



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. 4, Dicembre 2023

ISSN 2039-8360

2

L'insostenibile
leggerezza
dell'essere... aderenti

1

Il mondo
al contrario

3

Strategie ipolipemizzanti
per la prevenzione
cardiovascolare:
l'importanza del
trattamento intensivo
e della semplificazione
della terapia

4

CONSENSUS EDITORIALE
Gestione integrata del
paziente con colesterolemia
subottimale:
i nutraceutici evoluti

5

Lo screening
della Fibrillazione
Atriale:
a chi, quando e come

Il mondo al contrario <i>Claudio Borghi</i>	4
L'insostenibile leggerezza dell'essere... aderenti <i>Francesca Crosta, Giovambattista Desideri</i>	6
Strategie ipolipemizzanti per la prevenzione cardiovascolare: l'importanza del trattamento intensivo e della semplificazione della terapia <i>Antonella Ortello, Francesco Comparato, Vincenzo Sucato</i>	12
CONSENSUS EDITORIALE Gestione integrata del paziente con colesterolemia subottimale: i nutraceutici evoluti <i>A cura del Board Scientifico Nazionale</i> <i>Marcello Acquaviva, Fabio L. Albini, Arrigo F.G. Cicero, Egidio Imbalzano, Luigi Marino, Alberto Mazza, Andrea Sala, Giuliano Tocci, Salvatore Tummineri</i>	20
Lo Screening della Fibrillazione Atriale: a chi, quando e come <i>Responsabile Scientifico: Claudio Borghi</i> <i>Giovambattista Desideri, Pasquale Perrone Filardi, Stefano Genovese, Roberto Pontremoli, Pierachille Santus, Fabio Lucio Albini</i>	25

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 nonché 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.

Il mondo al contrario

Claudio Borghi
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

La medicina tradizionale basa le sue scelte e soluzioni terapeutiche sulla dimostrazione della efficacia dei farmaci quale emerge dai risultati degli studi clinici controllati che selezionano le molecole più efficaci e dettano la strategia di impiego nei pazienti in cui si presume una maggiore efficacia. Nell'ambito di questa strategia di condotta è possibile identificare due filoni di ricerca. Il primo finalizzato a mettere a confronto una nuova molecola con un trattamento di controllo (solitamente placebo o farmaco attivo) che cambia a secondo che lo scopo sia quello di dimostrare la efficacia del nuovo farmaco come valore assoluto o come una stima relativa rispetto ad altre soluzioni che hanno già dimostrato la loro efficacia. La seconda opzione è quella del cosiddetto *add-on treatment* (tipica degli studi di fase III-IV) nel quale il trattamento in studio si aggiunge a quelli che hanno dimostrato la loro efficacia precedentemente in una certa tipologia di pazienti e che quindi stima non la efficacia assoluta di una molecola, ma la capacità di potere determinare un ulteriore incremento del beneficio clinico rispetto alla terapia consolidata. Questi ultimi studi rispondono al principio che dal punto di vista etico ogni paziente deve ricevere la migliore terapia disponibile per la sua patologia ed il nuovo che arriva deve dimostrare di sapere aggiungere una ulteriore fetta di vantaggio clinico in termini prognostici. Quest'ultimo aspetto, quantunque corretto in termini di metodo, alimenta però un fenomeno svantaggioso che è quello della polifarmaco terapia che oggi impera nel trattamento di quasi tutte le malattie cronico-degenerative e che è alla base della scarsa aderenza terapeutica e dell'impatto limitato del trattamento rispetto alle attese prevedibili sulla base del razionale farmacologico. Un esempio palese del risultato che si ottiene utilizzando trial di *add-on* sono le attuali linee guida ESC-EAS che suggeriscono come l'approccio alla ipercolesterolemia si debba avvalere innanzitutto di una statina, poi della combinazione con ezetimibe, poi della somministrazione di un inibitore di PCSK (anticorpi monoclonali o siRNA) con la eventuale soluzione

diversiva della somministrazione di acido bempedoico nei pazienti intolleranti al trattamento con statine (e/o ezetimibe). Tuttavia se si osservano i risultati di alcuni degli studi di efficacia basati su farmaci inibitori della proteina PCSK9 si può notare come la loro efficacia in termini di riduzione sia assolutamente comparabile nei soggetti che assumono o non assumono un contemporaneo trattamento con statine o altri ipolipemizzanti. Tutto ciò fa ipotizzare che il meccanismo di azione dei farmaci biologici inglobi, almeno parzialmente, quello delle statine la cui efficacia è infatti parzialmente limitata dalla attivazione dei meccanismi che sottendono al rilascio della proteina PCSK9 in grado di antagonizzare parzialmente l'effetto delle statine riducendo la disponibilità di recettori per le LDL a livello epatico. Lo stesso vale per la somministrazione sequenziale di statine ed ezetimibe, il cui bersaglio terapeutico (proteina NCP1L1) risulta aumentare la sua espressione nei pazienti trattati con statine. Da ciò consegue la possibilità che un ribaltamento a 360° di sequenze di somministrazione di farmaci, anche se non sostenuto da evidenze basate sulla metodologia trialistica potrebbe risultare in un maggiore successo terapeutico o in un successo comparabile a fronte dell'impiego di un minore numero di farmaci con evidenti vantaggi sul piano pratico. In particolare, appare evidente come la somministrazione di un farmaco inibitore della proteina PCSK9 con ricorrenza mensile (anticorpi) o semestrale (siRNA) potrebbe (dovrebbe?) rappresentare la scelta iniziale in grado di ridurre i livelli di LDL nella maggior parte dei pazienti per la assenza di meccanismi di antagonismo diretto (forse solo un modesto contributo da NCP1L1) e sulla base della risposta iniziale a tale trattamento si potrebbe predisporre la somministrazione delle altre classi di farmaci efficaci sul profilo lipidico. Il vantaggio sarebbe clinico, individuale ed economico perché, nonostante il maggiore impegno in termini di costi, si potrebbe recuperare buona parte del maggiore onere di investimento con la maggiore efficacia preventiva che deriverebbe dal miglioramento della aderenza

terapeutica e la minore incidenza di eventi indesiderati. Un esempio parziale della logica di impiego terapeutico di strategie più omnicomprensive è quello che deriva dai risultati dello studio PARADIGM-HF nel quale la somministrazione di sacubitril-valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco a ridotta frazione di eiezione è risultata più efficace in termini di prognosi *quod vitam* rispetto all'ACE-inibitore dimostrando come una strategia che includa nel suo meccanismo d'azione anche farmaci di assoluto riferimento possa essere scalzata con successo avendo il coraggio di valutare la presenza di aree di *overlapping* terapeutico e di scegliere in prima istanza quella, tra le diverse opzioni che si è dimostrata in grado di coprire la maggiore area di rischio definita sui principi della base meccanicistica delle malattie.

Sembra possibile ipotizzare che dopo mezzo secolo di sviluppo di disegni per studi clinici finalizzati a verificare quale possa essere la tenuta di strategie additive nei confronti dello stesso quadro clinico di base, oggi possa essere possibile ipotizzare anche interventi che potremmo definire *upside-down* (Figura 1) nei quali soluzioni terapeutiche a più ampio spettro siano in grado di rappresentare la base e non il vertice di strategie farmacologiche complesse la cui complessità potrebbe tuttavia trovare una possibile soluzione attraverso il ricollocamento sequenziale di soluzioni il cui principio di

Il concetto di *upside-down*



Figura 1

fondo sia la integrazione più appropriata tra meccanismo di malattia e meccanismo d'azione farmacologico. Tutto ciò implica naturalmente il controllo della spesa farmacologica proponendo che la inversione di priorità e quindi di base imponibile di pazienti, debba accompagnarsi ad un ridimensionamento della strategia dei prezzi con il risultato finale di un effetto terapeutico più efficiente ed un controllo della spesa più adeguato.

L'insostenibile leggerezza dell'essere... aderenti

Francesca Crosta¹, Giovambattista Desideri²

¹ Unità Operativa di Geriatria, Presidio Ospedaliero di Pescara

² Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente - Divisione di Geriatria, Università dell'Aquila

Le più recenti evidenze scientifiche enfatizzano l'efficacia della polipillola nella prevenzione cardiovascolare, integrando con successo il concetto di semplificazione terapeutica con una sinergia di efficacia protettiva. Questo approccio moderno rappresenta un tassello imprescindibile per la gestione ottimale del paziente cardiovascolare.

L'insostenibile leggerezza dell'essere, splendido romanzo di Milan Kundera, ha come tema principale la pesantezza esistenziale. Ogni persona vive una sola volta e non si ha mai la possibilità di valutare le proprie scelte, perciò diventa difficile capire se tutto ciò che si fa nella vita è giusto o sbagliato, perché non si ha modo di provare scelte contrarie a quelle prese per fare un paragone. L'accostamento con la posizione di un paziente che si cimenta con strategie di prevenzione cardiovascolare sembra scontato. Il paziente segue le indicazioni del medico come un atto di fede perché non ha certezza che quello che sta facendo sia realmente vantaggioso per il proprio stato di salute. Peraltro, i fattori di rischio cardiovascolare, infatti, per un lungo periodo della loro operatività fisiopatologica in termini di determinanti patogenetici delle malattie cardiovascolari decorrono in forma asintomatica. Il paziente non percepisce, quindi, alcun vantaggio fisico dal loro controllo che, peraltro, nella generalità impone al paziente non trascurabili "sacrifici" in termini di adozione di stili di vita salutari. Non sorprende più di tanto, quindi, che il paziente si conceda deroghe più o meno ampie e più o meno lungo dal rispetto dei "precetti" comportamentali e farmacologici del medico. Invero queste deroghe sono tutt'altro che innocue in quanto la non adeguata aderenza alle indicazioni terapeutiche oggi rappresenta uno dei principali determinanti del successo solo parziale delle diverse strategie di prevenzione cardiovascolare.

Il termine aderenza alla terapia definisce il conformarsi del paziente alle raccomandazioni del medico riguardo ai tempi, alle dosi e alla frequenza nell'assunzione del farmaco per l'intero ciclo di terapia (1,2). La parola aderenza deriva infatti dal latino ad *haerere* (stare attaccato, appoggiarsi), ed indica quindi un'attività che prevede la partecipazione del soggetto perché si aderisce a qualcosa se ci si crede o se si ritiene utile. Il termine aderenza ha progressivamente sostituito quello di *compliance*, molto usato fino alla fine degli anni '90, che definisce invece il grado in cui il comportamento di una persona (assunzione di farmaci, osservanza di diete e cambiamenti nello stile di vita) coincide con le raccomandazioni del medico (3). L'aderenza alle terapie è, quindi, un patto che viene stabilito tra il paziente, il familiare o il caregiver – se si tratta di pazienti anziani, cronici, con polipatologie – e un operatore sanitario e dipende da diversi fattori che riguardano sia la malattia in sé, il numero di farmaci, la complessità degli schemi terapeutici che vengono prescritti, sia le caratteristiche socio-demografiche del paziente e del contesto in cui vive e non ultimo la presenza di qualcuno che si faccia carico della gestione delle terapie, laddove il paziente anziano abbia delle difficoltà nel gestire così tanti farmaci. Gli anziani fragili, spesso polipatologici e politrattati, sono particolarmente a rischio di non essere aderenti alle loro terapie farmacologiche. Un recente studio dell'Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri

IRCCS, condotto a partire dal database amministrativo della Regione Lombardia, in una popolazione di soggetti di età compresa tra i 65 e i 95 anni che vivevano in comunità, ha dimostrato che meno del 20% dei soggetti è risultato completamente aderente a terapie di comune utilizzo quali ipoglicemizzanti, antitrombotici, farmaci per il sistema renina-angiotensina, farmaci agenti sui lipidi, farmaci per il trattamento delle malattie delle ossa, antidepressivi e farmaci per la broncopneumopatia cronica ostruttiva, mentre circa il 40% era scarsamente aderente ad almeno una di esse (4). La classe di farmaci che ha registrato un maggior livello di aderenza era rappresentata dagli antipertensivi, mentre la classe di farmaci in cui si è osservata una più scarsa aderenza è stata quella dei farmaci per la BPCO (4,5). L'analisi dei dati dell'osservatorio sull'uso dei farmaci in Italia (OSMED) forniscono un risultato ancor più sconcertante evidenziando una adeguata aderenza terapeutica – definita come copertura terapeutica (valutata in base alla Dose Definita Die – DDD) – per i farmaci per l'ipertensione arteriosa e lo scompenso cardiaco pari al 52,4%, per i farmaci ipolipemizzanti pari al 43,3% e per i farmaci anticoagulanti pari al 51,6% (6). Come è facile attendersi, l'età geriatrica è associata ad una minore aderenza. La rilevanza clinica della non adeguata aderenza alle terapie croniche è tale da aver indotto alla formulazione da parte di Italia Longeva, l'Associazione nazionale per l'invecchiamento e la longevità attiva del Ministero della Salute, della proposta di prevedere un "indicatore sintetico di aderenza" integrato nel Nuovo Sistema di Garanzia dei Livelli Essenziali di Assistenza, per misurare l'aderenza terapeutica nelle malattie croniche in maniera standardizzata a livello nazionale e dare una risposta concreta al problema della scarsa aderenza alle cure, particolarmente rilevante tra gli anziani e fortemente acuito dalla pandemia (7). Tra le diverse azioni implementate per migliorare l'aderenza, quelle che si sono rivelate maggiormente costo-efficaci e dunque in grado di incidere in maniera significativa sulla riduzione dei costi sanitari, sono rappresentate dagli interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario, l'utilizzo di farmaci in associazione fissa o di poli-pillole che consentono di semplificare la terapia, il coinvolgimento delle farmacie e del personale sanitario, la riduzione della spesa *out-of-pocket* e il monitoraggio dell'aderenza tramite interventi *ad hoc*.

Indiscutibilmente la semplificazione degli schemi terapeutici rappresenta uno degli interventi più efficaci per migliorare l'aderenza terapeutica. Il frazionamento del-

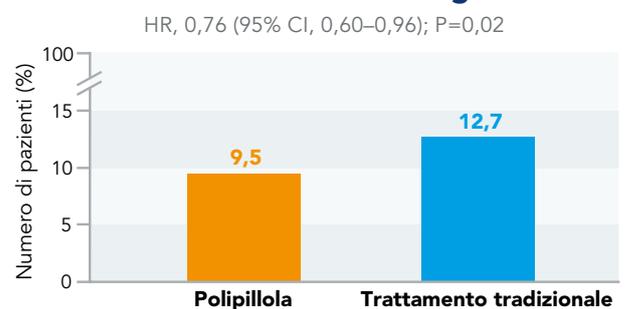
le dosi di farmaco e la complessità dello schema terapeutico, infatti, impattano negativamente sull'aderenza (8). Non sorprende, quindi, l'interesse che la letteratura scientifica ha rivolto nel corso degli anni all'uso in prevenzione cardiovascolare di combinazioni precostituite di farmaci, della stessa classe o di classi diverse, che consentissero da un lato di semplificare gli schemi terapeutici attraverso la riduzione del numero di compresse e dall'altro di massimizzare la resa preventiva sfruttando le sinergie farmacologiche. Le sinergie terapeutiche rappresentano senza dubbio uno strumento prezioso per il clinico in quanto consentono di raggiungere target terapeutici ambiziosi utilizzando combinazioni razionali di farmaci. In ambito ipertensiologico, ad esempio, il beneficio incrementale in termini di riduzione pressoria che si ottiene aggiungendo un secondo farmaco antipertensivo di una classe diversa è 5 volte superiore rispetto a quello che si ottiene raddoppiando la dose del singolo antipertensivo (9). È evidente che un trattamento che consenta il rapido raggiungimento ed il mantenimento nel tempo del target pressorio, che non necessiti di ripetute titolazioni delle dosi e con una tollerabilità simile al placebo, ha tutte le potenzialità per consentire l'ottimizzazione del controllo pressorio nella larga maggioranza dei pazienti ipertesi (10). Valgano a titolo esemplificativo i risultati dello studio PIANIST, che ha reclutato pazienti a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato con ipertensione non adeguatamente controllata (11). Dopo 4 mesi di trattamento con la triplice terapia di combinazione perindopril/indapamide/amlodipina è stata osservata una significativa riduzione della pressione arteriosa, indipendentemente dal grado di ipertensione e dal tipo di trattamento precedentemente seguito (11). Queste evidenze di efficacia giustificano appieno l'uso della terapia di combinazione in associazione precostituita nella gestione dell'ipertensione nella generalità dei pazienti, anche come primo approccio terapeutico (12).

La sinergia tra farmaci cardioprotettivi non riguarda soltanto l'implementazione del controllo di un determinato fattore di rischio ma ha anche importanti ricadute favorevoli in termini di protezione cardiovascolare aggiuntive. Nello studio *Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA)*, condotto in pazienti ad elevato rischio cardiovascolare, la combinazione perindopril/amlodipina è risultata associata, rispetto alla combinazione atenololo/diuretico, ad una più ampia riduzione sia della frequenza degli eventi cardiovascolari totali e delle procedure (9,1% vs 9,8%) che dell'ictus

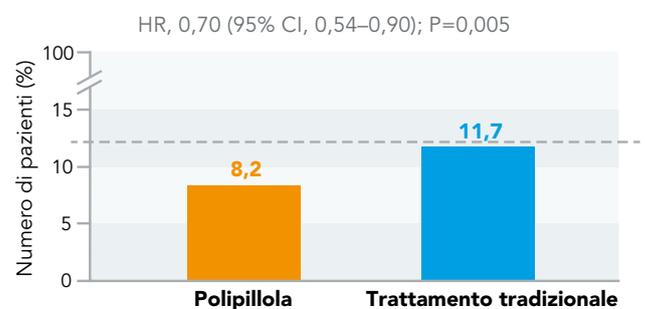
cerebrale (2,0% vs 2,7%) (13). Il concomitante trattamento con atorvastatina ha ulteriormente amplificato queste differenze in termini di efficacia protettiva delle due strategie antipertensive testate nello studio, determinando una riduzione dell'outcome primario del 53% nei pazienti trattati con la combinazione perindopril/amlodipina rispetto alla riduzione del 16% osservata nei pazienti trattati con la combinazione atenololo/tiazidico (13). In linea con queste robuste evidenze scientifiche, lo studio *The International Polycap Study 3 (TIPS-3)* ha dimostrato una riduzione del 21% dell'outcome primario composto di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus, arresto cardiaco rianimato, scompenso cardiaco o necessità di procedura di rivascolarizzazione nei pazienti senza storia di malattia cardiovascolare ma con un elevato score di rischio INTERHEART trattati con una combinazione di simvastatina, atenololo, idroclorotiazide, ramipril ed aspirina (14). Una recente meta-analisi che ha incluso 3 ampi studi randomizzati controllati condotti in un contesto di prevenzione primaria – il succitato studio TIPS-3, lo studio *Outcomes Prevention Evaluation (HOPE)-3* e lo studio *Polyiran* – ha confermato l'efficacia protettiva di una strategia terapeutica basata sull'uso della polipillola dimostrando una minore occorrenza di eventi cardiovascolari tra i pazienti assegnati al trattamento con polipillola rispetto al gruppo di controllo (15). Invero, pur riconoscendo l'innegabile vantaggio in termini di aderenza terapeutica che può derivare da una estrema semplificazione dello schema terapeutico, si potrebbe obiettare che l'efficacia protettiva che emerge da questi studi e dalla relativa meta-analisi sia fin troppo scontata in quanto testata contro placebo. Lo studio *Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in the Elderly (SECURE)* del tutto recentemente ha prodotto una prova documentale del valore aggiunto dell'uso di una combinazione preconstituita di farmaci cardioprotettivi, la polipillola per l'appunto, rispetto all'assunzione estemporanea degli stessi farmaci (16). Trattandosi di uno studio di prevenzione secondaria, infatti, non era ipotizzabile il confronto con placebo. Lo studio, randomizzato controllato, ha arruolato 2.499 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 composto di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale di tipo 1 e 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% e dell'outcome secondario (Figura 1).

Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus ischemico non fatale o rivascolarizzazione coronarica urgente a 3 anni



Morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus ischemico non fatale a 3 anni (Outcome Secondario)



Aderenza alla terapia come riportato dai pazienti

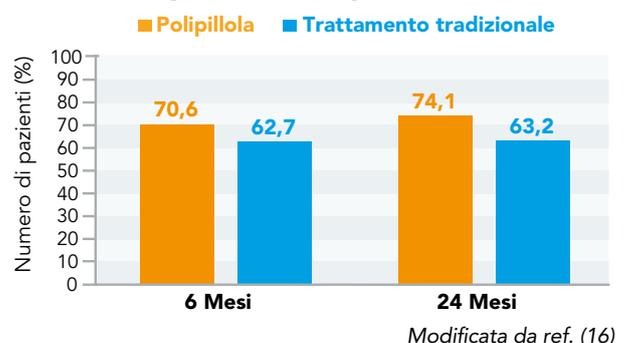


Figura 1

La frequenza degli eventi avversi è risultata simile nei due gruppi di trattamento, mentre l'aderenza terapeutica è risultata significativamente migliore nei pazienti che assumevano la polipillola. Un elevato livello di aderenza è stato, infatti, osservato a 6 mesi nel 70,6% nel gruppo polipillola e nel 62,7% nel gruppo in trattamento tradizionale e a 24 mesi nel 74,1% nel gruppo polipillola e nel 63,2% nel gruppo in trattamento tradizionale.

Una recente meta-analisi di 8 trial randomizzati controllati sull'uso della polipillola in prevenzione secondaria, per un totale di 6-541 paziente con malattia cardiovascolare nota, con una età media di 75 anni, ha dimostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare del 39% a fronte riduzioni della colesterolemia (-3,83 mg/dL) e della pressione (-1.47 mmHg) di entità tale da non poter giustificare una riduzione così rilevante della mortalità

cardiovascolare (Figura 2) (17). 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. È ipotizzabile che il vantaggio terapeutico legato all'uso della polipillola possa essere dovuto almeno in parte ad effetti pleiotropici di statina e ACE-inibitore, assunti con maggiore regolarità nei pazienti assegnati al trattamento con polipillola, come pure ad una maggiore aderenza nell'assunzione di aspirina. I messaggi che si possono trarre dalle evidenze sull'uso della polipillola in prevenzione secondaria sono decisamente chiari: la polipillola contenente aspirina+statina+ACE-inibitore è efficace e sicura anche in prevenzione cardiovascolare secondaria e dovrebbe rappresentare lo standard terapeutico in prevenzione secondaria.

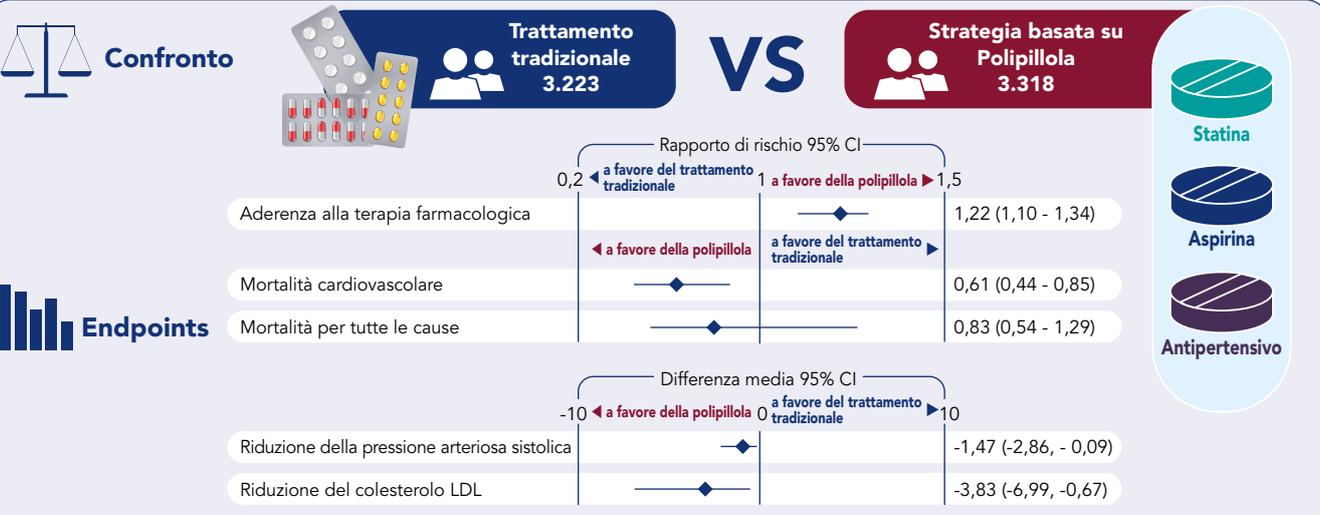
Strategia basata su Polipillola rispetto al Trattamento tradizionale per la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari: una meta-analisi di studi clinici randomizzati

Domanda chiave: una strategia basata su polipillola è più efficace rispetto al trattamento standard per la prevenzione cardiovascolare secondaria?

Design dello studio: revisione sistematica e meta-analisi

Fonti di dati: PubMed -Scopus Cochrane **8 studi clinici randomizzati**

Popolazione: 6.541 pazienti con malattia cardiovascolare accertata **Età media: 67 anni Sesso: 70,5% maschi Strategia basata su polipilla: statina + aspirina + antipertensivo**



Modificata da ref. (17)

Figura 2

Recenti meta-analisi di ampi studi randomizzati controllati hanno confermato l'efficacia protettiva in prevenzione primaria e secondaria della terapia basata su polipillola, dimostrando una minore occorrenza di eventi CV rispetto ai gruppi di controllo (15,17).

L'importanza fondamentale della semplificazione dello schema terapeutico in prevenzione cardiovascolare è stata opportunamente riconosciuta nel nostro Paese dall'autorità regolatoria che ha consentito l'immissione in commercio, oltre alle combinazioni precostituite di due o tre farmaci antipertensivi a dosaggi differenziati, anche associazioni di farmaci di classi diverse. Nella riformulazione della nota 13 AIFA è specificatamente previsto l'uso della polipillola per la *"prosecuzione del trattamento con statine nell'ambito di terapie di combinazione con farmaci non ipolipemizzanti, limitatamente ai pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista, ipertensione essenziale e/o malattia coronarica stabile, già stabilmente controllati, in modo adeguato, con atorvastatina, perindopril e amlodipina, somministrati in concomitanza e in modo estemporaneo, è ammessa la rimborsabilità della combinazione a dose fissa degli stessi principi attivi esclusivamente per i medesimi dosaggi e per il trattamento di dislipidemie già incluse nella nota 13"* (14-18). Invero, l'attuale disponibilità di formulazioni terapeutiche di combinazione a diversi dosaggi consente al clinico ampie possibilità di personalizzazione del trattamento per adattarlo al meglio ai diversi fenotipi di rischio cardiovascolare di volta in volta prevalenti.

Conclusione

La prevenzione cardiovascolare rappresenta ancora oggi un obiettivo prioritario di sanità pubblica in ragione dell'enorme tributo che le malattie cardiovascolari continuano a riscuotere in termini di mortalità, morbilità e disabilità. La scarsa aderenza, spesso sottovalutata e scarsamente presa in considerazione nella pratica clinica, rappresenta uno dei principali determinanti dell'insuccesso terapeutico. La semplificazione dello schema terapeutico attraverso l'uso di combinazioni precostituite di farmaci della stessa categoria, ad esempio antipertensivi o ipocolesterolemizzanti, o di categorie diverse rappresenta un elemento da considerare prioritariamente nella definizione delle diverse strategie di intervento nel sin-

golo paziente. L'approccio con associazioni precostituite di farmaci della stessa classe o di classi diverse (polipillola) ha senza dubbio un grande potenziale di efficacia in prevenzione cardiovascolare, primaria e secondaria, e dovrebbe rappresentare lo standard gestionale in quanto rappresenta un chiaro 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. Un approccio moderno alla gestione della prevenzione cardiovascolare, infatti, deve essere necessariamente integrato, tenendo conto di tutte le tessere che nel singolo paziente compongono il mosaico della prevenzione cardiovascolare. È quanto mai opportuno che il medico comunichi con il paziente, guidandolo nel percorso di cura e ascoltandone le necessità per adeguare il più possibile il progetto terapeutico. Il paziente, infatti, deve poter valutare le proprie scelte e comprendere razionalmente se tutto ciò che fa nella vita in termini di prevenzione sia giusto o sbagliato per rendere maggiormente meno "insostenibile la leggerezza di essere....aderente".

Bibliografia

1. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7.
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
3. Haynes RB. Compliance in health care. John Hopkins University Press, Baltimore, 1979.
4. Franchi C, Nobili A. L'aderenza nel paziente anziano esposto a politerapia cronica *Recenti Prog Med* 2021;112(9):561-564
5. Franchi C, Ardoino I, Ludergnani M, et al. Medication adherence in community-dwelling older people exposed to chronic polypharmacy. *J Epidemiol Community Health* 2021: jech-2020-214238.
6. Rapporto Nazionale OsMed 2022 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/l-uso-dei-farmaci-in-italia-rapporto-osmed-2022>
7. D'Angelo D, Onder G, Orso M et al. L'aderenza nella governance della long-term care: proposta di indicatore sintetico. <https://www.italialongeva.it/wp-content/uploads/2020/11/Paper-aderenza-2020-def.pdf>
8. Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: systematic review and metaanalysis. *Rev Port Cardiol* 2014; 33: 431-7.

9. Wald DS, Law M, Morris JK, et al. Combination therapy versus monotherapy in reducing blood pressure: metaanalysis on 11,000 participants from 42 trials. *Am J Med.* 2009 Mar;122(3):290-300.
10. Gradman AH. A quarter-dose quadpill for initial treatment of hypertension. *Lancet.* 2017;389(10073):989-990.
11. Tóth K; PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination perindopril/indapamide plus amlodipine in high-risk hypertensives: results of the PIANIST study (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in high risk hypertensive patients). *Am J Cardiovasc Drugs.* 2014 Apr;14(2):137-45.
12. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, 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 International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens.* 2023 Dec 1;41(12):1874-2071.
13. Sever P, Dahlöf B, Poulter N, et al. ASCOT Steering Committee Members. Potential synergy between lipidlowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(24):2982-8.
14. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. International Polycap Study 3 Investigators. Polypill with or without Aspirin in Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 21;384(3):216-228.
15. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al., on behalf of the Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398(10306):1133-1146.
16. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt AJ et al. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med* 2022;387:967-77.
17. Rivera A, Campos B, Ceolin S, et al. Polypill-based strategy vs. usual care for secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol.* 2023 Nov 9;30(16):1828-1837. doi: 10.1093/eurjpc/zwad245. PMID: 37490769.
18. Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, serie generale n.238 del 10.10.2019

Strategie ipolipemizzanti per la prevenzione cardiovascolare: l'importanza del trattamento intensivo e della semplificazione della terapia

Antonella Ortello, Francesco Comparato, Vincenzo Sucato

U.O.C. di Cardiologia, Dipartimento di Promozione della salute Materno-Infantile, Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza (ProMISE), A.O.U. Policlinico P. Giaccone, Università degli Studi di Palermo

Per una prevenzione cardiovascolare ottimale è cruciale adottare un approccio integrato che vada oltre i target lipidici. L'implementazione di strategie innovative, mirate alla semplificazione terapeutica, a una accurata stratificazione del rischio e a un trattamento intensivo, si configura come soluzione chiave per affrontare con successo le attuali sfide cliniche.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) costituiscono una delle principali cause di mortalità in tutto il mondo. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), nel 2019 circa il 32% delle morti globali è stato attribuito a malattie cardiovascolari (1). Tra queste, ruolo predominante gioca la malattia coronarica aterosclerotica, la quale rappresenta la prima causa di mortalità e morbilità nella popolazione generale. Studi autoptici e in vivo hanno mostrato come la placca aterosclerotica fosse il substrato patologico alla base della cascata di eventi che culminano con la sindrome coronarica (2). È ormai noto, infatti, come vi sia una relazione tra l'estensione della malattia, il suo tasso di progressione e gli eventi cardiovascolari (3,4).

La patogenesi della malattia coronarica aterosclerotica è multifattoriale, ma i dati derivati da studi clinici ed

epidemiologici confermano il ruolo causale delle lipoproteine a bassa densità (LDL) nella genesi e nell'evoluzione della malattia (5,6). Ciò ha stimolato la ricerca di trattamenti farmacologici finalizzati al controllo e alla riduzione del *burden* aterosclerotico nei pazienti a rischio di sviluppare malattia coronarica. La riduzione dei livelli di C-LDL si associa infatti a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, in misura proporzionale sia all'entità della riduzione, sia alla durata del trattamento: questo concetto di "*lower is better*" ha spinto le ultime linee guida sull'argomento a diminuire in modo sostanziale la soglia di C-LDL da raggiungere (7,8). Diversi studi hanno, inoltre, rilevato che la riduzione dei livelli di C-LDL anche al di sotto dei target raccomandati dalle linee guida ESC/EAS è associata a un numero inferiore di eventi CV (9-11). È quindi opportuno ridurre i livelli di C-LDL il più possibile, soprattutto nei pazienti

a rischio CV molto elevato. A tal proposito, una meta-analisi di 34 trial clinici randomizzati comprendenti complessivamente 270.288 pazienti ha dimostrato che una terapia ipolipemizzante più intensiva si associava a una riduzione della mortalità complessiva e della mortalità CV progressivamente crescente all'aumentare dei livelli basali di C-LDL (12). **Ruolo fondamentale è giocato anche dalla tempestività dell'inizio del trattamento. Diversi studi hanno dimostrato che l'adozione di una terapia ipolipemizzante intensiva entro 10 giorni da un episodio di SCA riduca il rischio in misura maggiore rispetto a regimi non intensivi (13,14). A tal proposito, risulta importante non soltanto raggiungere i target terapeutici definiti a seconda dei profili di rischio e del grado di prevenzione, ma attuare un regime terapeutico il più intensivo possibile in modo tempestivo.**

L'importanza della stratificazione del rischio nella prevenzione cardiovascolare

La modifica più rilevante delle linee guida ESC 2021 sulla prevenzione CV è la raccomandazione all'utilizzo di nuovi algoritmi per la stima del rischio, che sostituiscono il precedente sistema SCORE. In particolare, sono stati introdotti nuovi calcolatori, denominati SCORE2 (*Systematic Coronary Risk Estimation 2*) e SCORE2-OP, (*Systematic Coronary Risk Estimation 2- Older Persons*), per i soggetti con età superiore a 70 anni, così come è stata introdotta la stima degli eventi CV non fatali (infarto miocardico ed ictus) nella valutazione globale del rischio (Tabella 1) (15). A differenza di quanto previsto dallo SCORE, nelle tabelle di rischio definite dallo SCORE2 l'Italia non è più classificata come un Paese a basso rischio CV, ma rientra tra quelli a rischio moderato per mortalità CV. Ciò perché negli ultimi anni vi è stata una scarsa implementazione delle misure di prevenzione CV,

in particolare, nell'ambito della prevenzione primaria, si è prestata poca attenzione ad alcune condizioni ampiamente diffuse e prognosticamente rilevanti, in primis l'obesità. Altra nuova rilevante introduzione è il concetto di "lifetime risk", che entra nel processo decisionale ed informativo per il paziente, ovvero la previsione dell'età alla quale un individuo ha il 50% di probabilità di sviluppare un evento CV fatale o non fatale. Il rischio lifetime di malattie cardiovascolari viene determinato attraverso i dati ricavati dall'esperienza clinica ed avvalendosi di criteri quali l'età, i livelli dei fattori di rischio (e le loro variazioni) e i modificatori del rischio. Il rischio lifetime può anche essere stimato utilizzando specifici score di rischio. Il beneficio lifetime secondario alla gestione e al trattamento dei fattori di rischio è rappresentato dalla differenza numerica tra l'età prevista alla quale esiste una probabilità del 50% che una persona abbia sviluppato un evento CV (in assenza di interventi di prevenzione) e quella stimata in presenza di un trattamento dei fattori di rischio (cessazione del fumo, riduzione della colesterolemia e riduzione della pressione arteriosa). Tali calcolatori sono facilmente accessibili online (un esempio è l'app ESC CVD Risk Calculation) e possono essere utilizzati per la stima del rischio cardiovascolare e del beneficio lifetime medio.

