusione del medico dai processi decisionali relativi ai pazienti a favore di una "intelligenza artificiale" (IA) sarebbe secondo me opportuno conoscere adeguatamente quali sono i termini in gioco. In primo luogo dobbiamo ricordare che sotto la denominazione di intelligenza artificiale si celano in realtà la fusione di enormi ed eterogenei database ed un sistema di analisi dei dati in essi contenuto che non solo ne permette la organizzazione logica, ma anche la ricerca di un numero pressoché infinito di interazioni di tipo relazionale. Quindi la grande novità non è il concetto di fondo (che considerando i limiti della tecnologia di allora era comunque disponibile anche con il primitivo e mitico Commodore 64), ma la dimensione dei dati a disposizione e la capacità di integrarli secondo una logica che va al di là delle possibilità computazionali del cervello umano, da cui la scelta della denominazione di intelligenza artificiale.

Un altro aspetto importante è la scarsa conoscenza delle diverse modalità con cui questa IA può entrare nella nostra vita. Per avere una risposta adeguata non c'è bisogno di aspettare un futuro ipotetico, per assaggiare la grande novità basta interrogare uno dei vari sistemi di ricerca vocale che sono disponibili da anni nei nostri smartphone che quando ricevono una domanda più o meno sensata rispondono con una indicazione più o meno sensata e già questo aspetto dovrebbe fare riflettere sul fatto che sia arrivato il momento di mandare

in pensione tutti i professionisti (non solo i medici). Il principio della IA può certamente essere estremamente utile per la analisi finalistica delle informazioni relative ai database ed in questo caso la sua espressione sono il numero elevatissimo di app più o meno sofisticate che forniscono risposte immediate a quesiti di varia natura ed inerenti la applicazione in uso. In alcuni casi la espressione materiale della IA sono le cosiddette CHATBOT (es.CHATGPT4) che sono in grado di utilizzare le informazioni nel database "madre" sotto forma di linguaggio ed utilizzando le innumerevoli potenzialità di erudizione dello stesso producendo un pregevole risultato sia per quanto concerne lo stile linguistico sia la lingua di scelta (composizione e traduzione). Questa modalità di azione della IA rassomiglia moltissimo al computer HAL del visionario film di Stanley Kubrick, 2001 Odissea nello spazio, in cui l'equipaggio di una base spaziale viene esautorato dalla presa di potere di una intelligenza artificiale che prende il comando come in un futuristico (oggi antico) ammutinamento. La versione più attraente di IA che alimenta le fantasie degli studiosi da salotto sono gli umanoidi (i cosiddetti robot) che sono la sintesi delle due funzioni precedenti della IA in quanto capaci di elaborare, risolvere rapidamente problemi a domanda e interagire attraverso un linguaggio più o meno stereotipato che manca del timbro vocale che solo le corde vocali e la interpretazione del sentimento può generare. Anche in questo caso ci aiuta una buona conoscenza della filmografia USA che annovera una magnifica pellicola di Steven Spielberg ispirata all'italianissimo Pinocchio di Collodi e proprio intitolata "A.I." nella quale però l'umanoide era in realtà un umano molto lontano dai bambocci che vediamo oggi esaltati come i prodotti umanizzati della intelligenza artificiale. L'elemento cruciale che permette a questo sistema di funzionare è il cosiddetto "machine learning" che rappresenta la fase di alfabetizzazione dei sistemi che permettono di tradurre i dati disarticolati e spesso caotici racchiusi nei database in archivi intellegibili ed interrogabili sulla base di un approccio razionale che è

indispensabile per trasformare il biblico chaos in una informazione utilizzabile.

Soffermandoci un attimo sul problema della estrusione professionale del medico dal sistema da parte della sumentrante IA, credo che le paure siano del tutto insensate. Non c'è dubbio che il ricorso ai sistemi esperti ed enciclopedici può avere una serie di vantaggi di grande rilevanza nell'ambito della medicina moderna (Tabella 1). E' altrettanto vero che già oggi noi ricorriamo a sistemi di IA nella nostra pratica clinica di tutti i giorni senza attribu-

Implicazioni cliniche della (e) Intelligenza Artificiale

- Supporto alla diagnosi
- Valutazione probabilità prognostiche
- Sanità pubblica (gestione di big data e identificazione eventi rari)
- Analisi di immagini e dati clinici (ECG → RMN)

Tabella 1

irgli il futuristico acronimo. I sistemi di lettura automatica dei tracciati ECG sono un esempio di quanto indicato in precedenza in quanto in grado di confrontare razionalmente il tracciato in esame con una serie innumerevole di altri tracciati con una risposta già immagazzinata. In questo caso, tuttavia, perché il sistema funzioni è necessario che un uomo immetta i tracciati sotto forma di database specifici ed è necessario un secondo uomo che deve verificare la compatibilità del pensiero delle IA con le caratteristiche del paziente seduto davanti al morituro lettore umano di ECG. Quindi, tutto questo non potrebbe avvenire se il paziente si presentasse davanti ad un computer in assenza di un professionista della lettura. Su questa linea si potrebbe andare avanti all'infinito, con esempi anche più complessi, ma sempre caratterizzati dal fatto che la IA in medicina è destinata a rappresentare sempre "il mondo di mezzo" che svolgerà una funzione indispensabile nell'amplificare il potere di accumulo e interpretazione razionale delle informazioni e delle evidenze, ma la cui possibilità di sopravvivere sarà sempre condizionata dall'intervento indispensabile di "intelligenze naturali" che stanno e staranno collocate all'inizio ed alla fine del percorso di erudizione di questa indispensabile espansione della nostra capacità di archiviazione logico-funzionale, ma la intelligenza è una altra cosa.

Ruolo dei sartani nel trattamento dell'ipertensione lieve-moderata: Focus su Valsartan

Maurizio Destro¹, Claudio Ferri²

¹ Chief Medical Officer International Specialized Hospital of Uganda Limited

² Università dell'Aquila, Dipartimento MeSVA - Ospedale San Salvatore, UOC Medicina Interna e Nefrologia - L'Aquila

La monoterapia antipertensiva è una valida opzione terapeutica per i pazienti con ipertensione lieve-moderata. Nel corso degli anni valsartan si è distinto per le evidenze di efficacia.

Introduzione

L'ipertensione è il disturbo cardiovascolare più diffuso al mondo e, secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, colpisce 1,28 miliardi di adulti di età compresa tra i 30 e i 79 anni in tutto il mondo. In Italia, si stima che il 55-59% della popolazione maggiorenne sia affetta da ipertensione (1).

L'aumento della pressione arteriosa ha origine da una complessa interazione tra fattori ereditari, ambientali (dieta, fumo, consumo di alcol, attività fisica, qualità del sonno e stress) e il processo di invecchiamento. Le più recenti **linee guida della European Society of Hypertension (ESH), pubblicate a Giugno 2023**, hanno confermato i range di definizione dei gradi di ipertensione precedentemente pubblicati nel 2018 (2,3). Tuttavia, le linee guida stesse sottolineano come questa stratificazione in gradi abbia principalmente lo scopo pragmatico di semplificazione della diagnosi e della scelta del trattamento. Esiste infatti una stretta correlazione lineare tra pressione arteriosa ed eventi cardiovascolari o renali a partire da valori di pressione sistolica/diastolica superiori a 115/75 mmHg: un'indagine condotta nel 2002 afferma che ogni incremento di 20 mmHg nella pressione sistolica o di 10 mmHg nella pressione diastolica comporta un raddoppio del rischio di malattie coronariche o ictus fatali (4).

Le cinque principali classi di farmaci raccomandate dalle linee guida ESH 2023 per il trattamento di prima linea dell'ipertensione sono sartani, ACE-inibitori, calcio-antagonisti, diuretici tiazidici e beta-bloccanti (1). Queste classi farmacologiche sono state indicate sulla base di evidenze cliniche che dimostrano la loro **efficacia nel ridurre la pressione sanguigna in monoterapia**, la **riduzione della morbilità e della mortalità** negli studi controllati randomizzati, nonché un **profilo di tollerabilità e sicurezza favorevole** (2). È significativo sottolineare che, tra queste cinque classi di farmaci, gli inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) sono considerati una componente fondamentale della strategia terapeutica per l'ipertensione. Tuttavia, nei pazienti con ipertensione di stadio 1, un lieve aumento della pressione sistolica (< 150 mmHg) e/o un basso rischio cardiovascolare, può essere valutata l'opzione della monoterapia iniziale (2).

L'avvio di un trattamento antipertensivo precoce nei pazienti con ipertensione lieve-moderata è essenziale al fine di **prevenire il danno d'organo e ridurre il rischio cardiovascolare residuo associato a un trattamento tardivo** (3,5). Studi epidemiologici a lungo termine hanno infatti evidenziato un'associazione significativa tra pressione sanguigna elevata (superiore a 130/80 mmHg) e un aumentato rischio di eventi cardiovascolari e mortalità nel lungo termine, nei giovani adulti (5,6).

Nei pazienti con ipertensione di stadio 1, un lieve aumento della pressione sistolica (< 150 mmHg) e/o un basso rischio cardiovascolare, può essere valutata l'opzione della monoterapia iniziale.

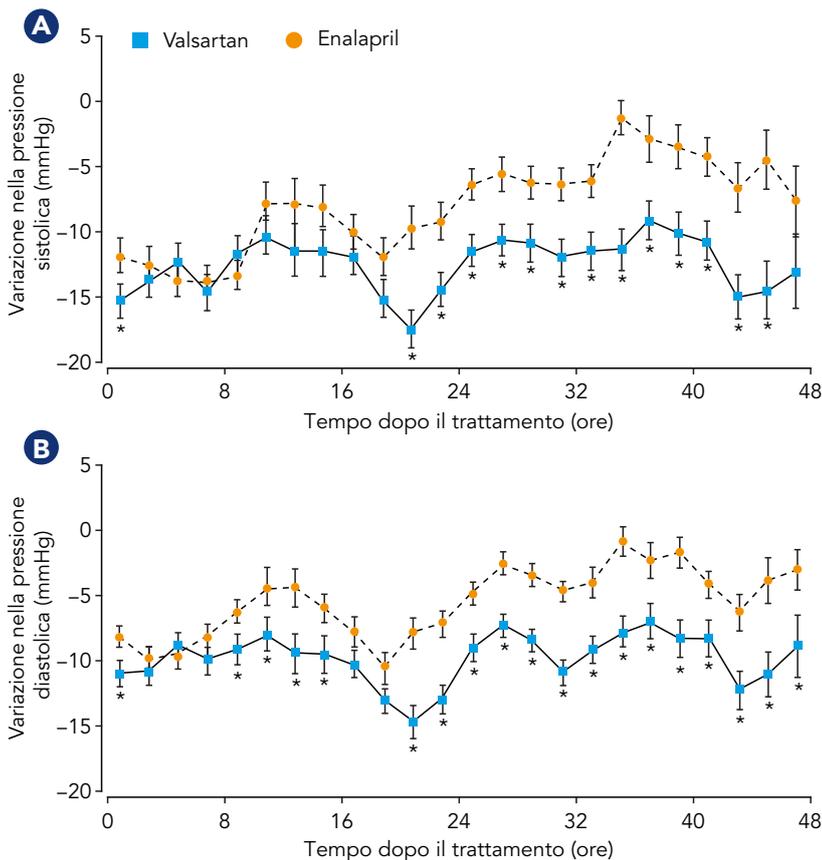
Queste evidenze sono state poi confermate anche nei pazienti anziani con ipertensione di stadio 1 e a basso-medio rischio cardiovascolare tramite un'importante meta-analisi del 2014, che ha analizzato cinque trial clinici condotti con disegno randomizzato e controllato e ha coinvolto un totale di 8.974 partecipanti (7). In questa meta-analisi, il trattamento antipertensivo ha ridotto

significativamente tutti gli eventi cardiovascolari maggiori, tra cui ictus e malattia coronarica combinati (-34%) e la mortalità per tutte le cause (-19%) attraverso una riduzione di 7 mmHg della pressione sistolica (7). Infine, lo studio HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation*) ha dimostrato che la riduzione della pressione arteriosa, anche all'interno di un range considerato "normale", è sicura e comporta vantaggi significativi per la salute cardiovascolare (8).