Le ultime linee guida ESC 2021 sulla Prevenzione Cardiovascolare raccomandano dunque una valutazione sistematica del rischio CV in determinate categorie di pazienti. Nello specifico sono applicabili nei seguenti casi: individui apparentemente sani senza malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) accertata, diabete mellito, insufficienza renale o ipercolesterolemia familiare, nelle fasce di età 55-75 anni nelle donne e tra i 40 e i 65 anni negli uomini in cui si assiste ad un rischio di malattie CV a 10 anni variabile intorno alle soglie comunemente utilizzate

Categorie di rischio CV stimate sec SCORE2/SCORE2-OP

	< 50 anni	50 - 69 anni	≥ 70 anni
Rischio di malattia CV moderato-basso: il trattamento dei fattori di rischio non è generalmente raccomandato	<2.5%	< 5%	< 7.5%
Rischio di malattia CV alto: deve essere preso in considerazione il trattamento dei fattori di rischio	2.5% - 7.5%	5% - 10%	7.5% - 15%
Rischio di malattia CV molto alto: il trattamento dei fattori di rischio è generalmente raccomandato	≥7.5%	≥10%	≥15%

Modificata da ref. (15)

Tabella 1

per l'intervento. Altresì, altre categorie di pazienti identificabili sono quelli con: insufficienza renale cronica in assenza di diabete o ASCVD; ipercolesterolemia familiare; diabete mellito con o senza danno d'organo, più o meno associati a ASCVD nota (anche i pazienti con diabete di tipo 1, di età superiore a 40 anni possono rientrare in questa categoria); e ASCVD clinicamente accertata (IMA, SCA, rivascolarizzazione coronarica o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus e TIA, aneurisma aortico e PAD) o rilevata ai test di imaging mediante il riscontro di placche alla coronarografia o all'ultrasonografia carotidea o alla CTA.

Nella definizione del rischio vengono presi in considerazione parametri clinici e laboratoristici, dalla cui analisi è possibile determinare una specifica classe di rischio.

Le ultime linee guida ESC 2023 per il trattamento delle malattie cardiovascolari presentano alcune novità per quanto riguarda la stratificazione del rischio nei pazienti diabetici. Le precedenti linee guida sulla prevenzione suggerivano l'utilizzo dello score ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN MR Controlled Evaluation*), tuttavia poco applicabile alle

popolazioni europee odierne. Per fare fronte a questi limiti, le ultime linee guida ESC 2023 raccomandano l'utilizzo dello SCORE2-Diabetes, che consiste in un'estensione del sistema SCORE2 europeo ricalibrato, applicabile specificatamente ai soggetti con diabete mellito di tipo 2 di età compresa tra 40-69 anni senza ASCVD o danno d'organo severo per stimare il rischio individuale di eventi CV fatali e non fatali a 10 anni (Tabella 2).

Per ognuna delle categorie sopra descritte sono stati, pertanto, individuati diversi profili di rischio (baso-moderato, alto e molto alto) a seconda della probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari fatali e non fatali a 10 anni. Così facendo è possibile individuare i target di pressione arteriosa e di colesterolo non-HDL da raggiungere.

Approccio farmacologico con i farmaci ipolipemizzanti

L'approccio farmacologico con i farmaci ipolipemizzanti attualmente in uso prevede una strategia "stepwise" al fine di conseguire il target LDL definito in base alla categoria di rischio designata. Le stesse linee guida forniscono le riduzioni assolute dei livelli di C-LDL che possono essere raggiunte con diversi approcci terapeutici (Tabella 3): si

Target terapeutici secondo le linee guida ESC sul trattamento delle dislipidemie

Pazienti a rischio molto elevato in prevenzione secondaria o primaria	< 1.4 mmol/l (< 55 mg/dl) e riduzione ≥ 50% rispetto al basale Per i pazienti con malattia CV aterosclerotica che vanno incontro a un secondo evento entro 2 anni nonostante la terapia a base di statine alla massima dose tollerata si potrebbe ipotizzare un livello target di C-LDL < 1 mmol/l (<40 mg/dl)
Pazienti a rischio CV elevato	< 1.8 mmol/l (< 70 mg/dl) e riduzione ≥ 50% rispetto al basale
Pazienti con rischio CV moderato	< 2.6 mmol/l (< 100 mg/dl)

Modificata da ref. (16)

Tabella 2

Intensità del trattamento ipolipemizzante

Trattamento	Riduzione media di C-LDL
Statina a moderata intensità	≈30%
Statina ad alta intensità	≈50%
Statina ad alta intensità + ezetimibe	≈65%
Inibitore di PCSK9	≈60%
Inibitore di PCSK9 + statina ad alta intensità	≈75%
Inibitore di PCSK9 + statina ad alta intensità + ezetimibe	≈85%

Modificata da ref. (16)

Tabella 3

L'adozione di una terapia ipolipemizzante intensiva entro 10 giorni da un episodio di sindrome coronarica acuta riduce il rischio in misura maggiore rispetto a regimi non intensivi (13,14).

passa da una riduzione media stimata dei livelli di C-LDL del 30% con una terapia con statine di intensità moderata, al 50% con una terapia con statine ad elevata intensità, fino al 65% con l'aggiunta di ezetimibe (16). L'aggiunta di un inibitore della PCSK9 alla terapia con statine ad alta intensità da sola o associata a ezetimibe può portare la riduzione dei livelli di C-LDL rispettivamente al 75% e 85%. L'effetto ottenuto con l'utilizzo di una monoterapia con statina ad alta intensità può essere raggiunto mediante l'associazione con statine ad intensità moderata + ezetimibe. Recenti evidenze, infatti, supportano tale scelta al fine di migliorare l'aderenza terapeutica grazie ad una riduzione degli effetti indesiderati secondari all'utilizzo di statina ad alta intensità (17).

Alla luce di quanto finora esposto, appare evidente come le nuove strategie di intervento si dovrebbero basare non soltanto sul raggiungimento del livello più basso di C-LDL, ma anche sulla precocità del trattamento, soprattutto in presenza di specifiche condizioni e fenotipi clinici (18). **In particolare, nei pazienti a rischio molto elevato, così come quelli a rischio estremamente elevato (1 o più eventi entro 2 anni), potrebbe essere vantaggioso iniziare la terapia ipolipemizzante direttamente con la combinazione statine + ezetimibe.** L'impiego della tripla terapia (statine + ezetimibe + inibitori della PCSK9) prima della dimissione potrebbe consentire di sfruttare al massimo i benefici derivanti dalla terapia di associazione precoce.

Trattamento ipocolesterolemizzante intensivo: effetti sulla placca aterosclerotica

I meccanismi patogenetici che concorrono alla formazione della placca aterosclerotica e alla sua progressione sono diversi e il processo sotteso al suo sviluppo è altamente dinamico, nonché associato a fenomeni differenti (19). Ad oggi, grazie alle metodiche di imaging intracoronarico è possibile definire l'estensione e la composizione della placca aterosclerotica in vivo, permettendo di valutare le variazioni qualitati-

ve e quantitative indotte dalla terapia farmacologica. Diversi studi condotti negli ultimi anni hanno mostrato, inoltre, come un farmaco ipolipemizzante potesse non solo rallentare la progressione della placca aterosclerotica coronarica, ma anche indurre fenomeni di regressione significativi (20,21).

Un recente trial ha confrontato due statine al massimo dosaggio, rosuvastatina 40 mg/die e atorvastatina 80 mg/die, in pazienti con patologia coronarica. In entrambi i gruppi si è documentata un'importante e significativa regressione dell'aterosclerosi coronarica. Entrambi i regimi di trattamento hanno indotto una regressione nella maggior parte dei pazienti e presentavano profili di effetti collaterali accettabili, con una bassa incidenza di alterazioni degli esami di laboratorio ed eventi cardiovascolari (22).

Studi che hanno esaminato l'efficacia di rosuvastatina versus atorvastatina sulla placca aterosclerotica hanno evidenziato come la rosuvastatina sia più efficace nella rapida stabilizzazione della placca e di una maggiore regressione del suo volume (23-25).

Negli ultimi anni, gli anticorpi monoclonali inibitori di PCSK9 hanno avuto larga diffusione nel trattamento dei pazienti con malattia coronarica in associazione con statine ed ezetimibe. Diversi trial ne hanno studiato in vivo gli effetti sulla placca aterosclerotica. È interessante notare come esista una chiara corrispondenza tra regressione dell'aterosclerosi e beneficio clinico della molecola (26-28).

La semplificazione della terapia per migliorare l'aderenza al trattamento

Le osservazioni del mondo reale, tuttavia, attestano l'ampio divario circa l'effettivo conseguimento dei target raccomandati dalle linee guida. Nello studio osservazionale europeo DA VINCI solo il 18% dei 2.888 pazienti in prevenzione secondaria presentava un valore di C-LDL < 55 mg/dl, di questi solo il 9% era in trattamento con statina a moderata/alta intensità + ezetimibe e il 45,8% era in trattamento con una statina a bassa o media intensità. Anche i risultati dello studio EUROASPIRE IV relativi alla terapia ipolipemizzante nei pazienti con coronaropatia hanno dimostrato che, nonostante le evidenze dei benefici della terapia ipolipemizzante intensiva, molti pazienti con coronaropatia e dislipidemia non vengono adeguatamente trattati, solo un terzo dei pazienti viene dimesso con una terapia intensiva con statine.

I pazienti in terapia ipolipemizzante che ricevono l'associazione statina + ezetimibe in un'unica pillola presentano una probabilità dell'87% più elevata di essere altamente aderenti, e una riduzione degli outcomes CV del 55% rispetto ai pazienti con bassa aderenza (33).

Questo potrebbe essere spiegato in parte dallo scarso impiego di terapie di combinazione, in parte dalla bassa aderenza al trattamento, ascrivibile, tra i diversi fattori, alla terapia poli-farmacologica stessa che impone al paziente con multiple comorbidità l'assunzione di diversi farmaci (29,30).

La polipillola, contenente diversi agenti farmacologici mirati al controllo di uno o più fattori di rischio o di malattia, rappresenta una strategia di semplificazione della terapia che consente di favorire l'aderenza e migliorare gli outcomes clinici cardiovascolari (31).

Una revisione sistematica della letteratura, che ha incluso nove studi clinici randomizzati, ha evidenziato che una polipillola contenente almeno un agente antipertensivo e uno ipocolesterolemizzante è associata ad un'aderenza terapeutica del 33% superiore rispetto alla terapia standard (31,32). Ad oggi, le linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla gestione delle dislipidemie raccomandano l'impiego di farmaci che contengono più agenti terapeutici in un'unica compressa. Il peso della polifarmacologia sull'aderenza terapeutica è confermato anche dalla dimostrazione che i pazienti in terapia ipolipemizzante che ricevono l'associazione statina + ezetimibe in un'unica pillola presentano una probabilità dell'87% più elevata di essere altamente aderenti al trattamento rispetto a quelli che assumono i due farmaci separatamente, indipendentemente da età, genere o profilo clinico, e con una riduzione degli outcomes CV del 55% rispetto ai pazienti con bassa aderenza (33).

Appare evidente come nel paziente dislipidemico a rischio di sviluppare patologie cardiovascolari sia opportuno applicare un trattamento ipolipemizzante intensivo, garantendo la massima aderenza terapeutica. Uno studio recente ha valutato il contributo congiunto dell'intensità e dell'aderenza alla terapia prescritta sugli eventi CV in pazienti dislipidemici con fattori di rischio CV o patologie CV conclamate.

È stata quindi confermata l'associazione di entrambi i

fattori con una maggiore diminuzione del rischio CV, come effetto di un'efficace riduzione dei livelli di C-LDL. Il rischio CV più basso è stato infatti osservato nei pazienti con elevata aderenza a un trattamento ipolipemizzante intensivo.

Conclusione

Il trattamento ipolipemizzante si è dimostrato efficace nella prevenzione cardiovascolare, ma la scarsa propensione a prescrivere un regime intensivo e la ridotta aderenza costituiscono ancora forti barriere all'ottimizzazione terapeutica. Considerato l'elevato impatto epidemiologico che tutt'oggi hanno le patologie cardiovascolari, con alti tassi di mortalità a livello globale, appare dunque essenziale implementare le strategie di trattamento mediante l'utilizzo di associazioni farmacologiche (e.g. statina a moderata/alta intensità + ezetimibe) al fine di migliorare l'aderenza terapeutica e ridurre il *burden* di rischio aterosclerotico.

Bibliografia

1. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:E442.
2. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of Clinical Cardiovascular Events with Carotid Intima-Media Thickness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
3. Falk E. Plaque Rupture with Severe Pre-Existing Stenosis Precipitating Coronary Thrombosis. Characteristics of Coronary Atherosclerotic Plaques Underlying Fatal Occlusive Thrombi. *Br Heart J* 1983;50:127-34.
4. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from Sudden Coronary Death: A Comprehensive Morphological Classification Scheme for Atherosclerotic Lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1262-75.
5. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-Density Lipoproteins Cause Atherosclerotic Cardiovascular Disease. 1. Evidence from Genetic, Epidemiologic, and Clinical Studies. A Consensus Statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
6. Goldstein JL, Brown MS. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. *Cell* 2015;161:161-72.
7. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and Safety of Cholesterol-Lowering Treatment: Prospective Meta-Analysis of Data from 90,056 Participants in 14 Randomised Trials of Statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al.; ESC

- Scientific Document Group. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37:2999-3058.
9. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of LDL Cholesterol: A Meta-Analysis of Data from 170,000 Participants in 26 Randomised Trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
 10. Hsia J, MacFadyen JG, Monyak J, Ridker PM. Cardiovascular Event Reduction and Adverse Events among Subjects Attaining Low-Density Lipoprotein Cholesterol <50 Mg/Dl with Rosuvastatin. The JUPITER Trial (Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1666-75.
 11. McCormack T, Dent R, Blagden M. Very Low LDL-C Levels May Safely Provide Additional Clinical Cardiovascular Benefit: The Evidence to Date. *Int J Clin Pract* 2016;70:886-97.
 12. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality after LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* 2018;319:1566-79.
 13. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, et al.; DA VINCI Study. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: The DA VINCI Study. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1279-89.
 10. Harris DE, Lacey A, Akbari A.
 14. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
 15. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2021;42:3227-337.
 16. Nikolaus Marx, Massimo Federici, Katharina Schütt, Dirk Müller-Wieland, Ramzi A Ajjan, Manuel J Antunes, Ruxandra M Christodorescu, Carolyn Crawford, Emanuele Di Angelantonio, Björn Eliasson, Christine Espinola-Klein, Laurent Fauchier, Martin Halle, William G Herrington, Alexandra Kautzky-Willer, Ekaterini Lambrinou, Maciej Lesiak, Maddalena Lettino, Darren K McGuire, Wilfried Mullens, Bianca Rocca, Naveed Sattar, ESC Scientific Document Group, 2023 ESC Guidelines for the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes: Developed by the Task Force on the Management of Cardiovascular Disease in Patients with Diabetes of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 39, 14 October 2023, Pages 4043–4140.
 17. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, et al.; RACING Investigators. Long-Term Efficacy and Safety of Moderate-Intensity Statin with Ezetimibe Combination Therapy versus High-Intensity Statin Monotherapy in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease (RACING): A Randomised, Open-Label, Non-Inferiority Trial. *Lancet* 2022;400:380-90.
 18. Ray KK. Changing the Paradigm for Post-MI Cholesterol Lowering from Intensive Statin Monotherapy towards Intensive Lipid-Lowering Regimens and Individualized Care. *Eur Heart J* 2021;42:253-6.
 19. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical Vasoconstriction Induced by Acetylcholine in Atherosclerotic Coronary Arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
 20. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.; REVERSAL Investigators. Effect of Intensive Compared with Moderate Lipid-Lowering Therapy on Progression of Coronary Atherosclerosis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1071-80.
 21. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al.; ASTEROID Investigators. Effect of Very High-Intensity Statin Therapy on Regression of Coronary Atherosclerosis: The ASTEROID Trial. *JAMA* 2006;295:1556-65.
 22. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease. *N Engl J Med* 2011;365:2078-87.
 23. Thondapu V, Kurihara O, Yonetsu T, Russo M, Kim HO, Lee H, Soeda T, Minami Y, Jang IK. Comparison of Rosuvastatin Versus Atorvastatin for Coronary Plaque Stabilization. *Am J Cardiol*. 2019 May 15;123(10):1565-1571.
 24. Qian C, Wei B, Ding J, Wu H, Cai X, Li B, Wang Y. Meta-analysis comparing the effects of rosuvastatin versus atorvastatin on regression of coronary atherosclerotic plaques. *Am J Cardiol*. 2015 Nov 15;116(10):1521-6.
 25. Lee CW, Kang SJ, Ahn JM, Song HG, Lee JY, Kim WJ, Park DW, Lee SW, Kim YH, Park SW, Park SJ. Comparison of effects of atorvastatin (20 mg) versus rosuvastatin (10 mg) therapy on mild coronary atherosclerotic plaques (from the ARTMAP trial). *Am J Cardiol*. 2012 Jun 15;109(12):1700-4.
 26. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy with Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients with Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:495-507.
 27. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316:2373-84.
 28. Räber L, Ueki Y, Otsuka T, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients with Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2022;327:1771-81.
 29. Casula M, Tragni E, Catapano AL. Adherence to Lipid-Lowering Treatment: The Patient Perspective. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:805-14.
 30. Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, Tang SS, Rosenberg

- N, Schwartz JS. Association between Prescription Burden and Medication Adherence in Patients Initiating Antihypertensive and Lipid-Lowering Therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1471-7.
31. Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, et al. The Polypill Strategy in Cardiovascular Disease Prevention: It's Time for Its Implementation. *Prog Cardiovasc Dis* 2023;79:37-40.
32. De Cates AN, Farr MR, Wright N, et al. Fixed-Dose Combination Therapy for the Prevention of Cardiovascular Disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;4:CD009868.
33. Rea F, Savaré L, Corrao G, Mancina G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther* 2021;38:5270-85.

ROSUMIBE

Rosuvastatina/Ezetimibe in **UNA SOLA COMPRESSA**

ROSUVASTATINA

Riportata come la **statina più potente** nella riduzione della sintesi del colesterolo LDL a livello del fegato¹

Inibisce selettivamente l'assorbimento di colesterolo a livello intestinale^{2,3}

EZETIMIBE

EFFETTO AGGIUNTIVO e SINERGICO nella riduzione del C-LDL⁴ **FINO AL -63%** con la sicurezza della monoterapia⁵



PP € 9,48



PP € 11,37



PP € 11,37

30 compresse
RR – Classe A – nota 13

Vedi RCP Rosumibe



Bibliografia: 1. Young Y.J. et al. (2017); Combination Therapy of Rosuvastatin and Ezetimibe in Patients with High Cardiovascular Risk; Clinical Therapeutics; 39(1): 107-117. 2. Soon J.H. et al. (2018); A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy. With Ezetimibe and Rosuvastatin versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients with Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Jidong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial; Clinical Therapeutics; 40(2): 226-241. 3. Tratto da RCP Rosumibe. 4. Ian H.-C. et al. (2010). Combination therapy of Statin and Ezetimibe for the Treatment of familial Hypercholesterolemia; Vascular Health and Risk Management; 6: 1023-1037. 5. Kyung-Jin Kim et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of rosuvastatin and ezetimibe); Cardiovascular Therapeutics 2016; 34: 371-382.