In ultimo, nella gestione dell'ipertensione, è di fondamentale importanza raccomandare significative modifiche dello stile di vita, come fare attività fisica, assumere meno sale e perdere peso. Queste modifiche dovrebbero essere accompagnate da una terapia farmacologica selezionata criticamente tra le opzioni disponibili **al fine di identificare quella più adatta al singolo paziente**. Al di là delle terapie combinate, largamente impiegate per ottenere un adeguato controllo pressorio, è importante riconoscere che la monoterapia rimane un'opzione valida per un'ampia gamma di pazienti, in particolar modo per coloro che presentano ipertensione lieve-moderata anche a seguito delle modifiche dello stile di vita. Tra le classi di farmaci antipertensivi attualmente raccomandate, i sartani si distinguono per l'ottimo profilo di maneggevolezza. Rispetto agli ACE inibitori, i sartani presentano un tasso di effetti collaterali più simile al placebo e sono associati a un minor tasso di interruzione del trattamento rispetto a tutte le altre terapie antipertensive (2). Questa classe di farmaci si propone, perciò, come un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento dell'ipertensione, consentendo una gestione adeguata della pressione sanguigna e riducendo il rischio di eventi cardiovascolari. Uno studio comparativo con enalapril ha dimostrato che valsartan è in grado di mantenere un efficace controllo pressorio anche dopo le prime 24 ore dalla somministrazione e di essere più efficace dell'ACE-inibitore sia durante il trattamento attivo che dopo l'omissione di una dose (Figure 1 e 2) (9).

er essere accompagnate da una terapia farmacologica selezionata criticamente tra le opzioni disponibili **al fine di identificare quella più adatta al singolo paziente**. Al di là delle terapie combinate, largamente impiegate per ottenere un adeguato controllo pressorio, è importante riconoscere che la monoterapia rimane un'opzione valida per un'ampia gamma di pazienti, in particolar modo per coloro che presentano ipertensione lieve-moderata anche a seguito delle modifiche dello stile di vita. Tra le classi di farmaci antipertensivi attualmente raccomandate, i sartani si distinguono per l'ottimo profilo di maneggevolezza. Rispetto agli ACE inibitori, i sartani presentano un tasso di effetti collaterali più simile al placebo e sono associati a un minor tasso di interruzione del trattamento rispetto a tutte le altre terapie antipertensive (2). Questa classe di farmaci si propone, perciò, come un'opzione terapeutica efficace e sicura per il trattamento dell'ipertensione, consentendo una gestione adeguata della pressione sanguigna e riducendo il rischio di eventi cardiovascolari. Uno studio comparativo con enalapril ha dimostrato che valsartan è in grado di mantenere un efficace controllo pressorio anche dopo le prime 24 ore dalla somministrazione e di essere più efficace dell'ACE-inibitore sia durante il trattamento attivo che dopo l'omissione di una dose (Figure 1 e 2) (9).

Variatione della pressione arteriosa rispetto al basale durante il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa di 48 ore in assenza di una dose: valsartan vs enalapril

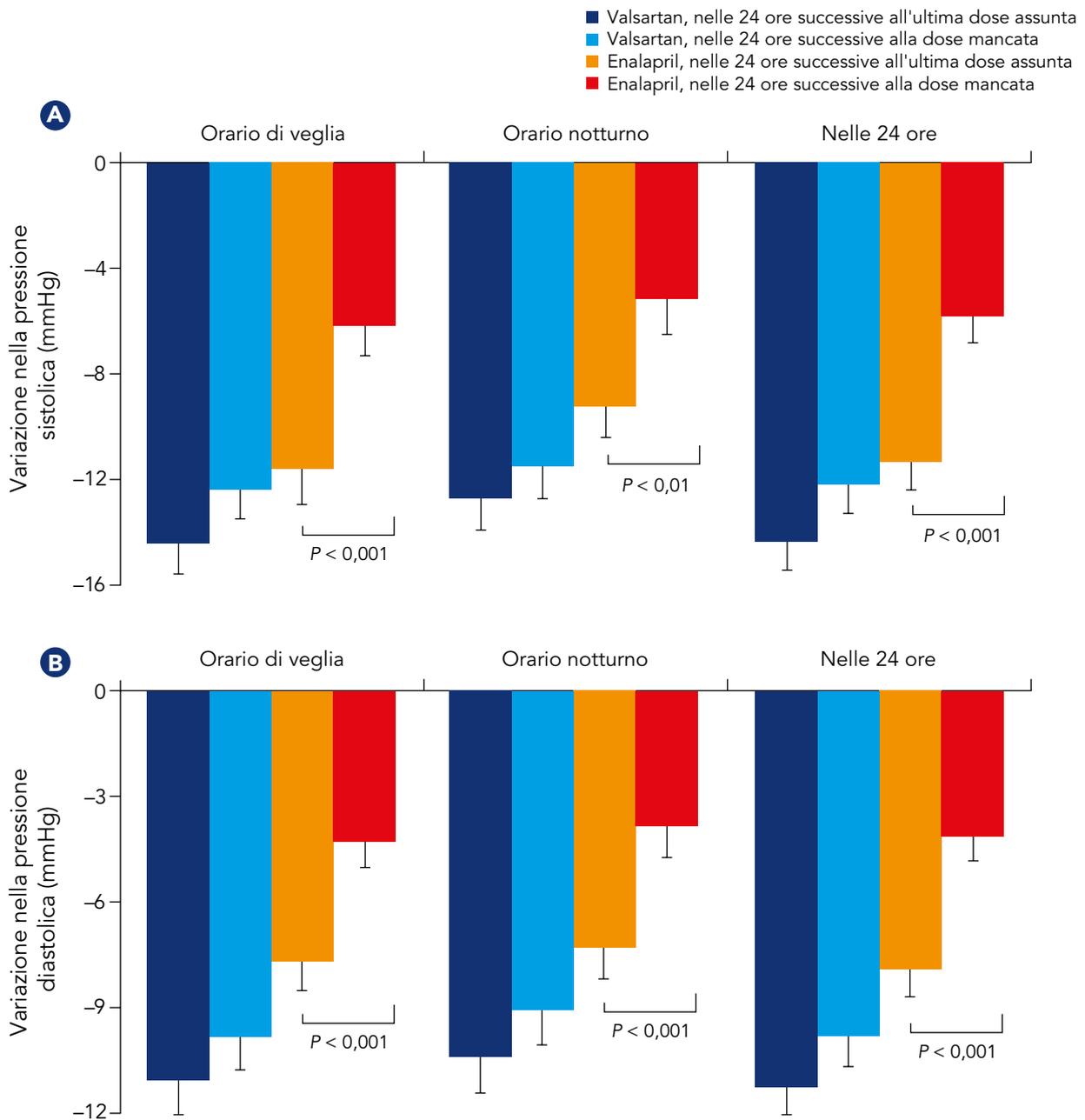


Variazioni medie (SD) rispetto al basale durante il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa di 48 ore, incluse le 24 ore successive a 1 dose mancata, dopo 16 settimane di terapia con valsartan 160 mg/die o enalapril 20 mg/die in pazienti con ipertensione essenziale di grado 1 o 2. *P < 0,05 rispetto a enalapril.

Modificato da ref. (9)

Figura 1

Variazioni medie della pressione arteriosa rispetto al basale prima e dopo la non assunzione di una dose: valsartan vs enalapril



Variazioni medie (SD) rispetto al basale nelle ore di veglia, di sonno e nelle 24 ore dopo 16 settimane di terapia con valsartan 160 mg/die e enalapril 20 mg/die in pazienti con ipertensione essenziale di grado 1 o 2. I dati, ricavati dal monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa di 48 ore condotto al termine del trattamento, sono presentati separatamente per le prime 24 ore (il giorno successivo all'ultima dose) e per le seconde 24 ore (dopo aver mancato 1 dose).

Modificato da ref. (9)

Figura 2

Sartani a confronto: Valsartan vs. Olmesartan nello studio Destro

Nel 2005, è stato pubblicato un interessante studio, a cura di M. Destro e colleghi, effettuato su valsartan e olmesartan in pazienti con ipertensione essenziale da lieve a moderata (10). L'obiettivo di questo studio era quello di **confrontare l'efficacia antipertensiva di valsartan con quella di olmesartan dopo 2 e 8 settimane di trattamento**, mediante monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore in pazienti con ipertensione essenziale lieve-moderata (10).

Olmesartan è un antagonista selettivo non peptidico dei recettori AT1 (recettore dell'angiotensina II di tipo 1) con un efficace controllo pressorio nelle 24 ore, superiore a quello di altri farmaci antipertensivi, in particolare modo nei pazienti anziani ipertesi (11). Valsartan possiede un profilo farmacodinamico diverso da olmesartan, in quanto antagonista altamente selettivo del recettore AT1, caratteristica che lo rende il sartano a maggiore selettività per questo target terapeutico (12). Inoltre, a differenza di olmesartan, valsartan non richiede una biotrasformazione per essere attivo farmacologicamente.

Popolazione e disegno di studio

Lo studio di Destro e colleghi aveva un disegno prospettico, randomizzato, *open-label*, a bracci paralleli e con *endpoint* in cieco. Sono stati considerati idonei all'inclusione nello studio 114 pazienti ambulatoriali (64 uomini e 50 donne), di età compresa tra 35 e 75 anni e con ipertensione lieve-moderata (definita come diastolica > 95 mmHg e < 110 mmHg alla fine di un periodo di *wash-out* iniziale di 2 settimane). Sono stati invece esclusi i pazienti affetti da ipertensione secondaria, insufficienza cardiaca, aritmie gravi, infarto miocardico o ictus nei precedenti 6 mesi, insufficienza renale o epatica e malattie croniche terminali o gravi.

Dopo un iniziale periodo di due settimane di sospensione della terapia precedente (*wash-out*) i pazienti sono stati randomizzati per ricevere valsartan 160 mg o olmesartan 20 mg una volta al giorno. **I timepoints di valutazione della pressione arteriosa comprendevano il termine del periodo di wash-out iniziale, considerato come il valore basale di confronto, e due valutazioni effettuate a 2 e 8 settimane di trattamento.** Per ciascuna visita, sono state misurate la pressione arteriosa (PA), la frequenza cardiaca (FC) e la tollerabilità alla terapia.

Misurazione della pressione arteriosa

Per la misurazione della PA è stato impiegato uno sfigmomanometro a mercurio standard effettuando tre misurazioni sullo stesso braccio a intervalli di 2 minuti dopo un periodo di riposo di 10 minuti in posizione seduta. Diversamente, per il monitoraggio ambulatoriale della PA sulle 24 ore, è stato utilizzato un registratore portatile, non invasivo e automatico. I dati analizzati includono **i valori pressori medi di 24 ore, diurni e notturni** (PA sistolica, diastolica e FC) e **la percentuale di letture al di sopra dei valori soglia** (sistolica > 140 mmHg; diastolica > 90 mmHg). Infine, i dati di monitoraggio ambulatoriale della pressione sanguigna delle 24 ore sono stati utilizzati per calcolare l'**"indice di regolarità"** (in inglese "*smoothness index*"). Tale indice viene calcolato dividendo la media delle variazioni della PA nelle 24 ore di trattamento per la deviazione standard corrispondente. Lo *smoothness index* riflette la stabilità dell'effetto antipertensivo nelle 24 ore e correla con la capacità degli agenti antipertensivi di invertire o ritardare la progressione dei danni agli organi bersaglio (3,13).

Risultati

Del totale dei partecipanti, 107 hanno completato lo studio, suddivisi tra 55 nel gruppo trattato con valsartan e 52 in quello trattato con olmesartan. Sia valsartan che olmesartan hanno ridotto significativamente la PA in questi pazienti senza influire sulla frequenza cardiaca nel corso delle 8 settimane di trattamento (Tabella 1A). Entrambi i farmaci hanno inoltre dimostrato una significativa riduzione della percentuale di letture di PA superiori ai valori soglia (sistolica > 140 mmHg e diastolica > 90 mmHg) in ciascuno dei periodi temporali valutati (Tabella 1B). Tuttavia, **valsartan ha dimostrato un effetto più rapido e pronunciato a due settimane rispetto a olmesartan, fornendo un migliore controllo della PA durante le 24 ore.** La Figura 3 mostra infatti come, nelle prime 2 settimane di trattamento, valsartan abbia comportato una maggiore riduzione della PA sistolica e diastolica in ciascuno dei periodi temporali valutati, rispetto a olmesartan. La differenza tra i due trattamenti, sebbene meno evidente dopo 8 settimane, era ancora presente nei valori di PA diastolica nell'intervallo delle 24 ore e durante la notte (Figura 3). Il calcolo dell'andamento medio della pressione sistolica e diastolica ogni ora dopo 2 e 8 settimane di trattamento ha mostrato che, sia olmesartan che valsartan,

A

Misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca (media ± SD):
valsartan vs olmesartan

	24 Ore			Giorno			Notte		
	Basale	2 settimane	8 settimane	Basale	2 settimane	8 settimane	Basale	2 settimane	8 settimane
PAS, mmHg									
Olmesartan	146,0±5,7	134,0±5,9*	131,4±5,8*	150,3±5,9	138,0±5,9*	135,3±6,0*	133,2±7,4	121,9±7,7*	119,5±7,4*
Valsartan	146,4±5,3	132,1±5,2*†	130,7±5,1*	150,7±5,3	136,1±5,2*†	134,7±5,1*	133,4±8,0	120,2±7,1*†	118,9±6,9*
PAD, mmHg									
Olmesartan	90,8±4,3	81,8±3,5*	79,6±3,3*	94,2±4,3	84,7±3,6*	82,4±3,4*	80,8±6,0	72,9±5,1*	71,1±4,7*
Valsartan	90,7±3,9	79,5±4,0*†	78,5±4,0*§	94,2±3,9	82,5±4,0*†	81,5±4,0*	80,2±6,0	70,8±5,6*†	69,4±5,6*§
FC, battiti/min									
Olmesartan	70,6±6,4	70,8±6,0	70,6±5,9	73,0±7,3	73,3±6,8	73,2±6,7	63,3±5,4	63,2±5,5	63,0±5,3
Valsartan	70,4±6,5	70,5±6,2	70,5±6,1	72,7±7,2	72,9±6,8	72,9±6,8	63,6±5,8	63,3±5,7	63,5±5,2

B

Percentuale di letture oltre valori soglia (%): valsartan vs olmesartan

	24 Ore			Giorno			Notte		
	Basale	2 settimane	8 settimane	Basale	2 settimane	8 settimane	Basale	2 settimane	8 settimane
PAS >140 mmHg									
Olmesartan	67,39	31,65*	21,55*	83,44	41,03*	27,46*	19,23	3,53*	3,85*
Valsartan	69,02	24,24*†	19,17*	85,15	31,62*†	25,05*	20,61	2,12*	1,52*†
PAD >90 mmHg									
Olmesartan	57,69	14,02*	8,97*	72,33	18,16*	11,65*	13,78	1,60*	0,96*
Valsartan	54,39	8,56*†	6,89*§	69,60	11,01*†	9,09*	8,79	1,21*	0,30*§

*P<,001 vs. basale; †P<,001 vs. olmesartan; ‡P<,01 vs. olmesartan; §P<,05 vs. olmesartan

PAS: Pressione Arteriosa Sistolica; PAD: Pressione Arteriosa Diastolica; FC: Frequenza Cardiaca

Modificato da ref. (10)

Tabella 1

mantenevano il loro effetto antipertensivo per tutte le 24 ore, comprese le ore più distanti dall'assunzione del farmaco precedente (Figure 4 e 5). Infine, l'indice medio "di regolarità", ossia lo "smoothness index", per la PA sistolica e diastolica, era significativamente maggiore per valsartan rispetto a olmesartan a 2 settimane, ad indicare un migliore mantenimento dell'effetto antipertensivo e una maggiore omogeneità dell'effetto rispetto a olmesartan (differenza tra valsartan e olmesartan a 2 settimane [sistolica] = 0,26±0,54; differenza tra valsartan e olmesartan a 2 settimane [diastolica] = 0,30±0,59; p < 0,01), mentre a 8 settimane l'effetto è risultato più comparabile (differenza tra valsartan e olmesartan a 8 settimane [sistolica] = 0,02±0,73; differenza tra valsartan e olmesartan a 8 settimane [diastolica] = 0±0,75).

Conclusioni degli autori

Il diverso profilo antipertensivo tra valsartan e olmesartan osservato in questo studio viene attribuito alla differente affinità al recettore AT1 e alle diverse proprietà farmacocinetiche dei due farmaci. Valsartan possiede, infatti, un'alta affinità per i recettori AT1 e non richiede biotrasformazione, il che potrebbe contribuire alla sua azione più diretta (12). Valsartan si dimostra dunque un trattamento efficace per l'ipertensione lieve-moderata, con un profilo stabile e con un effetto antipertensivo più rapido rispetto ad olmesartan. I suoi benefici permettono di diminuire il carico presente sul cuore, causato da una PA anormalmente alta, prevenendo più efficacemente la morbilità e la mortalità cardiovascolare.

Variatione della pressione arteriosa rispetto al basale: valsartan vs olmesartan

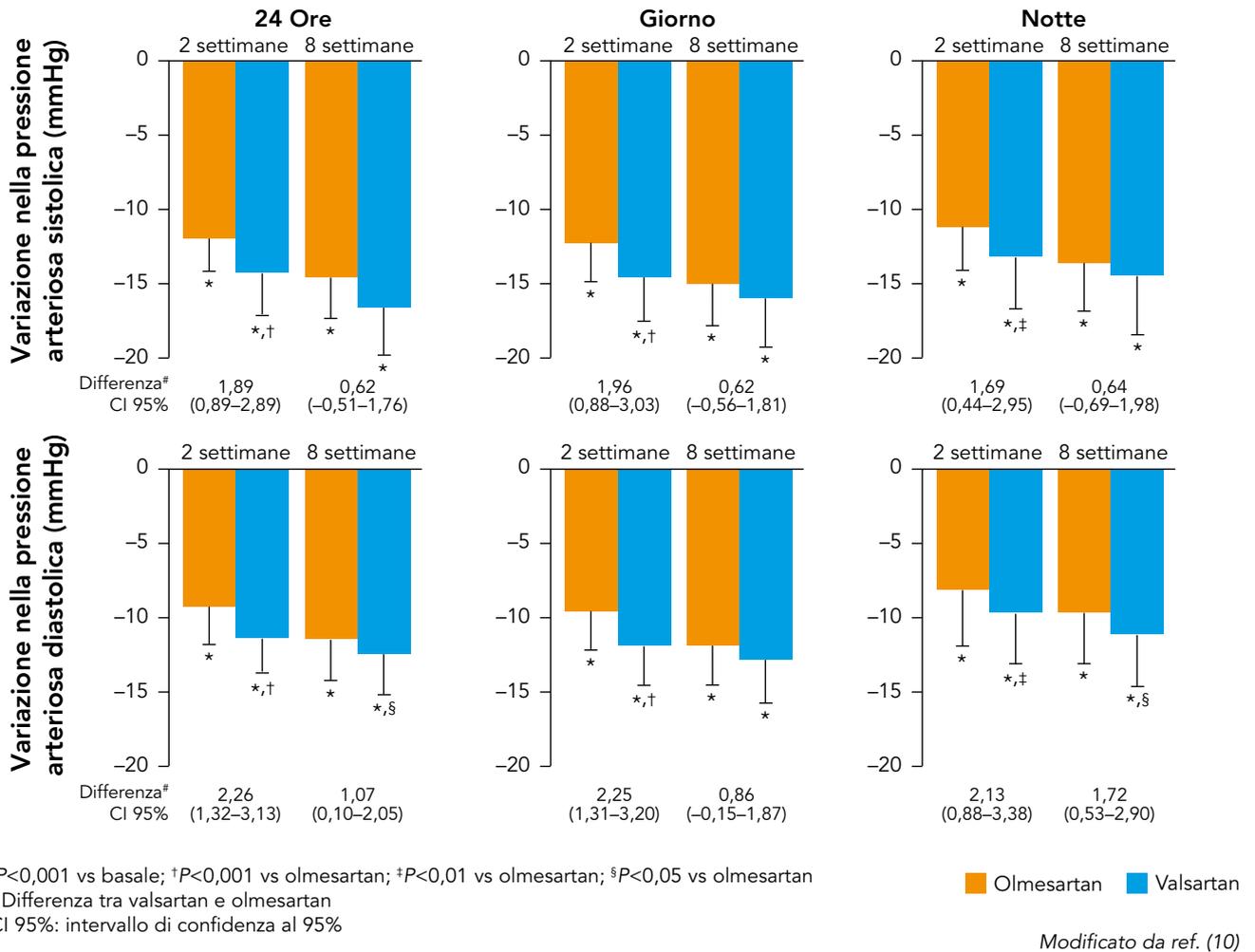


Figura 3

Andamento dei valori pressori nelle 24 ore dall'assunzione di olmesartan

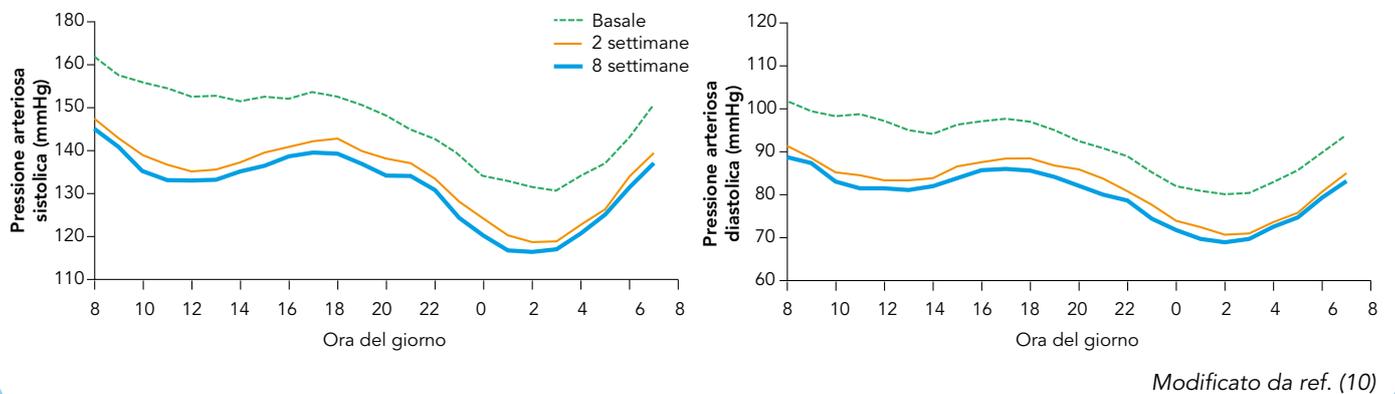
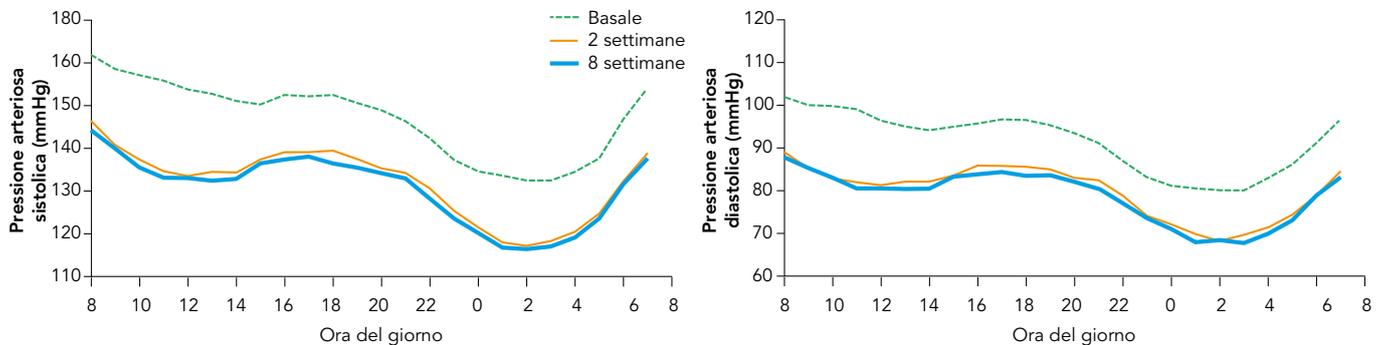