Codice AIFA: 610001413 – Dep. AIFA in data 09/10/2023 – Materiale riservato alla classe medica – Vietata la divulgazione anche parziale al pubblico.



PIAM
Pharma &
Integrative Care

CONSENSUS EDITORIALE

Gestione integrata del paziente con colesterolemia subottimale: i nutraceutici evoluti

A cura del Board Scientifico Nazionale

Marcello Acquaviva¹, Fabio L. Albini², Arrigo F.G. Cicero³, Egidio Imbalzano⁴, Luigi Marino⁵, Alberto Mazza⁶, Andrea Sala⁷, Giuliano Tocci⁸, Salvatore Tummineri⁹

¹ Medico di medicina generale, Andria (BT)

² Responsabile Ambulatorio Ipertensione e Protezione Cardiovascolare Milano Nord accreditato SIIA. Specialista in Cardiologia e Medicina interna

³ Professore Associato di Scienze Dietetiche applicate, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Presidente Società Italiana di Nutraceutica

⁴ Professore Associato di Medicina Interna, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Messina

⁵ Cardiocirurgo, Direttore di "Cardiopoint", Pozzuoli (NA)

⁶ Direttore UOC Medicina Interna, Centro Ipertensione di Eccellenza Europea ESH, Azienda ULSS 5 Polesana - Ospedale di Adria (RO)

⁷ Medico Specialista in Cardiologia, Torino

⁸ Professore Associato in Cardiologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Molecolare, Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

⁹ Medico Specialista in Cardiologia, Siracusa

L'efficace gestione dell'ipercolesterolemia riveste un ruolo cruciale nella prevenzione cardiovascolare. Alla luce delle potenziali problematiche di intolleranza legate alle terapie convenzionali, si è progressivamente sviluppato un approccio innovativo basato sull'impiego di nutraceutici. Questo studio si propone di valutare l'impatto e l'efficacia dell'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" su 238 pazienti affetti da ipercolesterolemia, monitorati attentamente per un periodo di 8 settimane.

Abstract

L'ipercolesterolemia è una delle principali cause della manifestazione di malattie cardiovascolari, e la diminuzione dei livelli di colesterolo LDL è correlata alla diminuzione della loro insorgenza. Le terapie farmacologiche attualmente prescritte possono causare intolleranza e rifiuto da parte dei pazienti di proseguire la terapia. Molecole di origine alimentare, come la monacolina K, il coenzima Q10, e i tocoferoli/tocotrienoli, sono in grado di ridurre il livello di colesterolo LDL, e sono ben tollerate. Dalla combinazione tra queste molecole nasce "Colenorm Plus

Colesterolo", prodotto nutraceutico la cui formulazione rende facilmente assorbibili dall'organismo questi tre principi attivi. Lo studio presentato ha valutato l'effetto di "Colenorm Plus Colesterolo" nella riduzione del colesterolo LDL in 238 soggetti con ipercolesterolemia, per un periodo di 8 settimane. I risultati hanno evidenziato la significativa diminuzione del livello di colesterolo LDL e colesterolo totale nei soggetti trattati, confrontando i dati raccolti all'inizio e alla fine del trattamento.

Parole chiave: LDL-C; monacolina K; coenzima Q10; tocoferoli; tocotrienoli; ipercolesterolemia.

Introduzione

L'ipercolesterolemia e, in particolare, un alto livello di colesterolo LDL-C, sono tra i principali fattori di rischio associati all'insorgenza di malattie cardiovascolari. È stato stimato che 2,6 milioni di decessi all'anno nel mondo siano causati esclusivamente dall'ipercolesterolemia e, inoltre, la disabilità causata dalle malattie cardiovascolari comporta un pesante onere per i sistemi sanitari (1,2). Le linee guida raccomandano di mantenere uno stile di vita sano (evitare fumo di tabacco, praticare regolarmente esercizio fisico, seguire una dieta equilibrata), livelli ottimali di colesterolo totale <200 mg/dL, di pressione sanguigna <120/80 mm Hg, di livelli di glucosio <100 mg/dL, e un indice di massa corporea (BMI) <25 kg/m² (3). Tuttavia, meno del 5% della popolazione mantiene tutti i parametri a questi livelli in età adulta (4).

Il raggiungimento del livello ottimale di LDL-C è un importante obiettivo per ridurre il rischio cardiovascolare. Dati in letteratura hanno dimostrato che ogni riduzione di 1 mmol/L del livello di LDL-C riduce il rischio di mortalità cardiovascolare del 15% (5). La terapia farmacologica prevede la somministrazione delle statine, che, però, causa l'insorgere di intolleranza nel 10% dei pazienti trattati (1), provocando reticenza nella prosecuzione del trattamento. Di conseguenza, grande attenzione è posta sui singoli componenti dietetici o composti naturali in grado di diminuire il livello di LDL-C. Tra le molecole attive che hanno mostrato evidenze nella riduzione dei livelli di colesterolo si annoverano: la monacolina K, il coenzima Q10 (CoQ10), e i tocoferoli/tocotrienoli.

La monacolina K, derivante dall'estratto di riso rosso fermentato, è in grado di diminuire il livello di LDL-C del 15-25% in 6-8 settimane (6). La molecola agisce inibendo l'enzima 3-idrossi-3 metil-glutaril-CoA reduttasi, enzima chiave nella sintesi del colesterolo, lo stesso target delle statine. La monacolina K ha una struttura chimica identica alla lovastatina, ma la sua biodisponibilità orale ed efficacia risultano significativamente maggiori (7). Tale similitudine, però, abbassa il dosaggio della monacolina K ad un massimo di 3 mg/die (8).

Il CoQ10 è un cofattore presente nelle membrane mitocondriali. Svolge un ruolo essenziale nella sintesi di energia sottoforma di ATP e, per questo motivo, si trova in concentrazioni più elevate nei tessuti ad alta attività metabolica, come cuore, reni, fegato e muscoli (9). Il CoQ10 può essere ricavato dalla dieta; in particolare, i pesci grassi (salmone, sardine e tonno),

L'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre i livelli di LDL-C di circa il 17% in un trial clinico controllato randomizzato che ha coinvolto 40 pazienti con ipercolesterolemia (13).

la soia, gli spinaci e le noci contengono alti livelli di questo cofattore. Dati in letteratura hanno evidenziato come la sua integrazione per via esogena possa diminuire il livello di LDL-C, e sia coadiuvante nel trattamento delle malattie cardiovascolari, e dei fattori di rischio ad esse associate (10).

I tocoferoli e i tocotrienoli, appartenenti al gruppo delle vitamine E, sono molecole contenute nella frazione oleosa di noci e semi oleosi (11). Hanno proprietà antiossidanti e sono anch'essi capaci di ridurre i livelli di LDL-C (12).

L'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" deriva dall'unione di queste tre molecole, e può essere utilizzato per la cura dell'ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia, e delle malattie cardiovascolari. La biodisponibilità di questi principi attivi è aumentata grazie alla loro combinazione con sostanze emulsionanti che ne aumentano l'assorbimento nel tratto gastrointestinale. In precedenza, era stata dimostrata l'efficacia di "Colenorm Plus Colesterolo" nel diminuire i livelli di LDL-C di circa il 17% su un campione rappresentativo di 40 pazienti ipercolesterolemici, rispetto al gruppo di controllo non sottoposto al trattamento (13). Il presente studio ha l'obiettivo di confermare l'efficacia e la tollerabilità a breve termine di "Colenorm Plus Colesterolo". A tal fine, l'integratore è stato testato su 238 soggetti con colesterolemia subottimale, un campione più ampio del precedente, in associazione a consigli dietetici standard per un'alimentazione equilibrata.

Materiali e Metodi

Disegno dello studio e criteri di inclusione

Per lo svolgimento dello studio sono stati arruolati 238 individui con colesterolemia subottimale. Il protocollo di studio ha previsto l'assunzione di "Colenorm Plus Colesterolo" in combinazione a consigli dietetici, ed è stato applicato per un periodo di 56 giorni. Sono stati raccolti i valori relativi a età, peso, altezza, e circonferenza vita, la pressione arteriosa sistolica (PAS) e diastolica (PAD) degli individui coinvolti nella valutazione all'inizio dello studio. Durante il trattamento sono stati valutati i seguenti para-

metri: colesterolo totale, colesterolo HDL, e trigliceridi; livelli di LDL-C e non HDL-C; glicemia a digiuno; livelli di transaminasi glutammico ossalacetica (GOT) e glutammico piruvica (GPT), e creatininfosfochinasi (CPK). Infine, sono stati considerati i risultati della Scala Analogica VAS (Visual Analogic Scale) per l'accettabilità e la tollerabilità del trattamento da parte dei soggetti arruolati. Le misurazioni dei parametri fisiologici sono state effettuate all'inizio dello studio (T0) e alla sua conclusione dopo 56 giorni (T2). La valutazione statistica dei risultati è stata tramite t-test a due code utilizzando il programma GraphPad Prism.

I criteri di inclusione nello studio sono stati i seguenti: aver ricevuto indicazione del nutraceutico per la pratica clinica, da utilizzare nella prevenzione primaria della malattia cardiovascolare; un rischio SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) <10%; non indicazione e reticenza all'uso di statine; terapia farmacologica in atto stabilmente da almeno 3 mesi; eutiroidismo diagnosticato; livello di LDL-C tra 115 e 160 mg/dL, e di trigliceridi <400 mg/dL; BMI <35 kg/m².

Risultati

Per ciascuno dei 238 soggetti con ipercolesterolemia coinvolti nello studio sono state riportate età, altezza, peso, circonferenza della vita, e BMI all'inizio del trattamento. L'età media era di 53 anni (53,79±11,39), con valori medi di PAS e PAD di 132,0±13,81 mmHg e 78,08±9,29 mmHg, rispettivamente. Inoltre, gli individui arruolati erano mediamente in sovrappeso, con un BMI medio di 26,47±3,75 kg/m² (Tabella 1).

Per la valutazione dell'effetto di "Colenorm Plus Colesterolo" durante il periodo di trattamento di 56 giorni, sono stati analizzati i seguenti parametri di laboratorio: colesterolo totale, livello di colesterolo HDL, non HDL, colesterolo LDL, trigliceridi, e glicemia a digiuno. In aggiunta, si sono misurati i livelli di GPT, GOT, e CPK. All'inizio del trattamento (T0) i pazienti mostravano un livello medio di colesterolo totale pari a 222±21,10 mg/dL, oltre il livello indicato dalle linee guida come ottimale. Dopo 56 giorni di trattamento con "Colenorm Plus Colesterolo" è stata rilevata una diminuzione statisticamente significativa del livello di colesterolo totale del 16% (T0: 222±21,10 mg/dL vs T2: 186,7±24,05 mg/dL, p<0,0001), e del 18,36% per il colesterolo LDL-C (T0: 143,3±16,6 mg/dL vs T2: 117±20,1, mg/dL, p<0,0001). Inoltre, alla conclusione dello studio è stata osservata una signifi-

Caratteristiche fisiche e fisiologiche dei soggetti arruolati nello studio all'inizio (T0) e alla conclusione (T2 = 56 gg)

	T0	T2
Peso	76,51 ± 12,47	75,48 ± 12,04
Età	53,79 ± 11,39	
Circonferenza vita (cm)	92,71 ± 13,45	91,79 ± 13,26
BMI (kg/m ²)	26,47 ± 3,750	26,13 ± 3,705
PAD (mmHg)	78,08 ± 9,290	76,02 ± 8,584
PAS (mmHg)	132,0 ± 13,81	127,9 ± 11,94

nd: non disponibile; BMI: body mass index; PAD: pressione arteriosa diastolica; PAS: pressione arteriosa sistolica.

Tabella 1

Variazione dei parametri selezionati nello studio durante il periodo di trattamento

	T0	T2
Colesterolo totale (mg/dL)	222±21,10	186,7±24,05*
HDL-C (mg/dL)	52,57±15,59	47,64±12,27
Trigliceridi (mg/dL)	135,9±51,98	123±48,21*
LDL-C (mg/dL)	143,3±16,6	117±20,1*
Non HDL-C (mg/dL)	170,2±18,19	140,1±20,85*
Glicemia (U/L)	93,21±14,93	91,7±10,9
GOT (U/L)	24,44±9,96	24,53±9,18
GPT (U/L)	25,42±12,32	25,42±11,27
CPK (U/L)	100,7±59,73	104,1±51,05
VAS accettabilità	7,097±3,090	6,902±3,147
VAS tollerabilità (T2)	nd	6,984±3,175

* p<0,0001.

GOT: glutammico ossalacetico transaminasi; GPT: glutammico piruvato transaminasi; CPK: creatininfosfochinasi; HDL-C: high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol

Tabella 2

tiva riduzione del colesterolo non HDL pari al 17,7% (T0: 170,2±18,19 mg/dL vs T2: 140,1±20,85 mg/dL, p<0,0001) (Tabella 2 e Figura 1). Durante i 56 giorni di studio non sono state rilevate variazioni nei livelli dei parametri epatici di GOT, GPT e CPK (Tabella 2).

**Principali parametri fisiologici valutati nello studio:
la variazione dopo trattamento è statisticamente significativa**

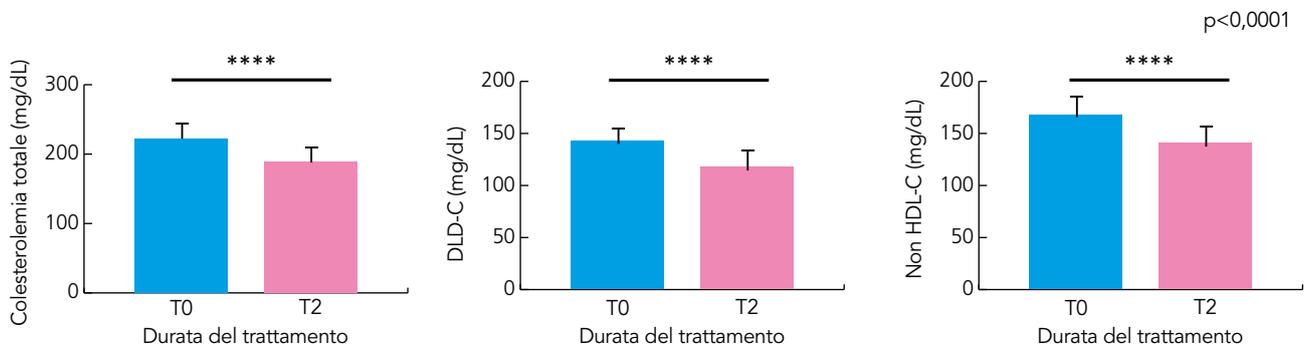


Figura 1

Discussione

Il presente studio ha valutato l'effetto della somministrazione dell'integratore "Colenorm Plus Colesterolo" sulla diminuzione del colesterolo totale e del colesterolo LDL-C, in particolare. I principi attivi che compongono il prodotto oggetto dello studio sono la monacolina K, il CoQ10, i tocoferoli e tocotrienoli, il cui impiego si è già dimostrato efficace nella gestione dell'ipercolesterolemia, una delle principali cause dell'insorgenza delle malattie cardiovascolari. Lo studio, della durata di 56 giorni, è stato effettuato su un campione di 238 soggetti con livelli subottimali di LDL-C (compreso tra 115 e 160 mg/dL), e di colesterolo totale (> 200 mg/dL) ad inizio trattamento.

I risultati raccolti evidenziano come la somministrazione di "Colenorm Plus Colesterolo" sia stata significativamente efficace nel ridurre del 18% il livello di LDL-C, con una diminuzione importante sia del livello di colesterolo totale, che del livello di colesterolo non HDL (16% e 17%, rispettivamente). Inoltre, il trattamento è stato mediamente ben tollerato dai soggetti sottoposti al trattamento (VAS = 6,984±3,175).

Poiché gli individui coinvolti avevano seguito i medesimi consigli per una dieta equilibrata durante lo studio, e presentavano gli stessi parametri fisici e fisiologici definiti dai criteri di inclusione, è logico ricondurre l'effetto osservato sulla diminuzione del colesterolo all'assunzione di "Colenorm Plus Colesterolo". Tuttavia, lo studio manca di un gruppo di controllo e

della distinzione tra maschio e femmina nei soggetti arruolati nello studio.

Lo studio presentato ha confermato l'efficacia significativa di "Colenorm Plus Colesterolo" nella gestione dell'ipercolesterolemia. Ulteriori studi saranno necessari per valutare i limiti sopra riportati, estendendo il periodo di osservazione, e osservando l'esito del trattamento anche su individui sottoposti a regime dietetico indipendente.

Bibliografia

1. Osadnik T, Gołowski M, Lewandowski P, Morze J, Osadnik K, Pawlas N, et al. A network meta-analysis on the comparative effect of nutraceuticals on lipid profile in adults. *Pharmacol Res.* settembre 2022;183:106402.
2. Krähenbühl S, Pavik-Mezzour I, von Eckardstein A. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do! *Drugs.* 1 agosto 2016;76(12):1175-90.
3. Zhang Y, Pletcher MJ, Vittinghoff E, Clemons AM, Jacobs DR, Allen NB, et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol.* dicembre 2021;6(12):1406-13.
4. Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 26 gennaio 2012;366(4):321-9.
5. Khan SU, Michos ED. Cardiovascular mortality after intensive LDL-Cholesterol lowering: Does baseline LDL-Cholesterol really matter? *Am J Prev Cardiol.* marzo 2020;1:100013.
6. Cicero AFG, Fogacci F, Banach M. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2019;15(3):192-9.