Figura 4

Andamento dei valori pressori nelle 24 ore dall'assunzione di valsartan



Modificato da ref. (10)

Figura 5

Attualità dell'efficacia del trattamento con valsartan

Lo studio di Destro e colleghi ha coinvolto una popolazione di pazienti ambulatoriali, uomini e donne di età compresa tra i 35 e i 75 anni, che presentavano ipertensione lieve-moderata senza importanti comorbidità cardiovascolari e metaboliche. Questa popolazione è rappresentativa di una considerevole porzione di pazienti ipertesi in Italia al giorno d'oggi, ossia coloro che sono caratterizzati da una condizione patologica non particolarmente grave, ma che richiede un intervento farmacologico e comportamentale al fine di prevenire l'insorgenza di problematiche cardiovascolari. Secondo i dati epidemiologici del progetto italiano "Cuore", il 19% degli uomini e il 14% delle donne all'interno della popolazione generale si trovano in una condizione di rischio, espressa da una pressione sistolica tra 140 e 160 mmHg e una pressione diastolica tra 90 e 95 mmHg (14). Inoltre, il 38,2% negli uomini e il 29,1% nelle donne con ipertensione, di età compresa tra i 35 e i 74 anni, non è consapevole di questa sua condizione, secondo dati del 2018-2019 (15). È infatti importante considerare che **l'ipertensione lieve-moderata non causa sintomi evidenti e può spesso passare inosservata**. Vi è poi un'ampia porzione di pazienti che è invece consapevole della propria ipertensione ma non riceve terapia farmacologica (14,5% degli uomini e 16,7% delle donne) o riceve una terapia farmacologica non adeguata (21,4% degli uomini e 15,0% delle donne) (15). Sulla base di questi dati epidemiologici, è possibile affermare che lo studio svolto da Destro e colleghi abbia coinvolto una popolazione di pazienti, ossia con ipertensione scarsamente

controllata ma non grave, che è ancora rilevante ai giorni nostri, a quasi 20 anni di distanza. La necessità primaria di questa categoria di pazienti è quella di un trattamento **efficace e costante** nel tempo per ridurre la pressione arteriosa elevata. Nel corso degli anni, si è andata consolidando l'evidenza di Valsartan come valido e versatile strumento antipertensivo per un'ampia varietà di pazienti – anziani, donne, giovani, pazienti obesi, diabetici (16) – che ben rappresenta la complessità della popolazione a rischio basso-moderato anche al giorno d'oggi. Pertanto, un'ampia percentuale di pazienti potrebbe trarre vantaggio da un trattamento antipertensivo basato su valsartan, considerando l'effetto rapido e l'efficacia uniforme sul controllo pressorio sulle 24 ore, diurni e notturni, dimostrati nello studio di Destro e colleghi. Il rapporto annuale Osmed redatto da AIFA afferma che, nel 2021, circa un quarto della popolazione italiana ha utilizzato farmaci antipertensivi, tra questi si evidenzia una prevalenza d'uso del 29,8% di beta-bloccanti, del 18,6% di ACE-inibitori, del 17,8% di calcio antagonisti, del 12,8% di sartani e dell'11,8% di diuretici (1). Alcune di queste terapie potrebbero non essere adeguatamente personalizzate alle esigenze specifiche del paziente, perciò con esiti insufficienti nel contenimento dei valori pressori al di sotto del limite raccomandato.

Valsartan si dimostra un trattamento efficace per l'ipertensione lieve-moderata, con un profilo stabile e con un effetto antipertensivo rapido.

Una meta-analisi del 2011 ha valutato i benefici di valsartan utilizzando dati *real-world* provenienti da sette studi, per un totale di 19.533 pazienti esaminati (17). Lo studio comprendeva pazienti il cui trattamento antipertensivo di prima linea non aveva avuto successo. L'impiego di valsartan in seconda o ultima linea, per un periodo di tempo di 90 giorni, ha comportato notevoli e consistenti benefici farmacoterapeutici, riducendo la pressione sanguigna e il rischio cardiovascolare complessivo (17). Come mostrato nella Figura 6, mentre al basale il 45,9% dei pazienti era classificato come a rischio aggiuntivo alto o molto alto, questa percentuale scendeva al 25,6% a 90 giorni di distanza (17).

Inoltre, è importante notare che la variabilità della pressione sanguigna è un forte predittore di ictus e mortalità, sia nel breve che nel lungo termine (18–22). Pertanto, è fondamentale considerare la uniformità e costanza di un trattamento antipertensivo nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da ipertensione.

Conclusioni

La monoterapia antipertensiva rimane un'opzione terapeutica valida per un'ampia gamma di pazienti che manifestano ipertensione lieve-moderata. Tra le diverse opzioni disponibili, i sartani si distinguono per il loro eccellente profilo di maneggevolezza e, tra questi, valsartan ha dimostrato, nel corso degli anni, di essere un farmaco efficace nel controllo della pressione arteriosa. Lo studio di Destro e colleghi ha dimostrato l'ottimo grado di stabilità nell'azione antipertensiva nel corso delle 24 ore dall'assunzione del farmaco. Questa proprietà ha acquisito negli anni crescente valore, in quanto le variazioni della pressione sistolica sono andate sempre più correlandosi con un aumentato rischio cardiovascolare. Inoltre, valsartan ha dimostrato un'azione antipertensiva più stabile ed efficace rispetto ad enalapril sia nelle 24 ore successive all'ultima dose assunta, sia anche in caso di mancata assunzione di una dose. Pertanto, valsartan rappresenta un'importante opzione terapeutica per il trattamento dell'ipertensione lieve-moderata, offrendo un controllo adeguato della pressione sanguigna e contribuendo alla prevenzione di eventi cardiovascolari.

Riduzione del rischio cardiovascolare totale con valsartan: dal basale al follow-up

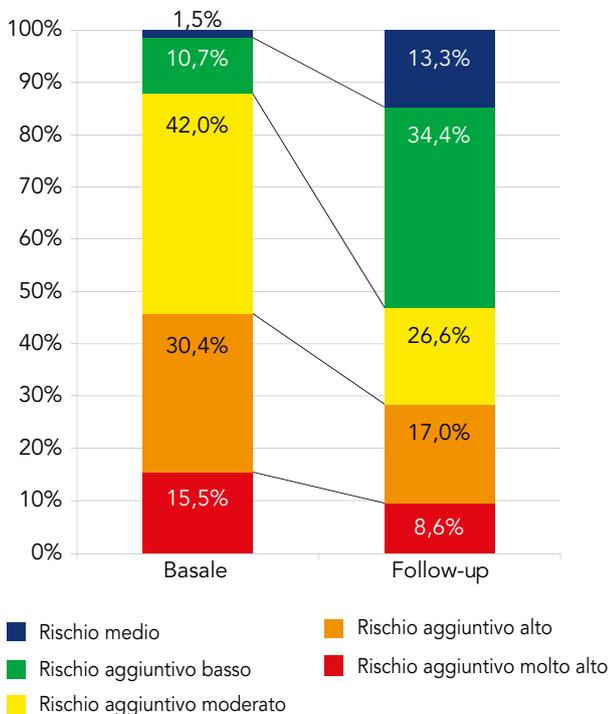


Figura 6

Bibliografia

- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali AI del F. L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2021.
- Mancia(Chairperson) G, Kreutz(Co-Chair) R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). J Hypertens. :10.1097/HJH.0000000000003480.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 1 settembre 2018;39(33):3021–104.
- Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. The Lancet. 14 dicembre 2002;360(9349):1903–13.
- Williams B. High blood pressure in young people and premature death. BMJ. 22 febbraio 2011;342:d1104.
- Sundström J, Neovius M, Tynelius P, Rasmussen F. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. BMJ. 22 febbraio 2011;342:d643.
- Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension.

1. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials. *J Hypertens.* dicembre 2014;32(12):2285.
8. Sleight P. The HOPE Study (Heart Outcomes Prevention Evaluation). *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst JRAAS.* marzo 2000;1(1):18–20.
9. Hermida RC, Ayala DE, Khder Y, Calvo C. Ambulatory blood pressure-lowering effects of valsartan and enalapril after a missed dose in previously untreated patients with hypertension: a prospective, randomized, open-label, blinded end-point trial. *Clin Ther.* gennaio 2008;30(1):108–20.
10. Destro M, Scabrosetti R, Vanasia A, Mugellini A. Comparative efficacy of valsartan and olmesartan in mild-to-moderate hypertension: results of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Adv Ther.* 2005;22(1):32–43.
11. Omboni S, Malacco E, Mallion JM, Volpe M, Zanchetti A, Study Group. Twenty-four hour and early morning blood pressure control of olmesartan vs. ramipril in elderly hypertensive patients: pooled individual data analysis of two randomized, double-blind, parallel-group studies. *J Hypertens.* luglio 2012;30(7):1468–77.
12. Siragy HM. Angiotensin receptor blockers: how important is selectivity? *Am J Hypertens.* novembre 2002;15(11):1006–14.
13. Parati G, Omboni S, Rizzoni D, Agabiti-Rosei E, Mancia G. The smoothness index: a new, reproducible and clinically relevant measure of the homogeneity of the blood pressure reduction with treatment for hypertension. *J Hypertens.* novembre 1998;16(11):1685–91.
14. Ipertensione: i numeri in Italia [Internet]. SIIA. [citato 30 giugno 2023]. Disponibile su: <https://siia.it/per-il-pubblico/ipertensione/ipertensione-i-numeri-in-italia/>
15. Dati su rischio cardiovascolare sulla popolazione italiana [Internet]. [citato 30 giugno 2023]. Disponibile su: <https://www.cuore.iss.it/indagini/CuoreData>
16. Black HR, Bailey J, Zappe D, Samuel R. Valsartan: more than a decade of experience. *Drugs.* 2009;69(17):2393–414.
17. Abraham I, MacDonald K, Hermans C, Aerts A, Lee C, Brié H, et al. Real-world effectiveness of valsartan on hypertension and total cardiovascular risk: review and implications of a translational research program. *Vasc Health Risk Manag.* 2011;7:209–35.
18. Chowdhury EK, Owen A, Krum H, Wing LMH, Nelson MR, Reid CM, et al. Systolic blood pressure variability is an important predictor of cardiovascular outcomes in elderly hypertensive patients. *J Hypertens.* marzo 2014;32(3):525–33.
19. Vidal-Petiot E, Stebbins A, Chiswell K, Ardissino D, Aylward PE, Cannon CP, et al. Visit-to-visit variability of blood pressure and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary heart disease. Insights from the STABILITY trial. *Eur Heart J.* 1 ottobre 2017;38(37):2813–22.
20. Muntner P, Whittle J, Lynch AI, Colantonio LD, Simpson LM, Einhorn PT, et al. Visit-to-Visit Variability of Blood Pressure and Coronary Heart Disease, Stroke, Heart Failure, and Mortality: A Cohort Study. *Ann Intern Med.* 1 settembre 2015;163(5):329–38.
21. Stevens SL, Wood S, Koshiaris C, Law K, Glasziou P, Stevens RJ, et al. Blood pressure variability and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 9 agosto 2016;354:i4098.
22. Rothwell PM, Howard SC, Dolan E, O'Brien E, Dobson JE, Dahlöf B, et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension. *Lancet Lond Engl.* 13 marzo 2010;375(9718):895–905.

Statina + Aspirina: la mini-polipillola per tutti i pazienti ad alto rischio?

Giovambattista Desideri, Lucia Pendenza, Francesco Di Tommaso
*Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente - Divisione di Geriatria,
Università dell'Aquila*

La combinazione di aspirina e statina ad alta intensità rappresenta un approccio moderno alla prevenzione cardiovascolare, mirato a semplificare il trattamento e massimizzarne l'efficacia protettiva nei pazienti ad alto rischio. L'importanza di questa sinergia terapeutica si basa su robuste evidenze scientifiche e offre un'opportunità concreta di migliorare l'aderenza terapeutica e ridurre il rischio cardiovascolare in modo significativo.