7. Chen CH, Yang JC, Uang YS, Lin CJ. Improved dissolution rate and oral bioavailability of lovastatin in red yeast rice products. *Int J Pharm.* 28 febbraio 2013;444(1-2):18-24.
8. EUR-Lex - 32022R0860 - EN - EUR-Lex [Internet]. [citato 7 novembre 2023]. Disponibile su: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2022/860/oj>
9. Arenas-Jal M, Suñé-Negre JM, García-Montoya E. Coenzyme Q10 supplementation: Efficacy, safety, and formulation challenges. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020;19(2):574-94.
10. Testai L, Martelli A, Flori L, Cicero AFG, Colletti A. Coenzyme Q10: Clinical Applications beyond Cardiovascular Diseases. *Nutrients.* 17 maggio 2021;13(5):1697.
11. Szewczyk K, Chojnacka A, Górnicka M. Tocopherols and Tocotrienols-Bioactive Dietary Compounds; What Is Certain, What Is Doubt? *Int J Mol Sci.* 9 giugno 2021;22(12):6222.
12. Shahidi F, de Camargo AC. Tocopherols and Tocotrienols in Common and Emerging Dietary Sources: Occurrence, Applications, and Health Benefits. *Int J Mol Sci.* 20 ottobre 2016;17(10):1745.
13. Fogacci F, Fratter A, Giovannini M, Grandi E, Cicero AFG. Effect of 8-week supplementation with the new "Colenorm Plus Colesterolo" formulation in mildly healthy hypercholesterolemic subjects vs. untreated control subjects. *Pharmanutrition and Functional Foods.* Numero 4 - Dicembre 2022 [Internet]. [citato 8 novembre 2023]. Disponibile su: <https://www.pharmanutritionandfunctionalfoods.com/recipes/numero-4-dicembre-2022/>

Lo Screening della Fibrillazione Atriale: a chi, quando e come

Responsabile Scientifico

Claudio Borghi

Professore Ordinario di Medicina Interna, Università di Bologna

Direttore Unità Operativa di Medicina Interna, Policlinico S. Orsola - Malpighi, Bologna

Giovambattista Desideri¹, Pasquale Perrone Filardi², Stefano Genovese³, Roberto Pontremoli⁴, Pierachille Santus⁵, Fabio Lucio Albinì⁶

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

² Professore Ordinario di Cardiologia - Università degli Studi Federico II, Napoli

³ Responsabile Unità Clinica e di Ricerca di Diabetologia, Endocrinologia e Malattie Metaboliche IRCCS Centro Cardiologico Monzino, Milano

⁴ Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova

⁵ Università degli Studi di Milano; Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche; UOC Pneumologia Ospedale L. Sacco - Polo Universitario, Milano

⁶ Responsabile Ambulatorio Ipertensione e Protezione Cardiovascolare Milano-Nord accreditato SIIA Specialista in Cardiologia e Medicina interna

La prevalenza della fibrillazione atriale, un'aritmia ampiamente diffusa in ambito clinico, è in costante crescita, principalmente a causa dell'invecchiamento della popolazione globale. L'articolo approfondisce l'essenziale rilevanza di una diagnosi tempestiva, mettendo in evidenza l'utilizzo fondamentale di strumenti tecnologici avanzati, gestibili autonomamente dai pazienti, per identificare e monitorare attentamente questa condizione cardiaca.

La fibrillazione atriale è l'aritmia sostenuta di più ampio riscontro nella pratica clinica. Nei prossimi decenni il numero di pazienti affetti da fibrillazione atriale è destinato a raddoppiare a causa del progressivo invecchiamento della popolazione generale, in particolare nei paesi occidentali, con conseguente espansione di quelle fasce di età tra le quali fibrillazione atriale è più frequente (Figura 1) (1). La frequenza di questa aritmia oscilla tra l'1% e il 2% nella popolazione generale ma la sua prevalenza cresce da meno dello 0.5% nei soggetti con meno di 50 anni al 3-4% nei soggetti tra 60 e 70 anni fino a raggiungere tra gli ultraottantenni una frequenza stimata nelle diverse casistiche tra il 5% ed il 15% (2-6). La notevole rilevanza epidemiologica della fibrillazione atriale si associa ad una altrettanto importante rilevanza clinica in ragione della elevata quota

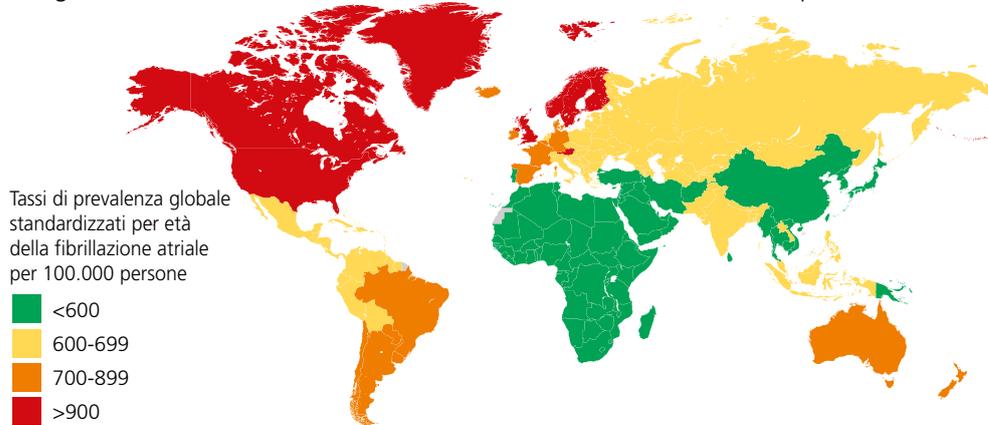
di mortalità e morbilità legata a questa aritmia con le conseguenti ricadute sulla salute del singolo paziente e della collettività e sugli aspetti socio-economici (1). Peraltro, l'estrinsecazione clinica della fibrillazione atriale non di rado è piuttosto modesta o del tutto assente a fronte di un impatto prognostico *quoad vitam* e *quoad valetudinem* decisamente rilevante (Figura 2) (1). È importante sottolineare come la fibrillazione atriale clinicamente manifesta rappresenti solo la punta dell'iceberg di un sommerso di patologia che espone chi ne è affetto ad un rischio di eventi particolarmente elevato.

SCREENING DELLA FA

La paucisintomaticità della fibrillazione atriale ed il primo riscontro di questa aritmia in circa il 10% di tutti gli ictus ischemici, suggerisce fortemente l'opportunità di

Prevalenza globale della Fibrillazione Atriale (FA)

(globalmente, 43,6 milioni di individui aveva FA/Flutter Atriale (FLA) prevalente nel 2016)



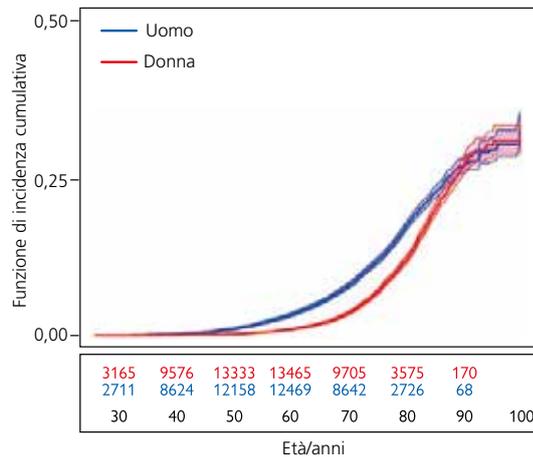
Rischio di sviluppo di FA 1 individuo su 3



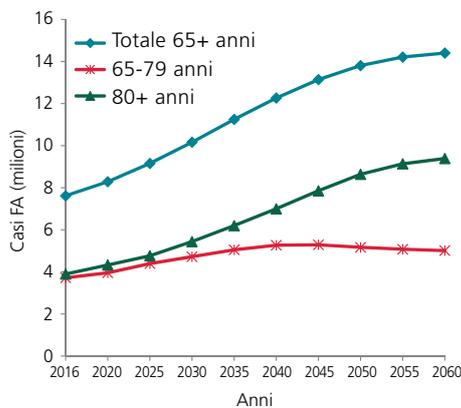
di origine europea
all'età di 55 anni 37,0%
(34,3%-39,6%)

FA è più comune negli uomini

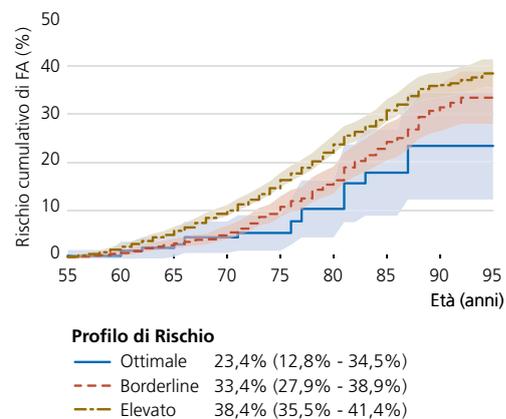
Curve di incidenza cumulativa e IC al 95% per FA nelle donne e negli uomini, con decesso come rischio concorrente



Aumento previsto della prevalenza di FA tra gli anziani nell'UE 2016-2060



Rischio di sviluppo di FA aumenta con il crescente carico di fattori di rischio



Modificato da ref. (1)

Figura 1

Presentazione clinica



FA: fibrillazione atriale
 HR: Hazard ratio

RISULTATI correlati alla FA

Risultati correlati alla FA	Frequenza nella FA	Meccanismo(i)
Morte 	Aumento di 1,5-3,5 volte	Mortalità eccessiva correlata a: • Insufficienza cardiaca, comorbilità • Ictus
Ictus 	20-30% di tutti gli ictus ischemici, 10% degli ictus criptogenici	• Cardioembolico • Collegato a ateroma vascolare comorbido
Disfunzione del ventricolo sinistro / Insufficienza cardiaca 	20-30% dei pazienti con FA	• Frequenza ventricolare eccessiva • Contrazioni ventricolari irregolari • Una causa sottostante primaria di FA
Declino cognitivo / Demenza vascolare 	HR (rapporto di rischio) 1,4 / 1,6 (indipendentemente dalla storia di ictus)	• Lesioni della materia bianca cerebrale, infiammazione, • Ipoperfusione • Microembolia
Depressione 	Depressione nel 16-20% (anche tendenza suicida)	• Sintomi gravi e riduzione della qualità della vita • Effetti collaterali dei farmaci
Diminuzione della qualità della vita 	>60% dei pazienti	• Legato al carico di FA, comorbilità, funzionamento psicologico e farmaci • Tipo di personalità afflitta
Ospedalizzazioni 	Tasso di ospedalizzazione annuale del 10-40%	• Gestione della FA, correlata a insufficienza cardiaca, infarto miocardico o sintomi correlati alla FA • Complicazioni associate al trattamento

Modificato da ref. (1)

Figura 2

ricercarla nei soggetti a rischio, anche in assenza di sintomi, in modo da avere l'opportunità di impostare il più precocemente possibile le strategie terapeutiche/preventive più opportune. I vantaggi dello screening della fibrillazione atriale sono molteplici e comprendono: la prevenzione dell'ictus su base cardio-embolica e dell'evoluzione sintomatica dell'aritmia; la prevenzione o la regressione dei fenomeni di rimodellamento elettrico e fibroso dell'atrio; la prevenzione delle conseguenze emodinamiche legate alla irregolarità del ritmo cardiaco e dell'insorgenza di cardiomiopia indotta dalle elevate frequenze atriale e ventricolare (1) (Figura 3). La gestione precoce delle comorbidità che frequentemente si associano alla fibrillazione atriale, la cui individuazione può essere agevolata dallo stesso riscontro precoce di questa aritmia, rappresenta un ulteriore vantaggio che può derivare dal suo screening. La possibilità di prevenire, o quantomeno ridurre, la considerevole quota di morbilità, mortalità ed ospedalizzazioni legate alla fibrillazione atriale rappresenta, ovviamente, la principale ragione per una ricerca attenta di questa aritmia, almeno nei pazienti a rischio più elevato di presentare fibril-

lazione atriale. La possibilità che dallo screening della fibrillazione atriale possa derivare un certo grado di ansia per il paziente rappresenta un possibile svantaggio mentre non sembra concreta la possibilità, suggerita da taluni, che da una non corretta diagnosi di fibrillazione atriale possano derivare trattamenti e/o procedure non scevri di pericoli per il paziente (1). Gli elevati costi assistenziali legati alla fibrillazione atriale misconosciuta certamente rappresentano un ulteriore elemento da considerare nella programmazione di strategie di screening (7). Lo screening opportunistico della fibrillazione atriale sembra associarsi a costi minori rispetto allo screening sistematico (8), ma la valutazione corretta del bilancio costo-benefici risente inevitabilmente del tipo di approccio seguito e del contesto clinico in cui viene condotto (9). Nei pazienti a rischio elevato, infatti, lo screening della fibrillazione sembra poter garantire innegabili vantaggi anche in ragione del profilo di rischio cardiovascolare globale elevato che nella generalità dei casi caratterizza questi pazienti. A tale riguardo, l'età rappresenta un fattore di rischio assai importante per l'insorgenza di fibrillazione ma non meno rilevante

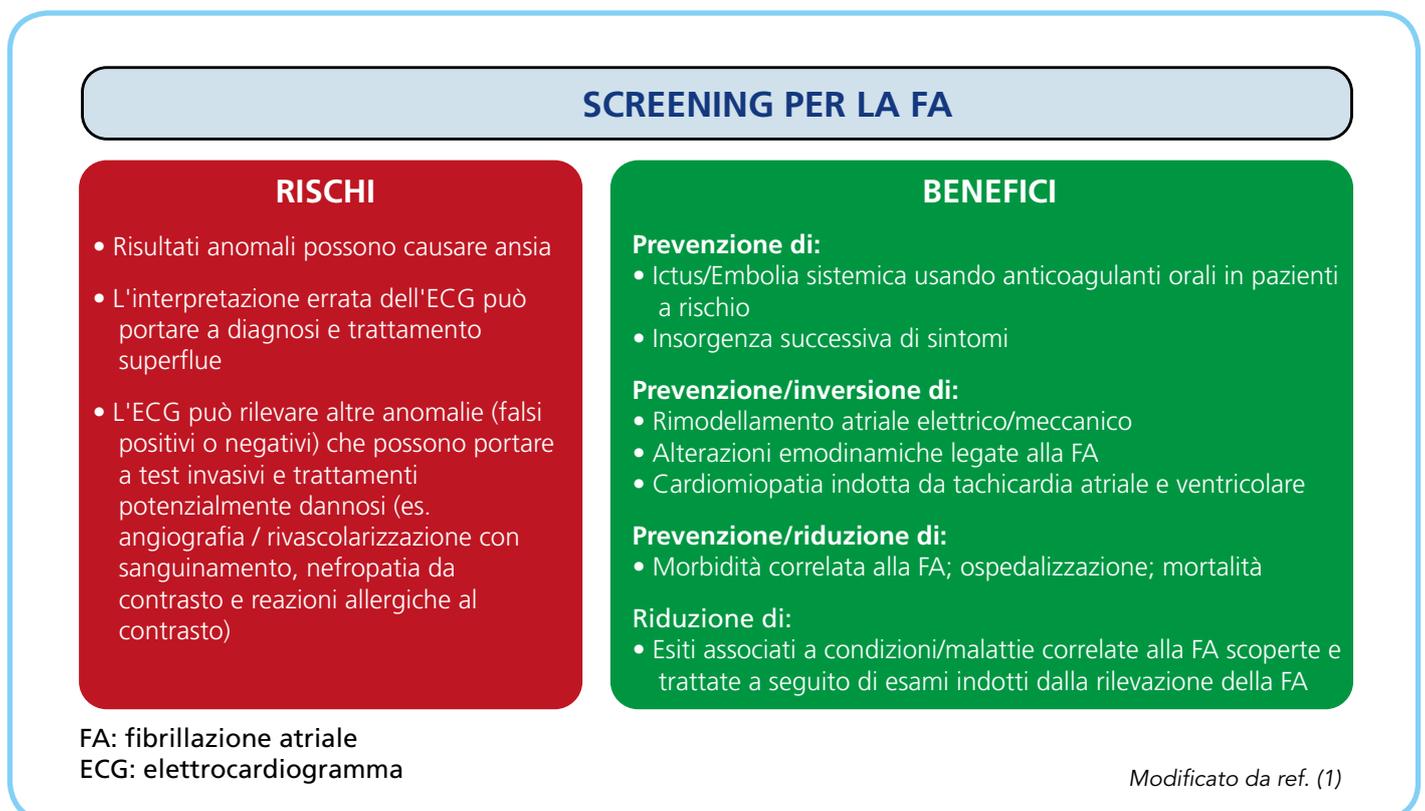


Figura 3

appare il contributo di fattori di rischio potenzialmente modificabili quali l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, lo scompenso cardiaco, la malattia renale cronica, l'obesità, la broncopneumopatia cronica ostruttiva e la sindrome delle apnee ostruttive (1) (Figura 4).

Il soggetto anziano

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% (10,11). La particolare suscettibilità dell'anziano a sviluppare fibrillazione atriale è in parte da ricondurre ai fenomeni di rimodellamento elettrico e anatomico a carico dell'atrio sinistro legati anche alle modificazioni fisiologiche o "parafisiologiche" del miocardio atriale dovute alla senescenza. Infatti, dal punto di vista anatomico, nel paziente anziano si osserva una progressiva e costante deposizione di tessuto amiloide nell'atrio, con conseguente perdita di elasticità e contrattilità del mio-

cardio e dilatazione della cavità cardiaca (12). Dal punto di vista elettrico 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 (13). Questi fenomeni involutivi, ovviamente, non sono sempre sufficienti ad innescare una fibrillazione atriale che, se così fosse, dovrebbe interessare tutti gli anziani. Invece, 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 cardiovascolare quali l'ipertensione arteriosa o il diabete mellito. Quanto sopra esposto sottolinea l'importanza di uno screening accurato della fibrillazione atriale in questa popolazione, peraltro in progressiva espansione, in ragione della sua elevata prevalenza e dell'enorme impatto prognostico degli eventi embolici ad essa correlati sia sull'aspettativa che sulla qualità di vita. A tale riguardo, non appare inutile sottolineare come la fibrillazione atriale rappresenti un importante determinante fisiopatologico dello sviluppo di demenza, problematica di cui sono ben note le enormi ripere-

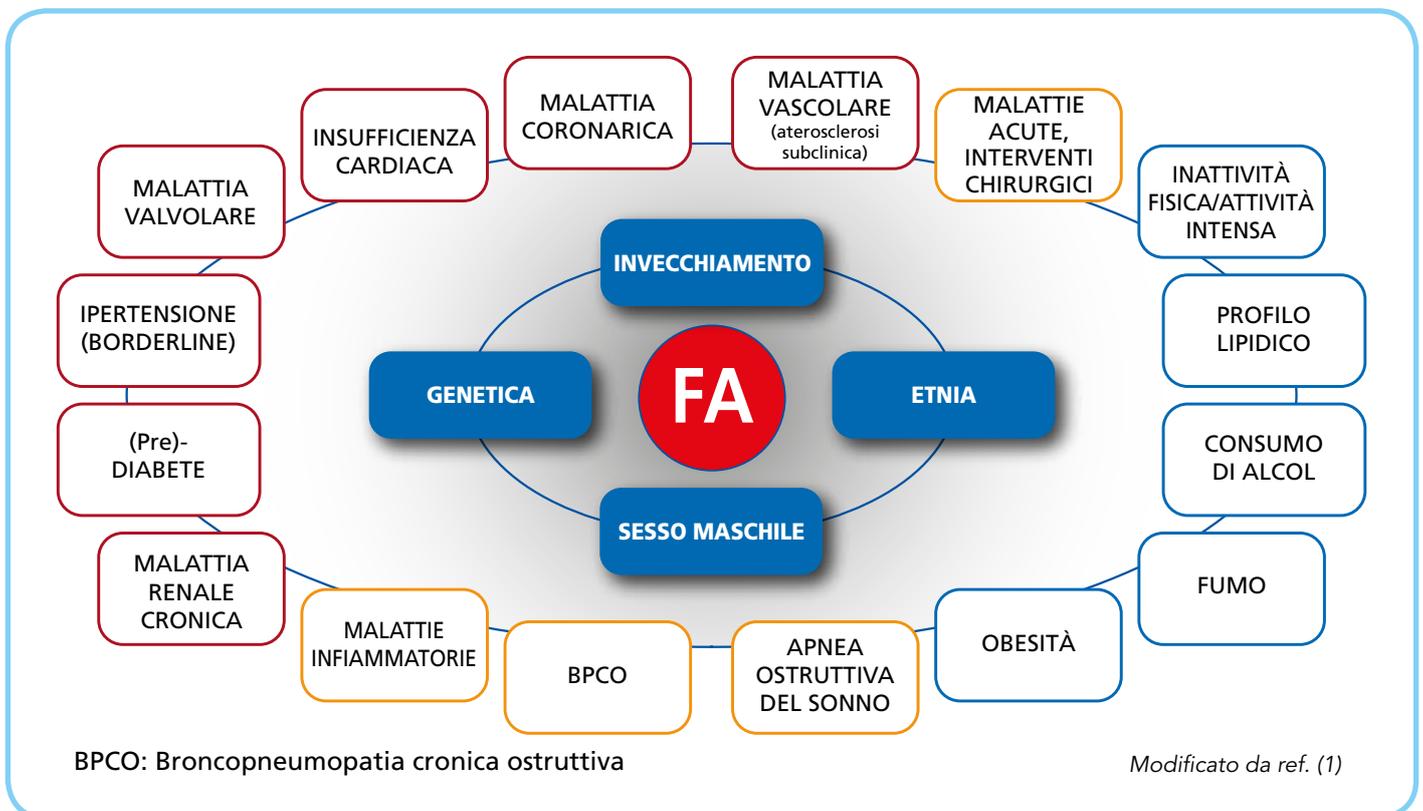


Figura 4

cussioni cliniche e socioeconomiche (1). Un intervento precoce che porti al ripristino ed al mantenimento di un ritmo sinusale o, laddove ciò non fosse possibile, che consenta di impostare precocemente una terapia anticoagulante è di rilevanza strategica per prevenire la comparsa e la progressione del declino cognitivo in questi pazienti. Opportunamente le Linee Guida della European Society of Cardiology (ESC) per la fibrillazione atriale raccomandano lo screening opportunistico della fibrillazione atriale negli ultrasessantacinquenni (classe della raccomandazione I, livello di evidenza B) e lo screening sistematico negli ultrasettantacinquenni (classe della raccomandazione IIa, livello di evidenza B) (1).

Il paziente iperteso

L'ipertensione arteriosa è il più comune fattore di rischio modificabile per l'insorgenza di fibrillazione atriale in ragione della sua elevata prevalenza nella popolazione e del suo importante ruolo fisiopatologico nella genesi delle alterazioni strutturali a livello cardiaco che tipicamente favoriscono l'insorgenza di fibrillazione atriale, quali l'ipertrofia ventricolare sinistra, la dilatazione ed il rimodellamento strutturale della parete atriale (14). Il rischio di sviluppare fibrillazione atriale nel paziente iperteso è aumentato di circa il 70% rispetto ai soggetti normotesi (15,16). È interessante notare come il rischio di sviluppare fibrillazione atriale sia aumentato anche nei pazienti con pressione normale-alta (17,18). L'ipertensione arteriosa, inoltre, incrementa il rischio di complicanze nei pazienti con fibrillazione atriale, soprattutto ictus, scompenso cardiaco ed eventi emorragici, ragione per cui i pazienti con fibrillazione atriale che presentino una storia di ipertensione, soprattutto se di lunga durata e non adeguatamente controllata, devono essere considerati a rischio elevato. 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 devastante negli ipertesi, soprattutto se anziani, con un enorme impatto prognostico, sia *quoad valetudinem* che *quoad vitam*, e ricadute socio-economiche di vaste proporzioni (2-6).

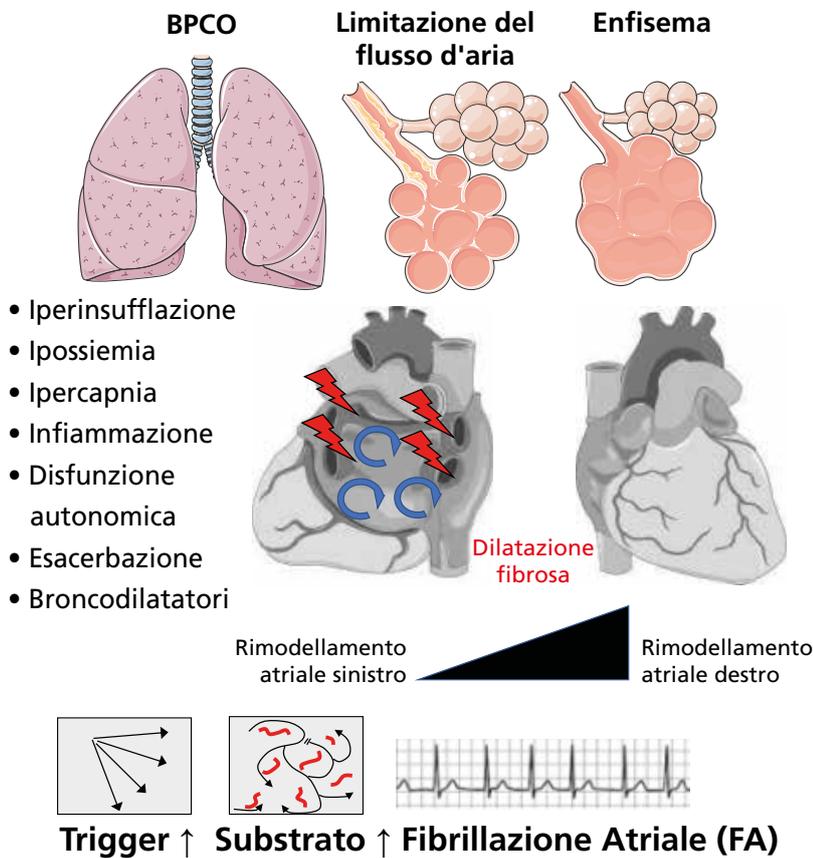
La presenza di fibrillazione atriale, peraltro, può creare qualche criticità nella rilevazione della pressione arteriosa in ragione delle variazioni del tempo di riempimento ventricolare, della contrattilità ventricolare e dello stroke volume con conseguente incremento della variabilità battito-battito (19). Per tale motivo è fundamenta-

le che vengano utilizzati dispositivi che hanno ricevuto le adeguate validazioni. A tale riguardo, le linee guida europee 2023 per l'ipertensione arteriosa considerano la possibilità di utilizzare dispositivi automatici oscillometrici per misurare la pressione arteriosa nei pazienti con fibrillazione atriale, anche in ragione della possibilità di utilizzare questi strumenti in ambito domiciliare (19). La notevole rilevanza dell'ipertensione arteriosa quale fattore precipitante per la fibrillazione atriale, aritmia che dovrebbe essere considerata una delle manifestazioni di danno d'organo da ipertensione, impone la necessità nel paziente iperteso con fibrillazione atriale di ottenere un controllo ottimale della pressione che miri a raggiungere un target <130/80 mmHg per ridurre il rischio di outcome sfavorevoli (19). Le Linee Guida ESC per la fibrillazione atriale raccomandano lo screening opportunistico di questa aritmia atriale nei pazienti ipertesi (classe della raccomandazione I, livello di evidenza B) (1). Questo screening, quantomai opportuno, è reso più agevole dalla disponibilità di moderni dispositivi per l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa, provvisti di algoritmi validati per individuare alterazioni del ritmo, suggestive della presenza di fibrillazione atriale; inoltre, sono disponibili anche dispositivi di piccole dimensioni che consentono una registrazione elettrocardiografica al proprio domicilio, della durata raccomandata dalle linee guida, per porre diagnosi di fibrillazione atriale (1).

Il paziente con broncopneumopatia cronica ostruttiva

La prevalenza globale della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è di circa l'11% nella popolazione generale (20). Questa percentuale aumenta considerevolmente nei pazienti con fibrillazione atriale raggiungendo una prevalenza del 23% nei soggetti ultrasessantacinquenni (20-22). La prevalenza della fibrillazione atriale nei pazienti con BPCO stabile oscilla tra il 4.7% e il 15% nelle diverse casistiche con percentuali significativamente maggiori, pari a circa il 20-30%, nelle forme più severe di BPCO (23-26). Le ragioni di questa associazione tra BPCO e fibrillazione atriale vanno ricercate principalmente nella condivisione dei fattori di rischio. La BPCO, inoltre, può direttamente contribuire alla comparsa di fibrillazione atriale attraverso diversi meccanismi fisiopatologici (Figura 5) (26). Le alterazioni degli scambi gassosi, con conseguente ipossia e ipercapnia, determinano una vasocostrizione del circolo polmonare con conseguente comparsa di ipertensione polmona-

Malattia Polmonare Ostruttiva Cronica (BPCO) e Fibrillazione Atriale (FA):



Fatti Clinici

Prevalenza della BPCO nei pazienti con FA

→ Approssimativamente il 25%

Dati osservazionali che indicano BPCO

- Favorisce la progressione della FA
- Aumenta la ricorrenza della FA dopo cardioversione
- Riduce l'efficacia dell'ablazione cateterica

Diagnosi e trattamento

- Approccio integrato interdisciplinare

Modificato da ref. (26)

Figura 5

re che, a sua volta, favorisce la comparsa di ipertrofia ventricolare destra e disfunzione diastolica (27). L'ipossia cronica, inoltre, promuove un aumento della flogosi cronica sistemica e dello stress ossidativo che a loro volta facilitano il rimodellamento fibroso a livello atriale (28). Nel tempo la BPCO favorisce la comparsa e la progressione di insufficienza cardiaca destra (29). La presenza di condizioni cliniche concomitanti, quali l'obesità e l'ipertensione arteriosa, contribuisce in misura non trascurabile ai fenomeni di rimodellamento strutturale a livello atriale, di frequente riscontro nella BPCO. La malattia cardiovascolare rappresenta una delle comorbidità più rilevanti nel paziente con BPCO. Circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco presentano una

storia di BPCO (30). La sindrome delle apnee ostruttive è anch'essa piuttosto frequente nei pazienti con BPCO e contribuisce in modo rilevante alla genesi di fibrillazione atriale (26). Lo sviluppo di fibrillazione atriale ed i suoi parossismi spesso si associano temporalmente alle riacutizzazioni di BPCO, favoriti nella loro insorgenza dalle alterazioni emogasanalitiche che, inducendo un aumento della pressione polmonare, possono indurre rigurgito tricuspide che influenza la dinamica atriale. L'esacerbazione delle alterazioni emogasanalitiche legate alle riacutizzazioni di BPCO contribuisce, inoltre, all'instabilità elettrica dell'atrio destro (31). L'aumento della pressione intratoracica durante le riacutizzazioni a maggiore impronta ostruttiva rappresenta un ulterio-

re fattore che può favorire la comparsa di fibrillazione atriale. Da ultimo, i farmaci simpaticomimetici e parasimpaticolitici, di comune utilizzo nella gestione della BPCO, potrebbero, almeno in linea teorica, contribuire in varie misure all'insorgenza di fibrillazione atriale (32). Invero, il trattamento con agenti broncodilatatori a breve durata di azione non è associato ad alcun incremento significativo di aritmie in pazienti ospedalizzati per esacerbazioni di BPCO (33). La coesistenza di BPCO e fibrillazione atriale ha ricadute cliniche assai rilevanti. La presenza di BPCO, infatti, è associata ad una maggiore probabilità di progressione della fibrillazione atriale dalla forma parossistica alla forma persistente e ad una minore risposta al trattamento (34,35). Nei pazienti con BPCO, infatti, si osserva una riduzione dell'efficacia nel lungo termine delle procedure di cardioversione della fibrillazione atriale (34,36). Nei pazienti sottoposti ad ablazione della fibrillazione atriale, inoltre, la presenza di BPCO si associa ad una prognosi meno favorevole nel breve termine con un aumentato rischio di ospedalizzazioni, ictus e mortalità per tutte le cause (35,37-39). Nei pazienti con BPCO si osserva anche una maggiore difficoltà nel controllo della risposta ventricolare, in parte riconducibile all'uso non adeguatamente frequente di beta bloccanti in questi pazienti, per il timore, invero piuttosto inconsistente, per i beta bloccanti beta-1 selettivi, di un peggioramento della funzione respiratoria (40). La presenza di BPCO si associa ad un aumentato rischio di ospedalizzazione e di mortalità per tutte le cause nel paziente con fibrillazione atriale (44,41). Analogamente, la comparsa di riacutizzazioni di BPCO nei pazienti con fibrillazione atriale si associa ad un aumentato rischio di ospedalizzazione legata alla fibrillazione atriale nei primi 90 giorni successivi alla riacutizzazione (42,43). Circa il 30% dei pazienti ospedalizzati per BPCO presenta turbe del ritmo cardiaco che in oltre un quinto dei casi sono rappresentate dalla fibrillazione atriale (44). Da ultimo, nei pazienti con fibrillazione atriale la BPCO è tipicamente associata con una sintomatologia più eclatante, una peggiore qualità di vita e maggiore suscettibilità a sviluppare eventi cardiovascolari (45). Quanto sopra esposto suggerisce da un lato l'opportunità di una attenta valutazione della possibile presenza di fibrillazione atriale nel paziente con BPCO e dall'altro la necessità di una ottimizzazione della gestione della BPCO al fine di minimizzare il rischio di riacutizzazione il cui impatto fisiopatologico e clinico nel paziente con fibrillazione atriale è decisamente rilevante.

Il paziente con diabete mellito

Il diabete mellito è frequentemente associato a fibrillazione atriale. La prevalenza di questa aritmia è circa 2 volte maggiore nei pazienti diabetici rispetto ai soggetti non diabetici (46) e la sua incidenza aumenta progressivamente con la severità delle complicanze microvascolari del diabete (retinopatia e malattia renale) (47). Questa stretta associazione tra fibrillazione atriale e diabete mellito trova il suo substrato fisiopatologico nella frequente condivisione di alcuni determinanti di rischio, quali l'ipertensione e l'obesità (48,49) e nel ruolo predisponente del dismetabolismo glucidico sull'insorgenza di fibrillazione atriale, soprattutto nei soggetti giovani (50), favorita nella sua comparsa dalla presenza di disautonomia legata alla malattia diabetica (51). L'iperlipidemia cronica, inoltre, rappresenta un importante modulatore dei fenomeni di rimodellamento atriale (52). Gli elevati livelli glicemici e le fluttuazioni della glicemia sono associate a fibrosi atriale, stress ossidativo e aumentata suscettibilità allo sviluppo di fibrillazione atriale (52). La stimolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone e l'induzione dell'espressione di fattori di crescita da parte dell'iperlipidemia rappresentano ulteriori modulatori della sintesi di collagene con conseguente sviluppo di rimodellamento fibrotico a livello atriale (52). Da ultimo, l'iperlipidemia induce la formazione di prodotti di glicazione avanzata (AGE) che, interagendo con gli specifici recettori (RAGE), favoriscono lo sviluppo di fibrosi atriale (52). La stretta associazione tra fibrillazione atriale e diabete mellito ha un impatto clinico assai rilevante. Il diabete mellito sia di tipo 1 che di tipo 2 aumenta considerevolmente il rischio di stroke, ulteriormente incrementato dalla presenza di fibrillazione atriale (53,54). La comparsa di fibrillazione atriale nel paziente diabetico non sembra venire significativamente influenzata dal controllo glicemico intensivo (55) che, tuttavia, parrebbe efficace nel prevenire le ricorrenze di fibrillazione atriale dopo terapia ablativa (56). Alcune evidenze suggeriscono la possibilità che il trattamento con metformina e pioglitazone si associ ad un ridotto rischio di insorgenza di fibrillazione atriale (57), evidenze non confermate per il rosiglitazone (47). Attualmente non sono ancora disponibili evidenze adeguatamente robuste che siano suggestive di un possibile effetto protettivo nei confronti della comparsa di fibrillazione atriale nel paziente diabetico da parte degli agonisti di glucagon-like peptide-1 (GLP-1), degli inibitori del sodio-glucosio cotrasportatore-2 (SGLT2-I) e degli inibitori

di dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (58). La rilevanza epidemiologica e prognostica della associazione tra fibrillazione atriale e diabete mellito suggerisce l'opportunità di uno screening attento della fibrillazione atriale anche nei pazienti con dismetabolismo glucidico.