La terapia ipocolesterolemizzante rappresenta uno dei cardini su cui poggia la prevenzione cardiovascolare in ragione del ruolo del colesterolo LDL, e delle altre lipoproteine contenenti apo-B, nel determinismo degli eventi cardiovascolari dimostrato in modo inequivocabile da una mole enorme di studi di genetica, osservazionali e di intervento (1,2). La coerenza e consistenza di queste evidenze, unitamente a quelle derivanti da studi biologici e sperimentali, indicano chiaramente che il colesterolo LDL ha un rapporto causale nelle malattie cardiovascolari su base aterosclerotica e che la riduzione dei suoi livelli circolanti riduce il rischio di eventi cardiovascolari in misura proporzionale all'entità della riduzione della colesterolemia LDL (1,2). Gli studi di randomizzazione mendeliana, peraltro, dimostrano in modo evidente come l'esposizione a lungo termine a bassi livelli di colesterolo LDL si associ a livelli di rischio assai più bassi di quelli ottenibili con una riduzione della colesterolemia LDL a medio termine, quale quella che tipicamente osserviamo nel corso di un trial randomizzato controllato (1,2). Questi dati dimostrano che l'effetto del colesterolo LDL sugli eventi cardiovascolari oltre che essere causale è anche cumulativo. Nel considerare il livello di rischio che compete al colesterolo LDL dovremmo, quindi, considerare sia i livelli di colesterolemia LDL che i tempi di esposizione. Appare, dunque, evidente l'opportunità di impostare un trattamento ipocolesterolemizzan-

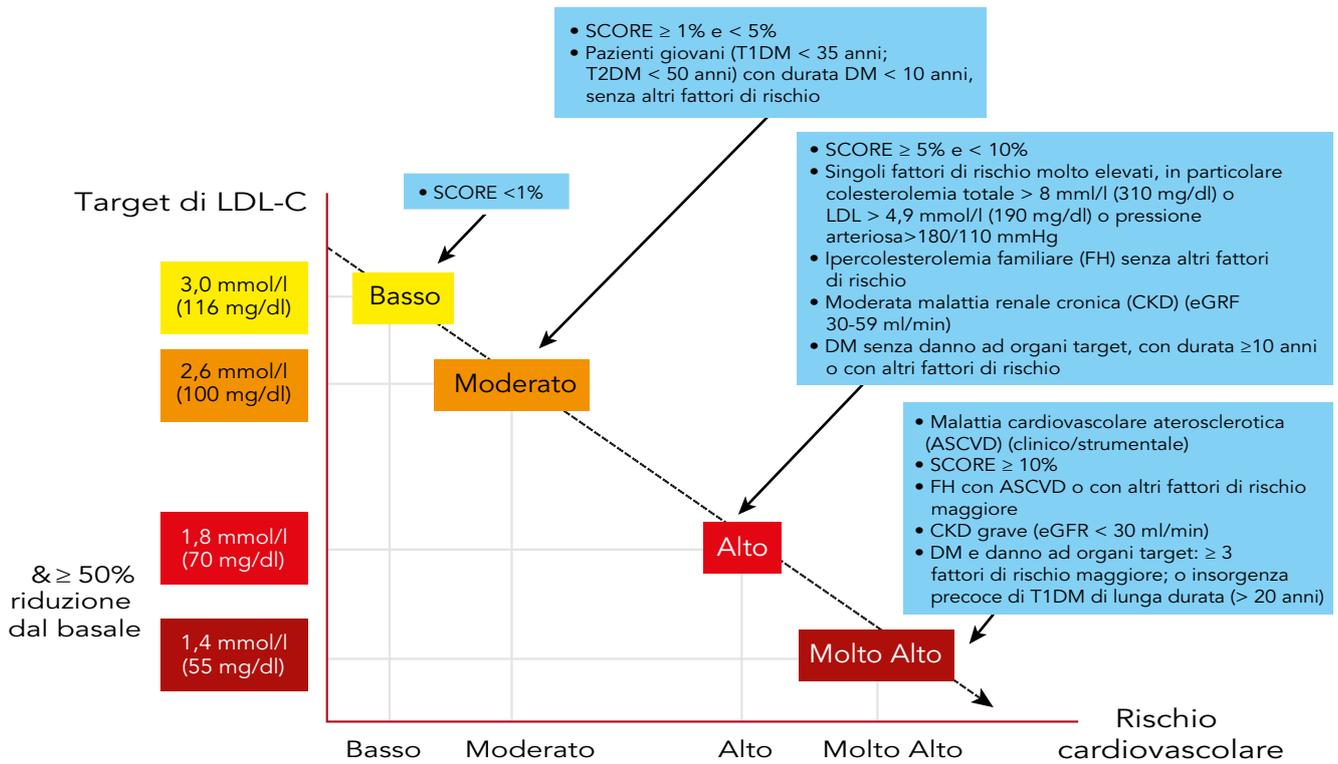
te che consenta di raggiungere e mantenere nel tempo i target di colesterolo LDL raccomandato dalle linee guida. La riduzione della colesterolemia LDL è fondamentale ma non meno rilevante appare l'ottimizzazione del controllo di tutti i determinanti del profilo di rischio del paziente definendo gli schemi terapeutici di volta in volta più opportuni (2). A tale riguardo, nel corso degli ultimi anni è stata rivolta una crescente attenzione alla possibilità di implementare le strategie di prevenzione cardiovascolare ricorrendo ad associazioni precostituite di farmaci di classi diverse a realizzare "polipillole" a varia composizione che coniugano l'efficacia protettiva dei singoli componenti con la sempre opportuna semplificazione degli schemi terapeutici (3). La recente introduzione in commercio della combinazione statina+aspirina risponde appieno a queste esigenze di semplicità e efficacia protettiva.

Invero, a oltre cento anni dalla sua scoperta, l'aspirina è ancora un farmaco di riferimento in prevenzione cardiovascolare. Le linee guida internazionali ne raccomandano l'uso in chi ha già avuto un evento (2). L'assunzione di aspirina a basse dosi, infatti, riduce mediamente di un quinto gli eventi cardiovascolari (infarto miocardico non-fatale, ictus non-fatale e morte per cause vascolari) nei pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus o attacco ischemico transitorio. In termini assoluti si tratta di una riduzione dell'incidenza annuale di eventi non fatali

pari a circa 10-20 per 1000 pazienti con una riduzione più contenuta, ma comunque significativa, della mortalità per cause vascolari (4,5). In questi pazienti il beneficio netto derivante dall'assunzione di aspirina in termini di protezione cardiovascolare viene solo minimamente inficiato dall'aumento del rischio emorragico, soprattutto rappresentato dai sanguinamenti gastrointestinali, in quanto quest'ultimo è nettamente inferiore, in media dalle 20 alle 50 volte, rispetto alla riduzione degli eventi cardio- e cerebrovascolari (4,5). In prevenzione primaria l'uso di aspirina a basse dosi (75-100 mg) è raccomandato dalle linee guida dell'ESC (2,6,7) (classe IIb, livello A) in pazienti diabetici di tipo 1 o 2 che abbiano i seguenti criteri: evidenza di almeno un danno di organo (rene o retina) oppure tre o più fattori di rischio tradizionali, indipendentemente dalla durata di malattia oppure durata di malattia ≥ 10 anni senza danno di organo ed almeno un fattore di rischio tradizionale oppure diabete di tipo 1 da > 20 anni. L'uso di aspirina in prevenzione primaria è anche raccomandato nei pazienti diabetici asintomatici che però abbiano una chiara evidenza strumentale o mar-

catori di patologia aterosclerotica coronarica, carotidea o agli arti inferiori, indipendentemente da età, durata di malattia e altri fattori di rischio. In particolare, l'evidenza mediante imaging (ecografia o risonanza magnetica) di stenosi significative carotidee, femorali, coronariche, o un punteggio di calcio coronarico elevato o un indice caviglia-braccio ridotto (< 0.9) vengono considerati "modificatori del livello di rischio", ovvero aumentano il livello di rischio cardiovascolare e rendono il paziente eleggibile alla prevenzione primaria (8). Questo non solo nella popolazione diabetica, ma anche in quella non diabetica (8). Quanto sopra esposto dimostra in modo evidente come per la generalità dei pazienti che hanno indicazione all'uso di aspirina a basse dosi sussista anche l'indicazione all'assunzione di una terapia ipocolesterolemizzante (1,2). Le linee guida per la gestione delle dislipidemie, infatti, raccomandano target di colesterolo LDL estremamente ambiziosi in quei pazienti che, in ragione di un elevato livello di rischio cardiovascolare, hanno una precisa indicazione all'assunzione di aspirina a basse dosi. Nei pazienti a rischio molto alto l'obiettivo è una riduzione del colesterolo

Target di colesterolo LDL in relazione al diverso profilo di rischio



ASCVD = malattia cardiovascolare aterosclerotica; BP = pressione sanguigna; CKD = malattia renale cronica; CV = cardiovascolare; DM = diabete mellito; eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata; FH = ipercolesterolemia familiare; LDL-C = colesterolo delle lipoproteine a bassa densità; PCSK9 = proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = DM di tipo 1; T2DM = DM di tipo 2; TC = colesterolo totale

Rappresentazione grafica da ref. 1

Figura 1

Secondo le Linee Guida per la generalità dei pazienti che hanno indicazione all'uso di aspirina a basse dosi sussiste l'indicazione all'assunzione di terapia ipocolesterolemizzante.

I dati dell'osservatorio nazionale indicano che meno del 50% dei pazienti assumono con sufficiente regolarità i farmaci ipocolesterolemizzanti ed antipertensivi.

LDL \geq del 50% rispetto al basale e un valore $<$ 55 mg/dL, in quelli a rischio alto ci si prefigge una riduzione del colesterolo LDL \geq del 50% rispetto al basale e un valore $<$ 70 mg/dL, e, infine, nei pazienti con malattie cardiovascolari aterosclerotiche che manifestano un secondo evento vascolare entro 2 anni (non necessariamente dello stesso tipo) durante l'assunzione di statine al massimo dosaggio tollerato, potrebbe essere considerato un obiettivo di colesterolo LDL $<$ 40 mg/dL (1) (Figura 1). Dal punto di vista del trattamento farmacologico le statine rappresentano il farmaco di prima scelta. Il grado di riduzione del colesterolo LDL è dose-dipendente e varia in base al tipo di statina utilizzata. Esistono, infatti, statine ad alta, moderata e bassa intensità. Quelle ad alta intensità riducono il colesterolo LDL, in media, di almeno il 50%, quella a moderata intensità lo riducono del 30-50% (1). La necessità di ridurre la colesterolemia LDL di almeno il 50% nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato - per i quali può essere considerato anche l'uso di aspirina a basse dosi - restringe la scelta alle 2 statine ad alta intensità attualmente disponibili, rosuvastatina ed atorvastatina (1,9) (Figura 2). Il razionale di una terapia di combinazione con aspirina a basse dosi + statina ad alta intensità, a dosaggio differenziato in relazione al target di colesterolo LDL da raggiungere, poggia evidentemente sulla opportunità di semplificare il trattamento dei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare che, in quanto tali, necessitano spesso di

schemi terapeutici variamente articolati (2). Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza in quanto la scarsa aderenza alle diverse strategie di prevenzione cardiovascolare si viene sempre più configurando come un vero e proprio fattore di rischio occulto (10). Le misure preventive, infatti, dispiegano loro effetti favorevoli in un arco di tempo decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono, quindi, che il paziente riceva la terapia in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci. La mancanza di aderenza diventa così un fattore di rischio significativo ma spesso nascosto. In effetti, se un paziente non assume il farmaco prescritto, non potrà ottenerne alcun beneficio. I dati dell'osservatorio sull'uso dei farmaci dimostrano come meno del 50% dei pazienti assumano con sufficiente regolarità i farmaci ipocolesterolemizzanti ed antipertensivi (11). La complessità dello schema terapeutico rappresenta probabilmente uno dei più importanti determinanti della scarsa aderenza terapeutica, ragione per cui una crescente attenzione viene posta dalle linee guida internazionali all'uso di combinazioni di farmaci della stessa classe o di classi diverse in associazioni precostituite, in modo da favorire l'aderenza terapeutica (3). Peraltro, la personalizzazione del trattamento utilizzando la combinazione aspirina+statina ad alta intensità è decisamente agevole, in quanto la dose di aspirina è standard mentre quella di statina può essere definita a priori nella generalità dei pazienti (12).