Il paziente con eccedenza ponderale

Nel corso degli ultimi anni un numero crescente di evidenze suggeriscono un ruolo indipendente dell'obesità per lo sviluppo di fibrillazione atriale (59). I dati delle coorti di Framingham e del Women's Health Study, ad esempio, dimostrano una stretta relazione tra incremento del peso corporeo e rischio di sviluppare fibrillazione atriale (60,61,62). Nello studio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) circa un quinto dei nuovi casi di fibrillazione atriale è risultato riconducibile alla presenza di un indice di massa corporea $>25 \text{ kg/m}^2$ (63,64), dati che portano ad identificare nell'eccedenza ponderale il più importante fattore di rischio modificabile per fibrillazione atriale dopo l'ipertensione arteriosa. A tale ri-

guardo, è interessante notare come lo sviluppo in tempi brevi di eccedenza ponderale comporti un significativo incremento del rischio di fibrillazione atriale laddove la riduzione dell'eccedenza ponderale si associa ad una significativa riduzione del rischio di fibrillazione atriale (60). La relazione tra obesità e fibrillazione atriale è indipendente dalla presenza di fattori che tipicamente ad essa si associano, quali il diabete e l'ipertensione arteriosa, come pure dalla presenza di sindrome delle apnee ostruttive, condizione di frequente riscontro nel paziente obeso (65-68). Queste evidenze suggeriscono un ruolo fisiopatologico diretto dell'obesità nella genesi della fibrillazione atriale (Figura 6) (59). A tale riguardo, le alterazioni emodinamiche che accompagnano l'obesità possono contribuire in misura rilevante all'insorgenza di fibrillazione atriale. Il paziente obeso presenta spesso un aumento della volemia che si traduce in un sovraccarico funzionale a livello cardiaco con conseguenti fenomeni di rimodellamento ventricolare che nel lungo termine possono indurre ripercussioni sull'emodinamica atriale

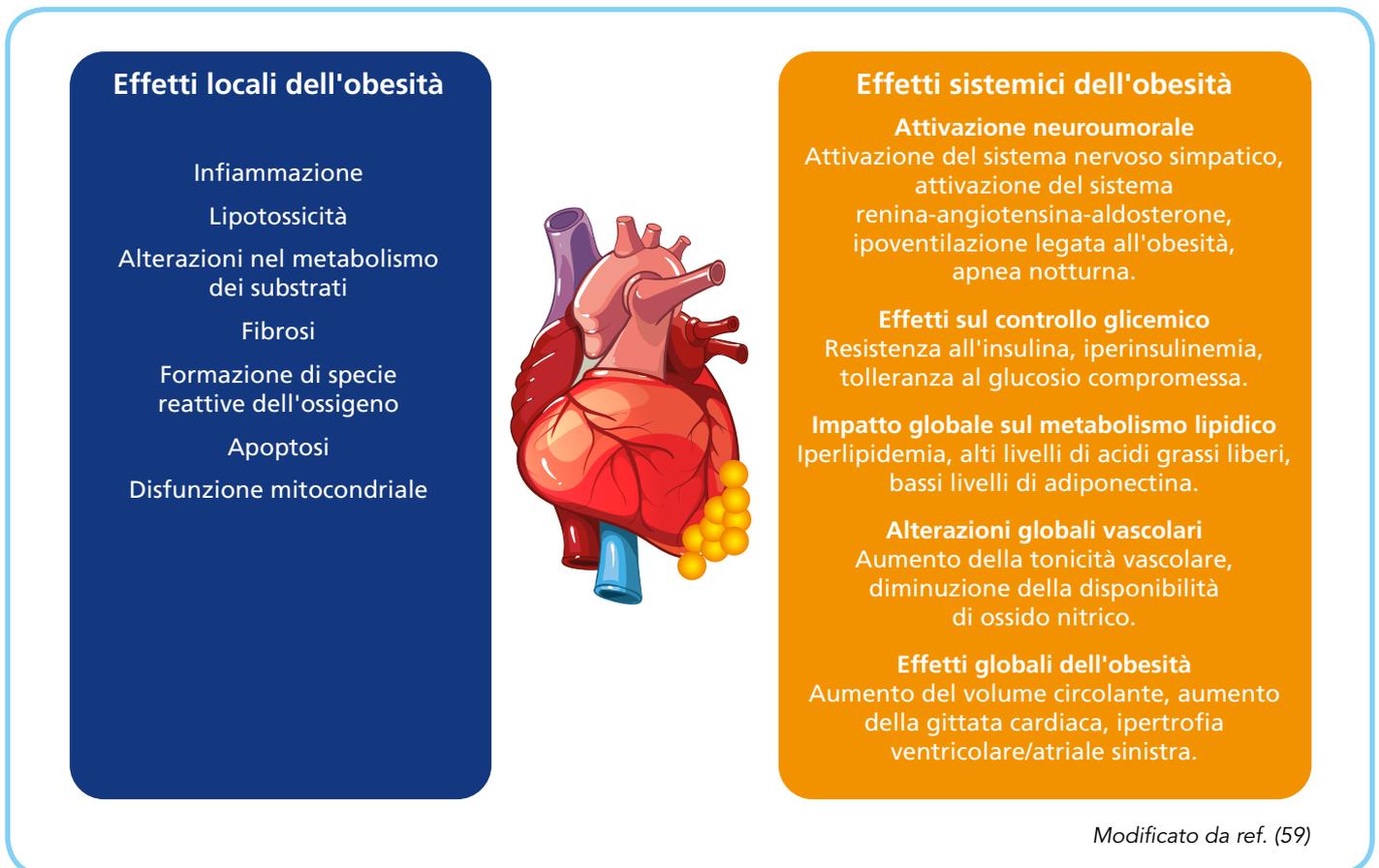


Figura 6

e sulla sua architettura strutturale con fibrosi e dilatazione atriale (59). L'obesità, inoltre, si accompagna ad alterazione neuro-ormonali ed endocrino-metaboliche che possono contribuire all'insorgenza della fibrillazione atriale, quali l'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, l'insulino-resistenza e la disfunzione autonoma. L'accumulo di grasso a livello epicardico rappresenta un ulteriore determinante fisiopatologico della fibrillazione atriale nel paziente con eccedenza ponderale in ragione della sua capacità di indurre fibrosi atriale attraverso una azione paracrina delle adipocitochine, l'infiltrazione nel tessuto miocardico e il rimodellamento fibroso del tessuto adiposo nell'epicardio atriale conseguente all'infiammazione. Peraltro, alcune evidenze sperimentali suggeriscono che gli adipociti possano modulare l'elettrofisiologia dei miociti atriale (59). La presenza di apnee ostruttive, molto frequente nel paziente obeso, contribuisce ad aumentare il rischio di fibrillazione atriale attraverso molteplici meccanismi fisiopatologici che includono l'aumento dello stress ossidativo, dell'infiammazione e dell'attivazione neuro-ormonale, i fenomeni ricorrenti di ipossiemia/ipercapnia notturne, le alterazioni dell'equilibrio simpato-vagale e le variazioni della pressione intratoracica (59,69).

Il paziente con malattia renale

L'associazione tra malattia renale cronica e fibrillazione atriale è particolarmente rilevante sia dal punto di vista epidemiologico che per ciò che attiene le reciproche influenze fisiopatologiche, gestionali e prognostiche, di queste due condizioni cliniche (1,70). Il 15-20% dei pazienti con malattia renale hanno fibrillazione atriale la cui presenza si associa ad un aumento della mortalità (71). Un variabile grado di compromissione della funzione renale si osserva nel 40-50% dei pazienti con fibrillazione. Nei pazienti in dialisi la prevalenza della fibrillazione atriale oscilla nelle diverse casistiche tra il 7 ed il 27% ed incrementa con l'età, anche se il rischio relativo appare più alto nei giovani (72). Una prevalenza simile si osserva nell'insufficienza renale in fase pre-dialitica (73-76). Indipendentemente dalla presenza di fibrillazione atriale, la malattia renale cronica rappresenta una condizione protrombotica e proemorragica (Figura 7) (77-79), mentre la fibrillazione atriale può accelerare la progressione della malattia renale. Peraltro, la progressione del danno renale rappresenta un predittore di stroke ischemico, embolizzazione sistemica e complicanze emorragiche più importante della insufficienza renale per sé

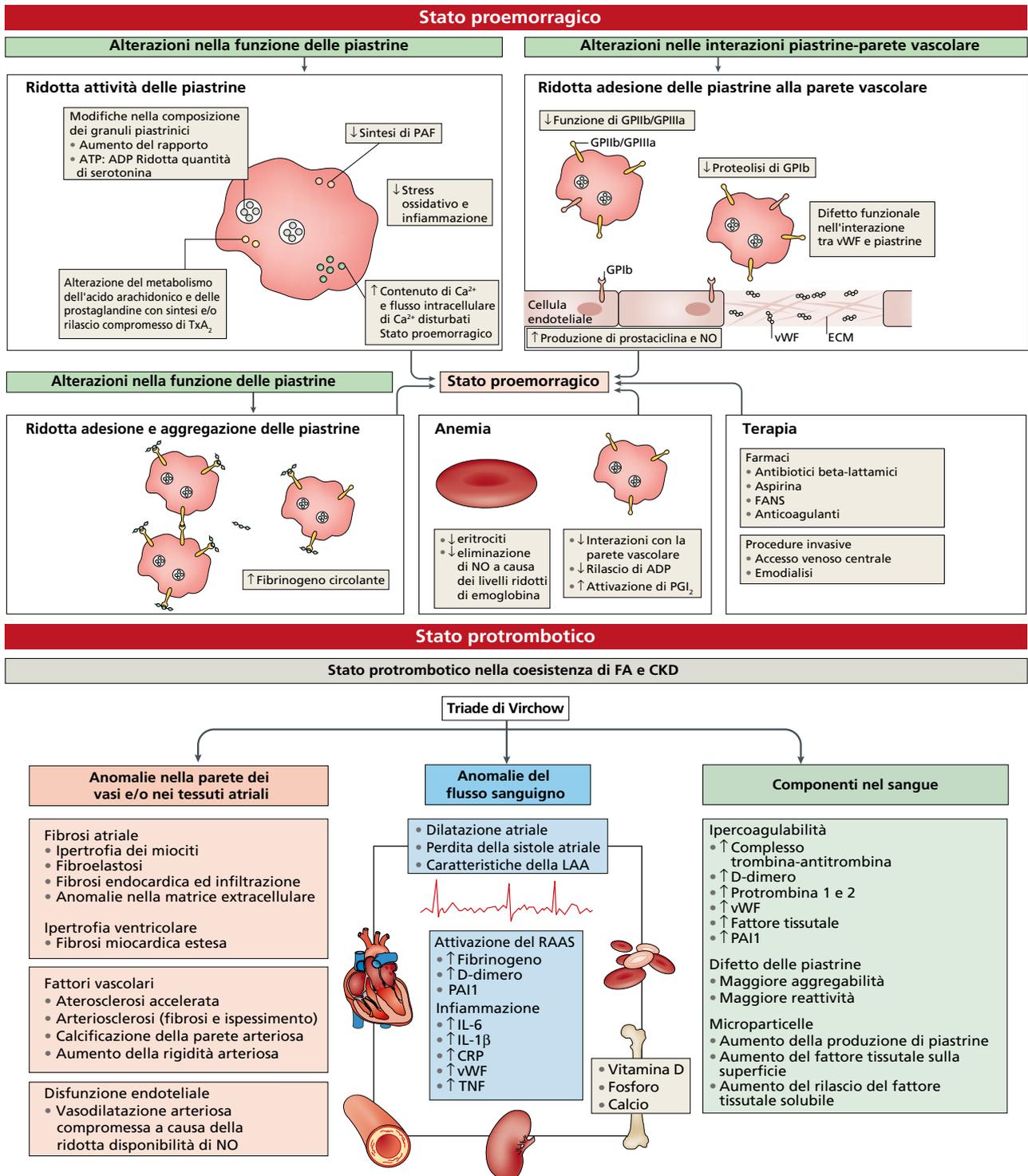
(80). L'attenzione del clinico nei riguardi della associazione tra malattia renale cronica e fibrillazione atriale è ulteriormente stimolata dalla necessità di considerare il parametro "funzione renale" nella modulazione della terapia anticoagulante (1). Ciononostante, appare opportuno che venga rivolta una attenzione sempre maggiore alla precoce identificazione della fibrillazione atriale nel paziente nefropatico per le importanti ricadute cliniche che la sua comparsa può determinare.

Il paziente con malattia cardiovascolare

L'attenzione del clinico nei riguardi della fibrillazione atriale nel paziente con malattia cardiovascolare è sempre elevata in ragione della sua elevata prevalenza in questa tipologia di pazienti e della reciproca influenza prognostica di queste condizioni cliniche. Scompenso cardiaco e fibrillazione atriale spesso coesistono e si influenzano reciprocamente dal punto di vista prognostico (1). Lo scompenso cardiaco, inoltre, è un importante determinante del rischio cardioembolico nel paziente con fibrillazione atriale. Nel paziente con sindrome coronarica acuta l'incidenza di fibrillazione atriale oscilla tra il 2 e il 23% (81) con un rischio di fibrillazione atriale di nuova insorgenza aumentato del 60-77% nei pazienti con infarto miocardico (82). Viceversa, la presenza di fibrillazione atriale si associa ad un aumentato rischio di infarto miocardico con sopraelevazione del tratto ST (STEMI) e di sindrome coronarica acuta non-STEMI (83-85). Nonostante la sensibilità del clinico nel controllare il ritmo cardiaco del paziente con malattia cardiovascolare, una particolare attenzione alla identificazione precoce di questa aritmia è comunque sempre raccomandata in ragione della sua elevata prevalenza e del suo elevato impatto prognostico in questi pazienti.

TECNICHE DI SCREENING DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

Le linee guida raccomandano lo screening opportunistico della fibrillazione atriale nelle popolazioni a rischio più elevato, quali i pazienti ipertesi o con sindrome delle apnee ostruttive e gli ultrasessantacinquenni (1,5,86). Le linee guida, inoltre, suggeriscono lo screening sistematico della fibrillazione atriale mediante elettrocardiogramma nei soggetti ultrasessantacinquenni ed in quelli ad elevato rischio di ictus (1). Lo screening opportunistico della fibrillazione atriale attraverso la palpazione del polso rappresenta l'approccio più seguito (87), ma la sua accuratezza diagnostica è piuttosto modesta, con una sen-



PAF: fibrillazione atriale parossistica; vWF: fattore di von Willebrand; ECM: matrice extracellulare; NO: ossido nitrico; FA: fibrillazione atriale; CKD: insufficienza renale cronica; LAA: appendice atriale sinistra; RAAS: sistema renina-angiotensina-aldosterone; CRP: proteina C-reattiva; PGI_2 : prostaciclina; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei.

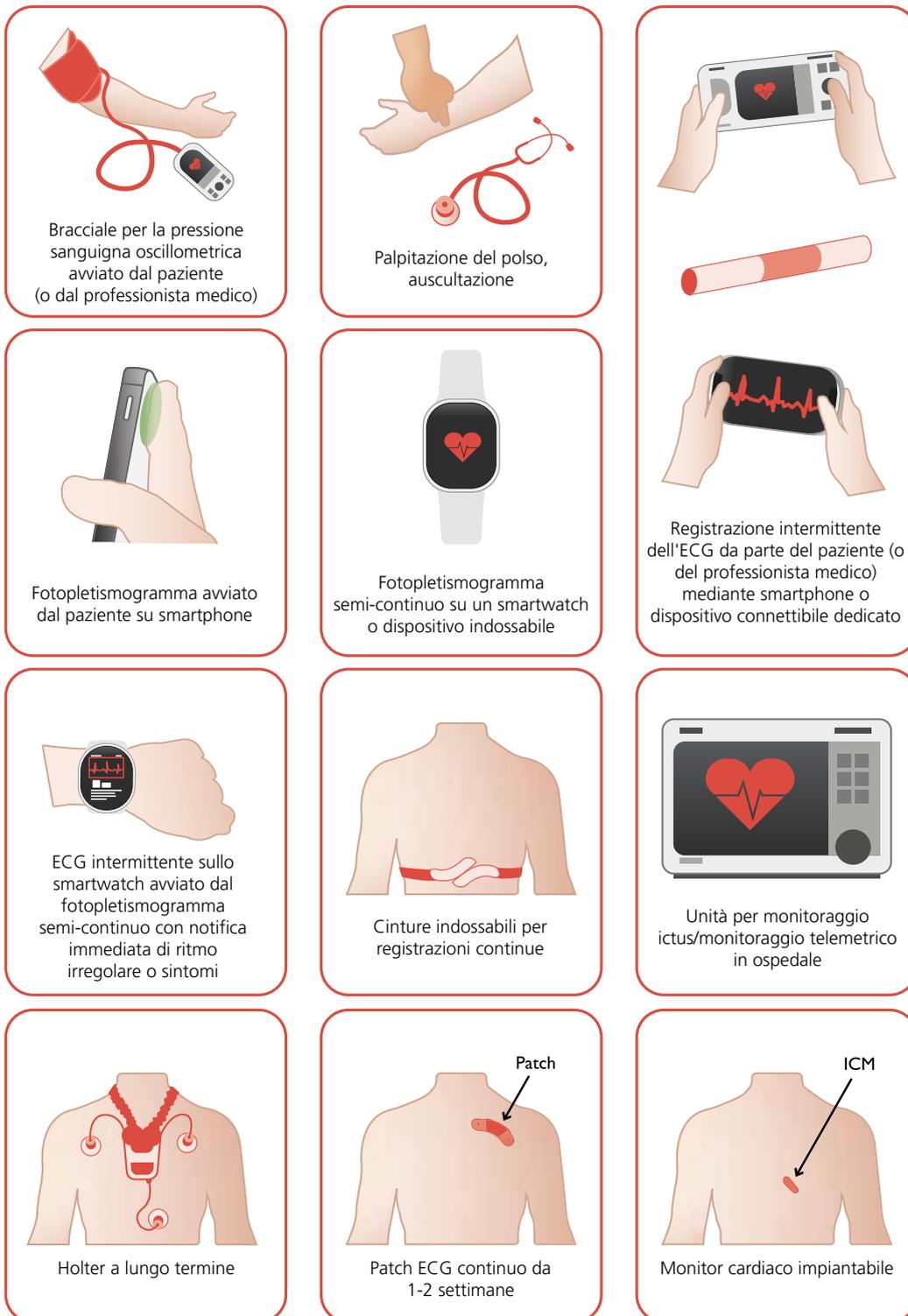
Modificato da ref. (77)

Figura 7

sibilità dell'87% ed una specificità dell'81% (88). 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 nei soggetti a rischio (1,5,86,89). In quest'ottica, oltre alla registrazione elettrocardiografica tradizionale, sono disponibili diversi sistemi per lo screening della fibrillazione atriale, alcuni dei quali con significative evidenze di validità, in termini di specificità e sensibilità, rispetto al gold standard diagnostico rappresentato ancora oggi dall'elettrocardiogramma a 12 derivazioni (Figura 8) (1). Sulla scorta di queste crescenti evidenze, le Linee Guida ESC per la fibrillazione atriale, nel sottolineare come per la diagnosi certa di fibrillazione atriale sia sempre necessaria la conferma elettrocardiografica, considerano la possibilità di utilizzare, oltre la classica registrazione elettrocardiografica a 12 derivazioni, anche una registrazione elettrocardiografica a singola derivazione con un tracciato di almeno 30 secondi (1). Invero, anche dalla registrazione di una singola derivazione possono essere derivate tutte le informazioni necessarie per individuare la presenza di fibrillazione atriale. In questo nuovo scenario tecnologico la European Heart Rhythm Association (EHRA), ha elaborato nel 2022 un Position Paper dal titolo *"How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide"* per fare il punto delle evidenze scientifiche a supporto sulle nuove tecnologie proponendo un diagramma di flusso che integra l'utilizzo delle varie tecnologie per lo screening della fibrillazione atriale, con snodi decisionali basati principalmente sull'età del paziente e sulla sua storia clinica (Figura 9) (90). Questo documento dell'EHRA apre le porte all'uso sempre più diffuso dei moderni dispositivi che il progresso tecnologico degli ultimi anni ha reso disponibili. Il loro uso clinico, ovviamente, non può prescindere dalla rispondenza di questi dispositivi agli ovvi requisiti di validazione. Alcuni studi hanno valutato la possibilità di porre il sospetto di fibrillazione atriale utilizzando uno smartwatch, producendo evidenze di indubbio interesse, sia pur meritevoli di adeguate conferme (91,92). Non meno incoraggianti appaiono le prospettive di uno screening efficace della fibrillazione atriale ricorrendo all'intelligenza artificiale che potrebbe consentire di identificare individui con un precedente episodio di

fibrillazione atriale esaminandone una registrazione elettrocardiografica in ritmo sinusale (93).