La possibilità di una sinergia protettiva tra aspirina e statina rappresenta un altro elemento di valutazione a favore di questa combinazione farmacologica. La presenza di ipercolesterolemia, infatti, sembra poter condizionare una riduzione della risposta delle piastrine all'effetto antiaggregante di aspirina (13). La riduzione della colesterolemia garantita dalla presenza di una statina potrebbe, quindi, rendere le piastrine maggiormente responsive all'aspirina (20). L'effetto antinfiammatorio della terapia con statine potrebbe rappresentare un ulteriore fattore di potenziamento dell'efficacia antiaggregante di aspirina (13). Le statine, infatti, svolgono una certa azione antiaggregante inquadabile nell'ambito delle molteplici proprietà farmacologiche, dipendenti e/o indipendenti dalla riduzione del colesterolo LDL (14,15). Numerosi sono i meccanismi fisiopatologici di volta

Range di riduzione percentuale del colesterolo LDL che è possibile ottenere con i dosaggi (in mg) indicati per le diverse statine

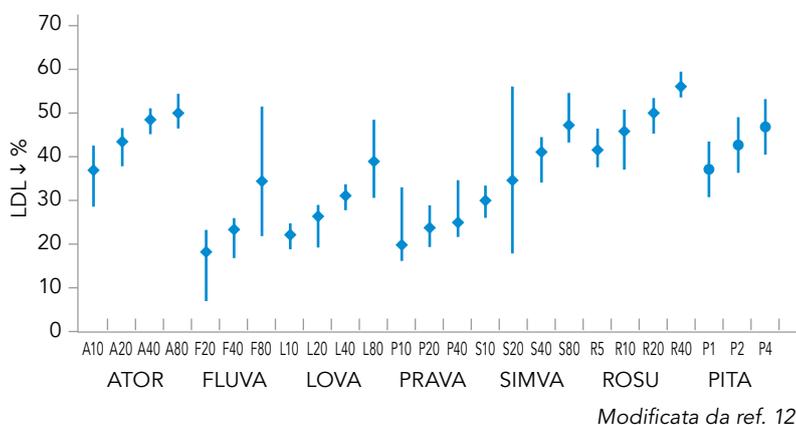


Figura 2

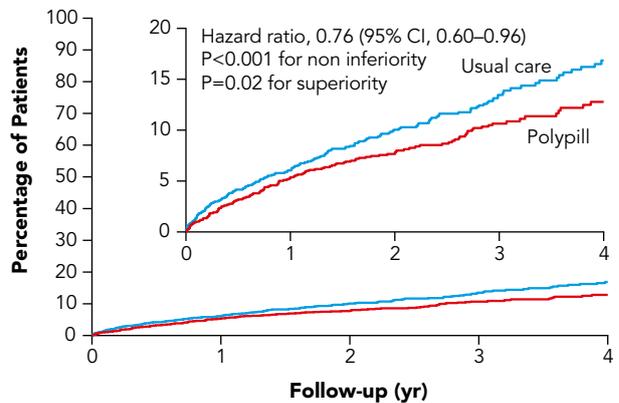
in volta suggeriti per spiegare la riduzione della trombogenicità ematica durante trattamento con statine: le variazioni dei livelli serici di colesterolo LDL e del contenuto cellulare piastrinico di colesterolo; l'induzione della ossido nitrico-sintasi piastrinica; l'inibizione della sintesi di trombassano A2; l'inibizione dell'espressione del CD40L piastrinico e della liberazione di trombina mediata da CD40L; il legame del farmaco alle piastrine (14,15,16). Evidenze indirette di una possibile interazione favorevole della combinazione aspirina+statina sono state recentemente prodotte dall'*International Polycap Study 3 (TIPS-3)*, i cui risultati sono stati presentati all'*American Heart Association 2020 Scientific Sessions* virtuali e pubblicati contemporaneamente sul *New England Journal of Medicine* (17). Nel periodo di follow-up di quasi cinque anni, l'aggiunta di aspirina al trattamento con una polipillola quotidiana contenente simvastatina 40 mg, atenololo 100 mg, ramipril 10 mg e idroclorotiazide 25 mg ha determinato una riduzione aggiuntiva degli eventi cardiovascolari del 31% mentre il trattamento con la sola aspirina ha ridotto la morte cardiovascolare, l'infarto o l'ictus del 14% in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria (17). Appare meritevole di menzione anche l'ottimo profilo di tollerabilità della polipillola contenente aspirina con un'occorrenza di sanguinamenti gastrointestinali non superiore a quanto osservato nel gruppo placebo (17).

Lo studio *Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE)* ha prodotto recentemente una ulteriore prova documentale - questa volta in un contesto di prevenzione secondaria - del valore aggiunto dell'uso di una combinazione preconstituita di farmaci cardioprotettivi, la polipillola per l'ap-punto, rispetto all'assunzione estemporanea degli stessi farmaci (18). Lo studio, randomizzato controllato, ha arruolato 2499 pazienti con storia di infarto miocardico occorso nei 6 mesi precedenti, assegnati all'uso di una polipillola che prevedeva una combinazione di aspirina (100 mg), ramipril (2.5, 5 o 10 mg) e atorvastatina (20 o 40 mg) o ad una strategia terapeutica tradizionale che prevedeva l'uso dei medesimi farmaci somministrati separatamente. L'outcome primario dello studio era un combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale o necessità di urgente rivascolarizzazione. L'outcome secondario principale era un composito di morte cardiovascolare,

infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale. Nel corso di una mediana di follow-up di 36 mesi nei pazienti trattati con polipillola è stata osservata una significativa riduzione del rischio dell'outcome primario del 24% (hazard ratio 0.76, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.60 e 0.96, $p=0.02$) e dell'outcome secondario (hazard ratio 0.70, intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.54 e 0.90, $p=0.005$) (Figura 3). La frequenza degli eventi avversi è risultata simile nei 2 gruppi

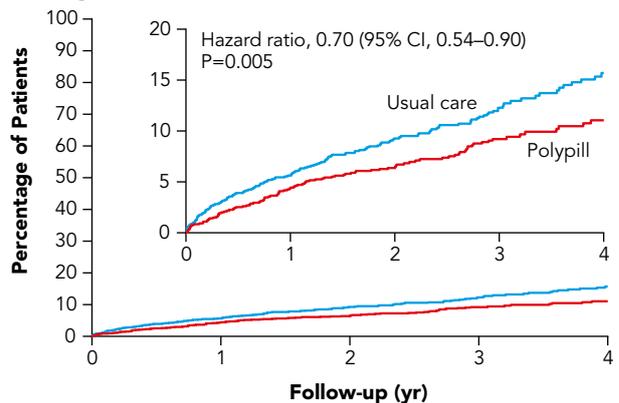
Incidenza cumulativa dell'outcome primario (combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale o necessità di urgente rivascolarizzazione) e secondario principale (combinato di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1, ictus ischemico non fatale)

A Primary Outcome



No. at Risk	0	1	2	3	4
Usual care	1229	1075	852	518	196
Polypill	1237	1064	848	511	192

B Key Secondary Outcome



No. at Risk	0	1	2	3	4
Usual care	1229	1079	857	522	196
Polypill	1237	1074	859	521	201

Modificata da ref. 18

Figura 3

L'aggiunta di aspirina al trattamento con polipillola ha determinato una riduzione addizionale di eventi cardiovascolari del 31% e ha mostrato un ottimo profilo di tollerabilità.

di trattamento mentre l'aderenza terapeutica, misurata con la *Morisky Medication Adherence Scale*, è risultata significativamente migliore nei pazienti che assumevano la polipillola (18). E' interessante notare come, nonostante il diverso livello di aderenza tra i 2 gruppi di trattamento, non siano state osservate differenze significative per ciò che riguarda il controllo pressorio ed i livelli di colesterolo LDL raggiunti. Invero, è lecito ipotizzare che ciò debba essere ricondotto a valori medi piuttosto bassi di questi due parametri e al disegno in aperto dello studio che può avere favorito l'adozione di stili di vita salutari. E' ipotizzabile che il vantaggio terapeutico legato all'uso della polipillola possa essere dovuto in parte ad effetti pleiotropici di statina e ACE-inibitore, assunti con maggiore regolarità nei pazienti assegnati al trattamento con polipillola, ed in parte alla assunzione di aspirina con maggiore regolarità (18).

Conclusioni

Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare nel nostro Paese la principale causa di mortalità e morbilità. La prevenzione efficace di queste patologie poggia sulla combinazione di farmaci che agiscono sui meccanismi fisiopatologici sottesi allo sviluppo e alla progressione della patologia aterosclerotica ed alla comparsa delle sue complicanze trombotiche. Statina e aspirina rappresentano due pilastri fondamentali di ogni strategia di prevenzione nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato. La combinazione aspirina + statina ad alta intensità potrebbe rappresentare un esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare in cui il concetto di semplificazione terapeutica si coniuga perfettamente con una sinergia di efficacia protettiva, garantendo quella resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

Bibliografia

- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
- Trialist Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.
- Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*.2009;373:1849-1860.
- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad192. doi: 10.1093/eurheartj/ehad192.
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77
- Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr;35(2):139-51.
- Colivicchi C, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. (*G Ital Cardiol* 2010; 11 (5 Suppl 3): 124S-127S)
- Uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2020. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1542390/Rapporto-OsMed-2020.pdf>
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
- De Berardis G, Sacco M, Evangelista V et al. Aspirin and Simvastatin Combination for Cardiovascular Events Prevention Trial in Diabetes (ACCEPT-D): design of a randomized study of the efficacy of low-dose aspirin in the prevention of cardiovascular events in subjects with diabetes mellitus treated with statins. *Trials* 2007;8:21 doi:10.1186/1745-6215-8-21
- Puccetti L, Santilli F, Pasqui AL, et al. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on thromboxane-dependent platelet activation and oxidative stress in hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2011; 214:122-8.
- Sanguigni V, Pignatelli P, Lenti L, et al. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2005;111:412-9.
- Puccetti L, Pasqui AL, Pastorelli M, et al. Platelet hyperactivity after statin treatment discontinuation. *Thromb Haemost* 2003;90:476-82.
- Yusuf S, Joseph P, Dans A et al. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2021; 384:216-228.
- Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt AJ et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77.



ROSUASA

Rosuvastatina / Acido Acetilsalicilico

MIGLIOR ADERENZA¹ per la PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE²



INDICAZIONI TERAPEUTICHE²

PREVENZIONE SECONDARIA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI, come terapia di sostituzione nei pazienti adulti adeguatamente controllati con i monocomponenti somministrati in concomitanza a dosi terapeutiche equivalenti.



28
capsule
Ricetta ripetibile
Classe A - nota 13



POSOLOGIA:
1 cpr al giorno, insieme
al pasto,
ANCHE A PRANZO²



DOSAGGI DISPONIBILI²:
5/100mg;
10/100mg;
20/100mg

RCP ROSUASA



1. Prevenzione Italia 2021. G ITAL CARDIOL | VOL 22 | SUPPL 1 AL N 5 2021. 2. RCP ROSUASA.

ROSUASA: Regime di dispensazione: classe A; RR; Nota 13. Prezzo al pubblico: 5/100 € 5,35; 10/100 € 6,50; 20/100 € 9,60. Materiale riservato alla classe medica. Vietata la divulgazione, anche parziale, al pubblico. Depositato in AIFA in data 25/08/2023. Cod.6100001427.



PIAM
Pharma &
Integrative Care

Fibrillazione atriale nell'anziano: alla ricerca di un mondo sommerso

Francesca Crosta^{1,2}, Rosa Scurti²

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

² UOC Geriatria, Ospedale Civile Santo Spirito di Pescara

La fibrillazione atriale rappresenta una vera e propria epidemia nell'ambito della popolazione geriatrica. Essendo questa condizione un fattore di rischio per eventi embolici a livello cerebrale e sistemico, la sua identificazione precoce è uno step fondamentale nella pratica clinica quotidiana, al fine di ridurre il rischio di severe complicanze nei pazienti geriatrici.

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta di riscontro più frequente in età avanzata. Studi di popolazione condotti in Europa hanno dimostrato, nel corso di quasi 13 anni di follow-up, una sua incidenza complessiva più alta negli uomini che nelle donne (6,4% vs 4,4%), con trend progressivamente crescente all'aumentare dell'età (1,2). Dopo i 50-60 anni, rispettivamente in uomini e donne, i nuovi casi di fibrillazione atriale sono sempre più numerosi, raggiungendo la massima incidenza oltre gli 80 anni (3). Negli ultratottantenni la prevalenza è di circa il 10%. Probabilmente, le migliori condizioni di cura, con il conseguente aumento della sopravvivenza dopo eventi clinici anche molto gravi, e la maggior attenzione alla diagnosi di aritmia, hanno comportato, in un breve arco temporale, il rapido incremento dei nuovi casi di fibrillazione atriale, particolarmente oltre i 75 e gli 85 anni di età (2,4). In uno studio osservazionale in 21 paesi, il 9% circa degli ultraottantenni aveva fibrillazione atriale (5); in altri contesti, la prevalenza di aritmia in soggetti di età ≥85 anni cresceva addirittura al 23% (6). Ovviamente, questi dati di prevalenza non tengono conto delle forme non diagnosticate la cui rilevanza epidemiologica appare tutt'altro che trascurabile.

La particolare suscettibilità dell'anziano a sviluppare fibrillazione atriale è in parte da ricondurre ai fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico a livello atriale legati

in parte alle modificazioni fisiologiche o "parafisiologiche" del miocardio atriale dovute alla senescenza stessa. Infatti, dal punto di vista anatomico, nel paziente anziano si osserva una progressiva e costante deposizione di tessuto amiloide in atrio, con conseguente perdita di elasticità e contrattilità del miocardio e dilatazione della cavità cardiaca (9). Dal punto di vista elettrico, invece, si verifica un diffuso rallentamento nella conduzione del potenziale elettrico e un aumento dei periodi refrattari dell'atrio associato ad una riduzione della frequenza di scarica del nodo del seno (10). Questi fenomeni involutivi, ovviamente, non sono sempre sufficienti ad innescare una fibrillazione atriale che, se così fosse, dovrebbe interessare tutti gli anziani. Invero, le succitate modificazioni del miocardio rappresentano per lo più condizioni predisponenti che vengono amplificate nelle loro potenzialità aritmogeniche dalla cronica esposizione nel corso della vita ai diversi fattori di rischio che amplificano significativamente il rischio di fibrillazione atriale connesso all'età quali l'eccedenza ponderale e la sindrome delle apnee ostruttive, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito e l'insufficienza renale. Le linee guida 2019 American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society (ACC/AHA/HRS) suggeriscono infatti il controllo dei fattori di rischio come primo intervento per la gestione della fibrillazione atriale sottolineando i benefici

della perdita di peso nei pazienti con fibrillazione atriale e body mass index $>27 \text{ kg/m}^2$ (8). L'ipertensione, in particolare, aumenta considerevolmente il rischio di fibrillazione atriale sia negli uomini che nelle donne (9-13). Invero, la fibrillazione atriale rappresenta una sorta di mini-epidemia nell'ambito dell'ampia popolazione degli anziani ipertesi. Peraltro, l'ictus ischemico dovuto alla fibrillazione atriale è spesso particolarmente grave negli anziani ipertesi con un enorme impatto prognostico sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam* e ricadute socio-economiche di vaste proporzioni (9-13). Non sorprende, quindi, che le linee guida raccomandino lo screening sistematico della fibrillazione atriale nelle popolazioni a rischio più elevato quali, appunto, gli anziani ipertesi (12,14). Non meno rilevante appare il rischio di fibrillazione atriale nei pazienti con patologia coronarica o scompenso cardiaco, problematiche cliniche di comune riscontro nella popolazione geriatrica (15). La malattia coronarica e la fibrillazione atriale spesso coesistono in ragione della condivisione dei principali fattori di rischio. L'ischemia miocardica, inoltre, può contribuire a fenomeni di rimodellamento e di dilatazione atriale che a loro volta aumentano il rischio di fibrillazione atriale e condizionano la prognosi in misura non trascurabile, creando un circolo vizioso di progressiva amplificazione del rischio (16,17). La fibrillazione atriale, infatti, è associata ad un aumentato rischio di infarto miocardico (*risk ratio* 1,54, C.I. 95% 1,26-1,85) (18) e l'infarto miocardico, a sua volta, si associa ad aumentato rischio di fibrillazione atriale (*risk ratio* 1,64, C.I. 95% 1,38-1,96) (19). I pazienti con infarto miocardico hanno un aumentato rischio di morte indipendentemente dal fatto che la fibrillazione atriale venga diagnosticata prima (*odds ratio* 1,86) o concomitantemente all'infarto miocardico (*odds ratio* 1,37) (20). Ancora più stretta è la relazione tra fibrillazione atriale ed infarto miocardico con una reciproca influenza fisiopatologica principalmente dovuta a fenomeni di rimodellamento cardiaco (21). La fibrillazione atriale rappresenta uno dei principali determinanti delle riacutizzazioni di scompenso cardiaco e si associa ad una aumentata mortalità e morbilità (16,22,23). All'opposto, l'ottimizzazione della terapia medica dello scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione è associata ad una riduzione del rischio di fibrillazione atriale (24-27).

L'impatto clinico della fibrillazione atriale è particolarmente rilevante nell'anziano. Il rischio di ictus ischemico nella popolazione con fibrillazione atriale, infatti, è 5 volte maggiore rispetto alla popolazione generale con una diretta responsabilità di questa aritmia su circa il 20% di tutti gli eventi ischemici cerebrali sintomatici, percentuale che nei pazienti anziani ultraottantenni sale al 25-30% (28,29). Non appare inutile sottolineare come la fibrillazione atriale rappresenti uno dei principali fattori di rischio per declino cognitivo e demenza nella popolazione geriatrica (2). Uno studio coreano condotto utilizzando un ampio database amministrativo, ad esempio, ha dimostrato una

Le linee guida raccomandano lo screening sistematico della fibrillazione atriale nelle popolazioni a rischio elevato.

incidenza di demenza significativamente maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale rispetto ai soggetti in ritmo sinusale, con un significativo incremento del rischio di malattia di Alzheimer anche nei soggetti senza storia di ictus. Lo stesso studio ha anche dimostrato un ridotto rischio di demenza nei pazienti con fibrillazione atriale di nuova insorgenza trattati con anticoagulanti orali (*hazard ratio* 0,61, C.I. 95% 0,54-0,68) (30). Simili risultati sono stati prodotti anche da uno studio svedese che ha dimostrato un aumentato rischio di declino cognitivo e demenza nei pazienti con fibrillazione atriale ed una riduzione del 60% del rischio di demenza in corso di terapia anticoagulante nei pazienti con fibrillazione atriale sia incidente che prevalente (*hazard ratio* 0,40, C.I. 95% 0,18-0,92) (31). Peraltro, la frequente coesistenza di comorbilità condiziona in modo non trascurabile la prognosi.

Quanto sopra esposto suggerisce l'opportunità di una precoce identificazione della fibrillazione atriale al fine di definirne l'approccio gestionale più adeguato in termini di controllo della frequenza cardiaca o del ritmo e di impostazione della terapia anticoagulante al fine di ridurre il rischio di ictus (Figura 1) (1). Lo screening opportunistico della fibrillazione atriale attraverso la palpazione del polso rappresenta l'approccio più seguito (32), ma la sua accuratezza diagnostica è piuttosto modesta, con una sensibilità pari a 0,87 ed una specificità pari a 0,81 (33). Invero, la fibrillazione atriale ha spesso carattere parossistico e, conseguentemente, può sfuggire alla singola rilevazione. Non di rado l'ictus embolico rappresenta l'evento con cui viene diagnosticata una fibrillazione atriale fino ad allora misconosciuta in ragione della sua sintomatologia modesta, se non del tutto assente. Per questo motivo le linee guida supportano l'uso di tecniche di monitoraggio per lo screening della fibrillazione atriale negli anziani ipertesi (12,14,34).

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, oltre a rappresentare da anni uno dei pilastri su cui poggia la gestione dell'ipertensione arteriosa (35,36), grazie all'introduzione in commercio di moderni strumenti automatici dotati di specifici algoritmi diagnostici che consentono di porre il sospetto di fibrillazione atriale nel corso della misurazione pressoria, rappresenta anche una preziosa opportunità per la identificazione della quota misconosciuta di fibrillazione atriale. Una meta-analisi di 6 studi finalizzati alla valutazione dell'affidabilità diagnostica della misurazione automatica della pressione arteriosa nell'identificazione della fibrillazione atriale ha evidenziato una sensibilità pari a 0,98 (intervallo di confidenza al

Gestione dei pazienti anziani con fibrillazione atriale

Prevenzione Primaria e Secondaria

- Screening opportunistico
- Perdita di peso
- Attività fisica
- Riduzione del consumo di alcool
- Gestione dell'ipertensione e del diabete mellito



Evitare reazioni avverse ai farmaci

- Assistenza dei farmacologi per valutare le interazioni farmaco-farmaco e il dosaggio appropriato
- Assicurarsi che la concentrazione sierica di digossina sia $<1,2$ ng/ml
- Sincopi e cadute/infortuni sono maggiori con l'uso di AAD, specialmente amiodarone



Riduzione del rischio di ictus

- Screening opportunistico?
- Utilizzare punteggi di rischio, guidati dalle linee guida, per la prevenzione dell'ictus e del sanguinamento
- Evitare una prescrizione ridotta di anticoagulanti orali



Riduzione del rischio di sanguinamento

- Valutazione dei fattori di rischio modificabili del sanguinamento
- Terapisti occupazionali e fisioterapisti identifichino modi per evitare cadute
- Esercizi per aumentare forza ed equilibrio sono fondamentali
- Se il paziente necessita di DAPT e OAC, utilizzare la DAPT per il minor tempo necessario



Modificato da ref. (1)

Figura 1

95% compreso tra 0,95 e 1,00) ed una specificità pari a 0,92 (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0,88 e 0,96) (37).

E' evidente che l'utilità diagnostica dei dispositivi automatici per la misurazione della pressione arteriosa nell'individuazione della fibrillazione atriale è condizionata dalla validità degli algoritmi utilizzati. A questo riguardo è meritevole di menzione un recente studio condotto in 99 pazienti anziani (età media 70,2 anni) sottoposti simultaneamente a registrazione elettrocardiografica e a misurazione della pressione arteriosa con dispositivo automatico (Omron BP785N) provvisto di specifico algoritmo per la rilevazione di una possibile fibrillazione atriale. Questo studio ha dimostrato una accuratezza diagnostica dell'87,88% con una sensibilità del 100% ed una specificità dell'84,8% (38). La ricerca tecnologica ha reso oggi disponibili speciali manicotti - quali l'*Intelli-wrap-cuff* in dotazione con il misuratore automatico Omron M6

L'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta una preziosa opportunità per l'identificazione della quota misconosciuta di fibrillazione atriale.

comfort-IT - in grado di misurare correttamente la pressione arteriosa senza risentire in modo significativo delle diverse misure di circonferenza brachiale. Queste speciali manicotti, peraltro, consente di rilevare la pressione in modo accurato senza essere condizionato ad un eventuale malposizionamento a livello del braccio, elemento che invece può determinare una non trascurabile variabilità delle rilevazioni pressorie quando si utilizzano i bracciali tradizionali.

Le Linee Guida ESC per la fibrillazione atriale sottoleneano come per la diagnosi certa di fibrillazione atriale sia sempre necessaria la conferma elettrocardiografica, considerando la possibilità di utilizzare, oltre alla classica registrazione elettrocardiografica a 12 derivazioni, anche una registrazione elettrocardiografica a singola derivazione con un tracciato di almeno 30 secondi (39). Invero, anche dalla registrazione di una singola derivazione possono essere dedotte tutte le informazioni necessarie per individuare la presenza di fibrillazione atriale. Attualmente sono disponibili in commercio dispositivi di dimensione contenute, e quindi facili da portare con se, che interfacciandosi con una App dedicata consentono di ottenere una registrazione di 1 o 6 derivazioni elettrocardiografiche della durata di 30 secondi, adeguata, secondo quanto indicato dalle linee guida, per lo

L'uso di dispositivi portatili per la registrazione ECG rappresenta un prezioso ausilio per l'identificazione della fibrillazione atriale misconosciuta.

screening della fibrillazione atriale (39). A tale riguardo, i risultati dello studio AF-SMART, condotto in una popolazione di quasi duemila individui ultrasessantacinquenni seguiti in un contesto di *primary care*, mostrano come l'uso del dispositivo portatile per la registrazione elettrocardiografica KardiaMobile abbia consentito di individuare una fibrillazione atriale misconosciuta nell'1,1% dei soggetti sottoposti a screening (40). Meritevoli di attenzione anche i risultati di uno studio condotto da 133 medici di medicina generale canadesi che hanno effettuato uno screening della fibrillazione atriale nei loro pazienti ultrasessantacinquenni in un arco temporale di 3 mesi utilizzando il dispositivo KardiaMobile ECG. Lo studio ha dimostrato l'elevata frequenza della fibrillazione atriale nella popolazione geriatrica rilevando questa aritmia in circa il 6% dei soggetti arruolati nello studio (41). Questa prevalenza piuttosto elevata in confronto a quanto osservato in studi simili esprime probabilmente una particolare attenzione dei medici coinvolti nel ricercare la fibrillazione atriale nei loro pazienti a più elevato rischio di presentare questa aritmia. Non meno interessante il dato relativo alla elevata quota di pazienti che non assumevano anticoagulanti, pari al 71%, pazienti che erano ignari di essere affetti da fibrillazione atriale e per i quali si è concretizzata la possibilità di una efficace prevenzione delle complicanze emboliche. Meritevole di menzione l'importante riconoscimento del valore clinico del dispositivo e della sua semplicità d'uso da parte della generalità dei medici coinvolti nello studio.

Conclusioni

Lo screening della fibrillazione atriale rappresenta una problematica clinica di indiscutibile rilevanza. L'attuale disponibilità di dispositivi automatici per la misurazione della pressione arteriosa dotati di specifici algoritmi per rilevare la possibile presenza di irregolarità del ritmo cardiaco rappresenta una preziosa opportunità per identificare quella quota sommersa di fibrillazione atriale responsabile di una proporzione rilevante di eventi embolici a livello cerebrale e sistemico, soprattutto nella popolazione geriatrica. Non meno interessanti per lo screening della fibrillazione atriale sono i moderni dispositivi che consentono di derivare, interfacciandosi con una App dedicata, una registrazione elettrocardiografica di 1 o più derivazioni della durata di 30 secondi, nel rispetto di quanto raccomandato dalle linee guida. Questi dispositivi, infatti, semplici da usare e di dimensioni contenute, rappresentano una preziosa opportunità per estendere

con semplicità lo screening della fibrillazione atriale ad ampie fasce di popolazione, come i pazienti geriatrici tra i quali la fibrillazione atriale misconosciuta è una problematica assai frequente e condiziona ricadute cliniche spesso particolarmente rilevanti.

Bibliografia

1. Marchionni N, Fumagalli S, Bo M, et al. Percorso clinico decisionale nel paziente anziano fragile con fibrillazione atriale: la proposta di un gruppo di lavoro multidisciplinare. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2021 Feb;22(2 Suppl 1):e3-e27.
2. Volgman AS, Nair G, Lyubarova R, et al. Management of Atrial Fibrillation in Patients 75 Years and Older: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jan 18;79(2):166-179. doi: 10.1016/j.jacc.2021.10.037.
3. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, et al. Sex differences and similarities in atrial fibrillation epidemiology, risk factors, and mortality in community cohorts: results from the BiomarcCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation* 2017;136:1588-97.
4. Lane DA, Skjoth F, Lip GY, et al. Temporal trends in incidence, prevalence, and mortality of atrial fibrillation in primary care. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005155.
5. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014;129:837-47.
6. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation* 2006;114:119-25.
7. Rocken C, Peters B, Jeunemann G et al. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2091-97
8. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm. Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:104-132.
9. Kirchhof P, Lip GY, Van Gelder IC, et al. Comprehensive risk reduction in patients with atrial fibrillation: emerging diagnostic and therapeutic options. Executive summary of the report from the 3rd AFNET/EHRA consensus conference. *Thromb Haemost*. 2011;106:1012-1019.
10. McIntyre WF, Healey J. Stroke prevention for patients with atrial fibrillation: beyond the guidelines. *J Atr Fibrillation*. 2017;9:1475. doi: 10.4022/jafib.147
11. Chugh SS, Roth GA, Gillum RF, Mensah GA. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9:113-119. doi: 10.1016/j.ghheart.2014.01.004
12. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313
13. Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, et al. Worldwide

- epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837–847.
14. January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. ACC/AHA Task Force Members. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014;130:2071–2104.
 15. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med*. 1995;155:469–473.
 16. Chung MK, Eckhardt LL, Chen LY, et al. Lifestyle and risk factor modification for reduction of atrial fibrillation: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2020;141:e750–e772.
 17. McMurray J, Køber L, Robertson M, et al. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction: results of the Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction (CAPRICORN) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:525–530.
 18. Ruddox V, Sandven I, Munkhaugen J, et al. Atrial fibrillation and the risk for myocardial infarction, all-cause mortality and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2017;24:1555–1566.
 19. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:e000102.
 20. Jabre P, Roger VL, Murad MH, et al. Mortality associated with atrial fibrillation in patients with myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;123:1587–1593.
 21. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation*. 2016;133:484–492.
 22. Ahmed MI, White M, Ekundayo OJ, et al. A history of atrial fibrillation and outcomes in chronic advanced systolic heart failure: a propensity matched study. *Eur Heart J*. 2009;30:2029–2037.
 23. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2003;107: 2920–2925.
 24. Nasr IA, Bouzamondo A, Hulot JS, et al. Prevention of atrial fibrillation onset by beta-blocker treatment in heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2007;28:457–462.
 25. Vermees E, Tardif JC, Bourassa MG, et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insight from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation*. 2003;107:2926–2931.
 26. Maggioni AP, Latini R, Carson PE, et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Am Heart J*. 2005;149:548–557.
 27. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
 28. Lakshminarayan K, Solid CA, Collins JA, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10-year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37(8):1969–74
 29. Marinigh R, Lip GY, Fiotti N, et al. Age as a risk factor for stroke in atrial fibrillation patients: implications for thromboprophylaxis. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; 56(11):827–837
 30. Kim D, Yang PS, Yu HT, et al. Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a population-based cohort. *Eur Heart J*. 2019;40:2313–2323.
 31. Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging: a population-based study. *Neurology*. 2018;91:e1732–e1740.
 32. NICE, Hypertension: Clinical Management of Primary Hypertension in Adults, 2011 CG127. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127> (Assessed 18 Aug. 2015).
 33. Hobbs FD, Fitzmaurice DA, Mant J, et al. A randomised controlled trial and cost effectiveness study of systematic screening (targeted and total population screening) versus routine practice for the detection of atrial fibrillation in people aged 65 and over. The SAFE study, *Health Technol Assess*. 9 (iii-iv, ix-x) (2005) 1–74.
 34. Jones C, Pollit V, Fitzmaurice D, Cowan C. Guideline Development Group. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g3655. doi: 10.1136/bmj.g3655
 35. Mancía G, Kreutz R, Brunström M, et al. Authors/Task Force Members. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension Endorsed by the European Renal Association (ERA) and the International Society of Hypertension (ISH). *J Hypertens*. 2023 Jun 21. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
 36. Unger T, Borghi C, Charchar F et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334–1357.
 37. Verberk WJ, Omboni S, Kollias A et al. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016; 203:465–473
 38. Balanis T, Sander B. Detection of Atrial Fibrillation Using a Home Blood Pressure Monitor. *Vascular Health and Risk Management* 2021;17 407–414
 39. Hindricks G, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373–498.
 40. Orchard J, et al. eHealth tools to provide structured assistance for atrial fibrillation screening, management, and guideline-recommended therapy in metropolitan general practice: the AF-SMART study. *J Am Heart Assoc* 2019;8: e010959.
 41. Godin R, et al. Screening for atrial fibrillation using a mobile, single-lead electrocardiogram in Canadian Primary Care Clinics. *Can J Cardiol* 2019;35:840–845.

OMRON

50 ANNI

ANNIVERSARIO
OMRON Healthcare
Misuratori di Pressione Arteriosa



MISURATORI DI PRESSIONE

Da 50 anni
abbiamo a cuore
l'innovazione

N°1 PIÙ VENDUTO
IN FARMACIA*

* Totale mercato sfigmomanometri
New Line MAT Dicembre 2022 - Valore e Volume

JL
corman
IL VALORE DELLA SCELTA

UNA SCELTA DI VALORE

PER FAVORIRE L'ADERENZA

rosuvastatina/ezetimibe
Cholecomb

TRIVERAM[®]
ATORVASTATINA PERINDOPRIL AMLODIPINA

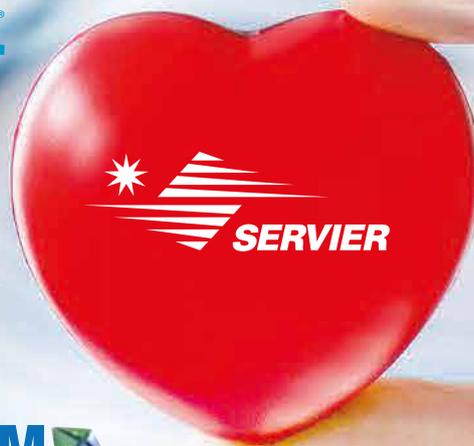
COSYREL[®]
Bisoprololo fumarato Perindopril arginina

TERAXANS⁺
PERINDOPRIL /INDAPAMIDE

TRIPLIAM[▽]
perindopril / indapamide / amlodipina

COVERLAM[▽]
perindopril /amlodipina

Preterax
perindopril arginina / indapamide



Deposito in AIFA in data 21/10/2022
COD. AZ. M-CHOLE-IT-00090

REGIME DI FORNITURA

Medicinali soggetti a prescrizione medica (RR). Classe A. TRIVERAM e CHOLECOMB con Nota 13.

PREZZO AL PUBBLICO

CHOLECOMB 5 mg/10 mg: € 16,04;
CHOLECOMB 10 mg/10 mg: € 18,14;
CHOLECOMB 20 mg/10 mg: € 18,14.
TRIVERAM 10 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/5 mg/5 mg: € 13,58 - TRIVERAM 20 mg/10 mg/5 mg: € 13,98
TRIVERAM 20 mg/10 mg/10 mg: € 15,20 - TRIVERAM 40 mg/10 mg/10 mg: € 15,20.
COSYREL 5 mg/5 mg: € 10,48 - COSYREL 5 mg/10 mg: € 10,48
COSYREL 10 mg/5 mg: € 10,89 - COSYREL 10 mg/10 mg: € 10,89
TERAXANS 10 mg/2,5 mg: € 15,59
TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/5 mg: € 13,36 - TRIPLIAM 5 mg/1,25 mg/10 mg: € 13,36
TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/5 mg: € 13,03 - TRIPLIAM 10 mg/2,5 mg/10 mg: € 13,84
COVERLAM 5 mg/5 mg: € 15,15 - COVERLAM 5 mg/10 mg: € 15,15
COVERLAM 10 mg/5 mg: € 15,70 - COVERLAM 10 mg/10 mg: € 17,41
PRETERAX 2,5 mg/0,625 mg: € 16,50 - PRETERAX 5 mg/1,25 mg: € 16,50
Tali prezzi potrebbero essere soggetti a variazioni determinate da provvedimenti legislativi.
RCP consultabili mediante click sul pulsante.

[Consulta RCP](#)