A fronte di un futuro prossimo tecnologico indubbiamente incoraggiante, esiste un presente certamente non meno interessante rappresentato dalla attuale possibilità di identificare l'enorme sommerso di fibrillazione ricorrendo ai già citati dispositivi che 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 screening della fibrillazione atriale (1). Questi dispositivi, di dimensioni contenute, comodamente riponibili in una tasca, interfacciandosi con una App dedicata, consentono di registrare addirittura 1 o 6 derivazioni elettrocardiografiche al proprio domicilio. Invero, non sono molti i dispositivi che hanno ricevuto adeguate validazioni da consentirne l'approvazione da parte di enti regolatori quali la Food and Drug Administration (FDA) (1). Tra questi, il dispositivo KardiaMobile rappresenta un esempio di connubio assai ben riuscito tra i requisiti, entrambi fondamentali, di accuratezza diagnostica e semplicità d'uso. Meritevoli di menzione, a tale riguardo, i risultati dello studio SEARCH-AF, condotto in una popolazione di 1000 ultrasessantacinquenni (età media 76 anni) utenti di farmacie, che hanno dimostrato una sensibilità nella identificazione della fibrillazione atriale del 98.5% (intervallo di confidenza, 92–100%) ed una specificità del 91.4% (intervallo di confidenza, 89–93%) (94). L'uso di questo dispositivo ha consentito di individuare una fibrillazione atriale misconosciuta nell'1.5% dei soggetti sottoposti a screening. Risultati analoghi sono stati ottenuti nello studio AF-SMART, condotto in una popolazione di 1805 individui ultrasessantacinquenni seguiti in un contesto di primary care, nel corso del quale l'uso di KardiaMobile ha consentito di individuare una fibrillazione atriale misconosciuta nell'1.1% dei soggetti sottoposti a screening (95). In un ulteriore studio, che ha coinvolto 184 medici di medicina generale canadesi chiamati ad effettuare uno screening della fibrillazione atriale nei loro pazienti ultrasessantacinquenni in un arco temporale di 3 mesi, l'uso di questo dispositivo ha consentito di identificare 471 casi di fibrillazione atriale misconosciuta su un totale di 7885 pazienti sottoposti a screening (96). La prevalenza del 6.2%, decisamente elevata, esprime probabilmente una particolare attenzione dei medici coinvolti nel ricercare la fibrillazione atriale nei loro pazienti a più alto rischio. La semplicità d'uso rappresenta indubbiamente un valore aggiunto

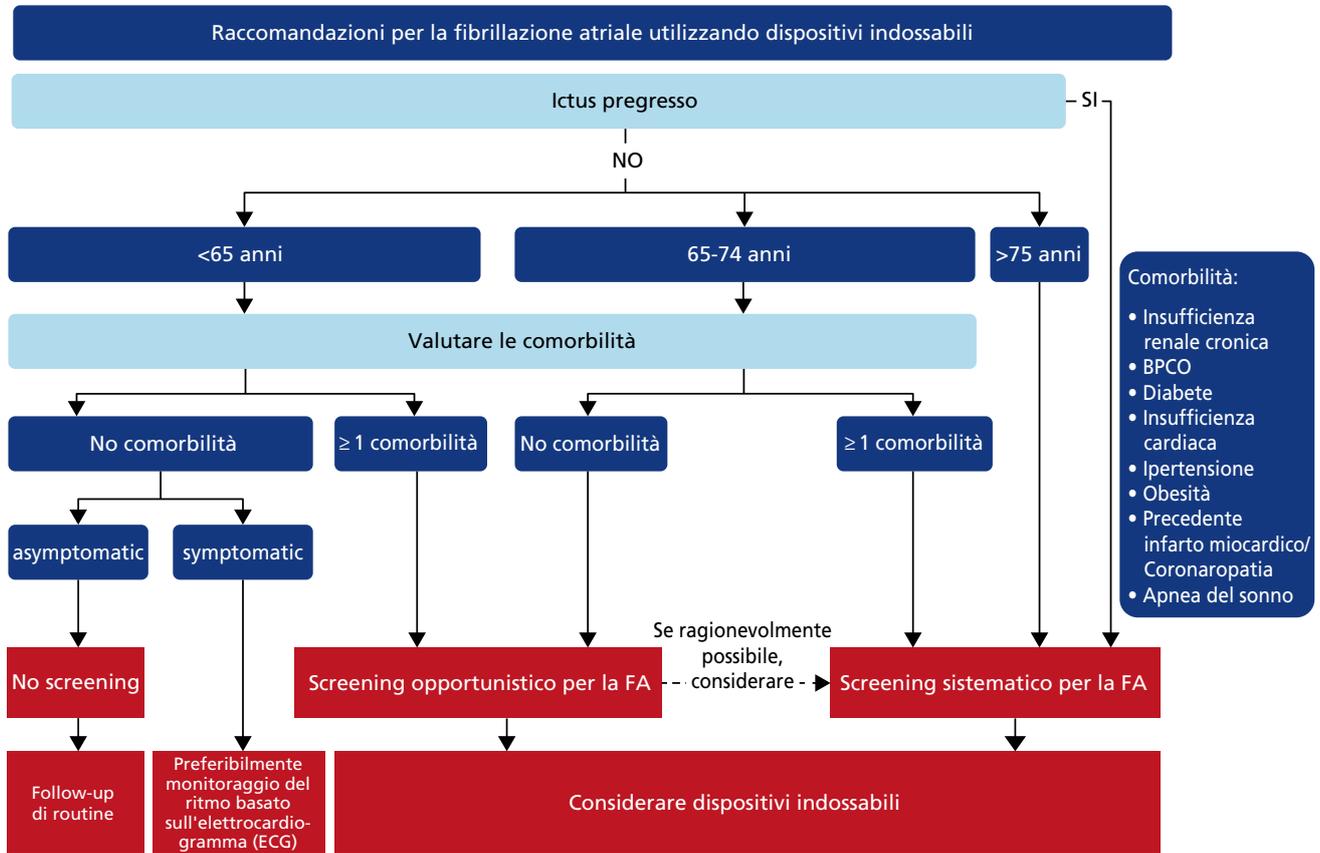


ECM: elettrocardiogramma
ICM: monitor cardiaco impiantabile

Modificato da ref. (1)

Figura 8

Suggerimenti dell'EHRA per lo screening della fibrillazione atriale (FA) con dispositivi digitali



BPCO: Broncopneumopatia cronica ostruttiva; FA: fibrillazione atriale; ECG: elettrocardiogramma

Modificato da ref. (90)

Figura 9

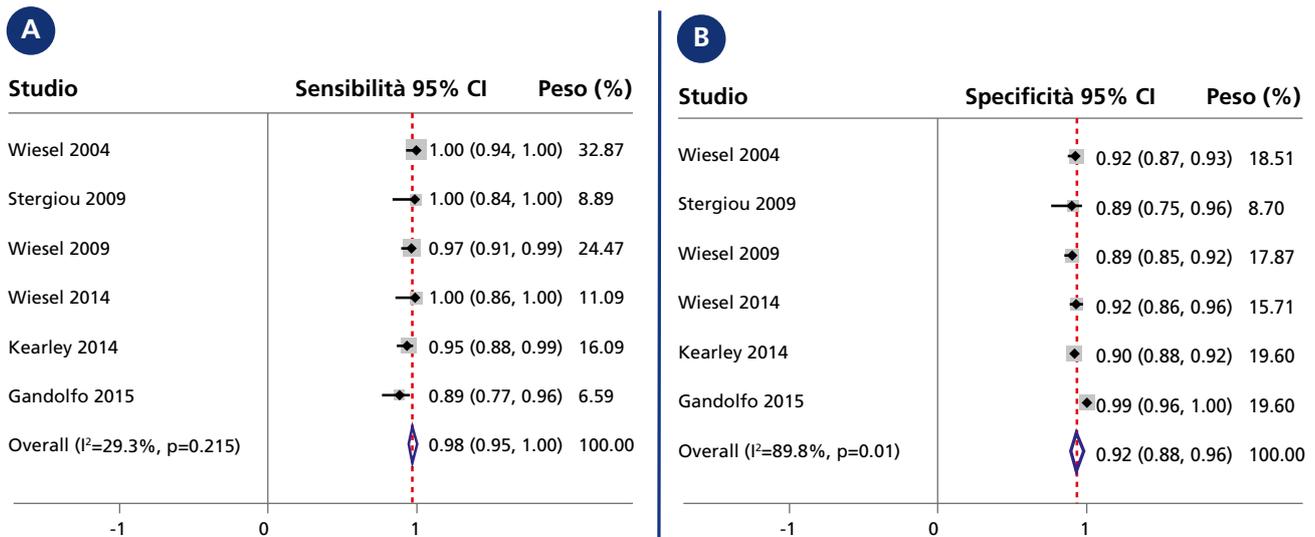
per ogni dispositivo che debba poter essere utilizzato prevalentemente in ambito domiciliare. A tale riguardo, il dispositivo KardiaMobile si interfaccia direttamente con una App dedicata scaricata sul proprio smartphone. Basta appoggiare i polpastrelli di una o due dita di ciascuna mano sui due elettrodi posti sulla parte superiore del dispositivo per avviare la registrazione di una traccia elettrocardiografica che si completa dopo 30 secondi. Esiste anche la possibilità, limitatamente a KardiaMobile 6L, di registrare 6 derivazioni appoggiando la parte inferiore del dispositivo sulla coscia sinistra, in prossimità del ginocchio, o sulla caviglia della stessa gamba, mentre si tengono i polpastrelli sui 2 elettrodi

superiori. Non meno importante è l'utilizzo di dispositivi per la misurazione della pressione arteriosa dotati di un algoritmo validato per individuare la possibile presenza di fibrillazione atriale. Considerata la frequenza e la rilevanza clinica dell'associazione tra ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale, appare immediatamente evidente l'utilità di questi dispositivi per la misurazione domiciliare della pressione arteriosa, anche in considerazione del fatto che l'automisurazione domiciliare della pressione arteriosa rappresenta attualmente uno dei pilastri su cui poggia la gestione dell'ipertensione arteriosa (19,97). L'accuratezza diagnostica dell'identificazione della fibrillazione atriale durante la misurazione automatica della

pressione arteriosa dipende molto dal numero di misurazione ottenute (98). Gli strumenti utilizzati per la misurazione domiciliare sono programmati per effettuare 3 misurazioni pressorie in sequenza per poi fornire un valore pressorio medio sulle 3 rilevazioni unitamente all'indicazione relativa alla presenza o meno di fibrillazione atriale. Le ragioni alla base di questa triplice rilevazione sono sostanzialmente 3 (98). In primo luogo, gli studi clinici suggeriscono che la ripetizione di 3 misurazioni consente di avere una stima più affidabile della pressione "reale" del paziente. Le linee guida raccomandano di effettuare almeno 2 rilevazioni pressorie e di prevedere misurazioni aggiuntive nel caso in cui le prime due differiscano considerevolmente (5 o più mmHg) tra di loro (19,97). In secondo luogo, l'effettuazione di misurazioni ripetute consente di superare le problematiche relative alla stima esatta della pressione arteriosa nei pazienti con irregolarità del ritmo cardiaco (99). Da ultimo, l'accuratezza diagnostica (in termini di specificità e sensibilità) nell'identificazione di una possibile fibrillazione atriale viene implementata dalle misurazioni ripetute (100). Una meta-analisi di 6 studi finalizzati alla valutazione dell'affidabilità diagnostica della misurazione au-

tomatica della pressione arteriosa nell'identificazione della fibrillazione atriale ha evidenziato una sensibilità pari a 0.98 (intervallo di confidenza al 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) (Figura 10) (98). L'uso di misurazioni ripetute è risultato associato ad un incremento, sia pur modesto, della sensibilità (da 0.97 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.93 e 1.00 a 0.99 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.97 e 1.00) e della specificità (da 0.86 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.84 e 0.89 a 0.91 con un intervallo di confidenza al 95% compreso tra 0.89 e 0.93) (Figura 11). È 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 uno specifico algoritmo per la rilevazione di una possibile fibrillazione atriale.

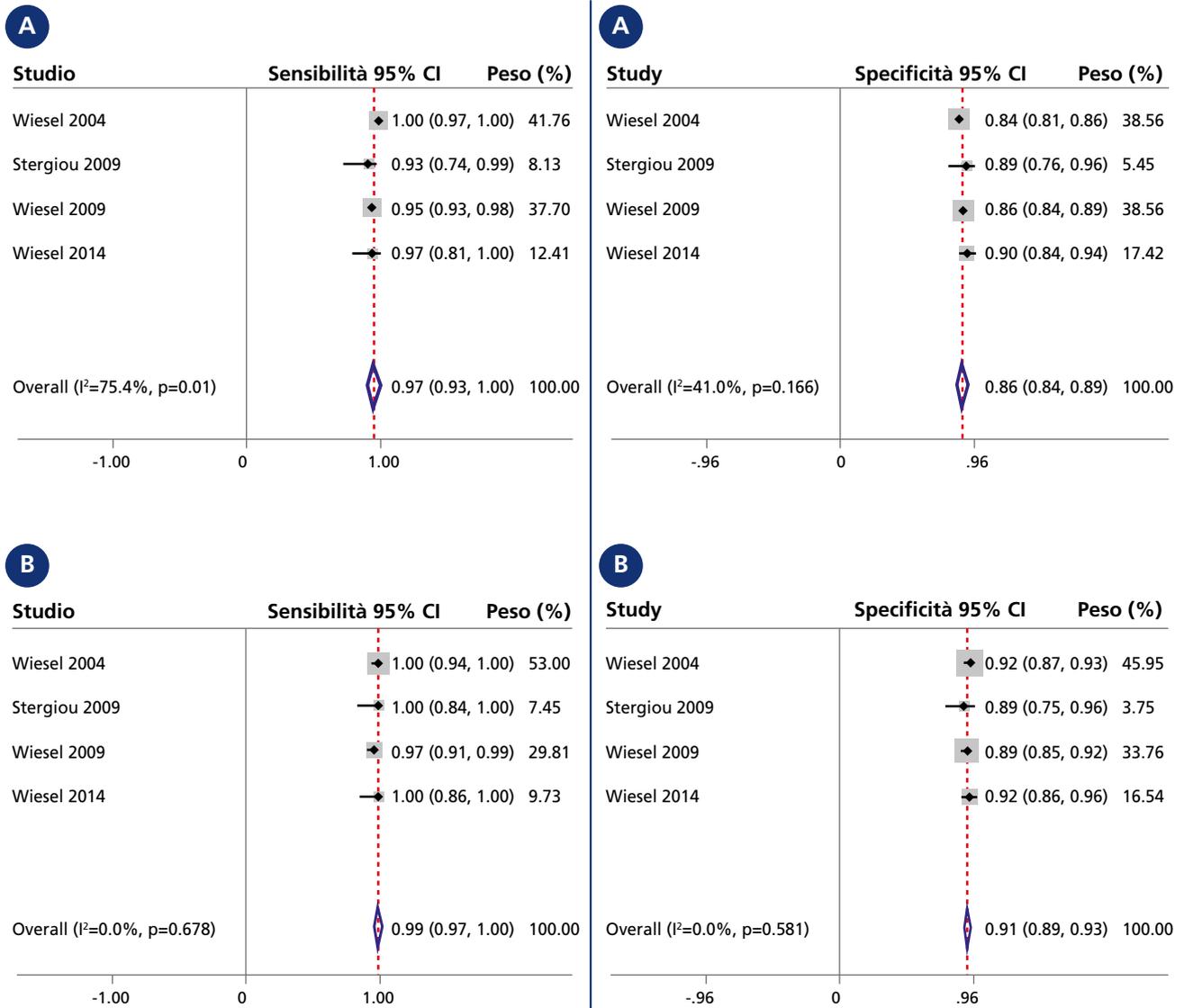
Sensibilità (pannello A) e specificità (pannello B) nella diagnosi di fibrillazione atriale in corso di misurazione della pressione arteriosa con dispositivi automatici



Modificato da ref. (95)

Figura 10

Sensibilità nella diagnosi di fibrillazione atriale in corso di misurazione della pressione arteriosa con dispositivi automatici utilizzando una (pannello A) o più misurazioni (pannello B)



Modificato da ref. (95)

Figura 11

Questo studio ha dimostrato una accuratezza diagnostica dell'87.88% con una sensibilità del 100% ed una specificità dell'84.8% (101). In linea con queste evidenze uno studio, anch'esso, condotto in 227 pazienti in trattamento dialitico cronico ha dimostrato per il dispositivo Omron M6 una accuratezza diagnostica pari a 93.4%

(intervallo di confidenza al 95% compreso tra 88.0 e 95.0), una sensibilità pari a 83.0% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 59.0 e 96.0) ed una specificità pari a 94% (intervallo di confidenza al 95% compreso tra 90.0 e 97.0) (102). Uno studio di confronto condotto da Marazzi G et al (103) in 503 pazienti iperte-

si consecutivi sottoposti a misurazione della pressione arteriosa con 2 diversi dispositivi automatici dotati di algoritmo per la identificazione di irregolarità del ritmo cardiaco ha dimostrato per Omron M6 una sensibilità nella identificazione della fibrillazione atriale del 100%, una specificità del 94% ed una accuratezza diagnostica del 95% e per Microlife BP A200 Plus una sensibilità del 92%, una specificità del 97% ed una accuratezza diagnostica del 94%. Non appare inutile sottolineare l'importanza della semplicità degli strumenti automatici per la misurazione pressoria che ne consente l'agevole utilizzo anche da parte di soggetti anziani, tra i quali la fibrillazione atriale è particolarmente frequente. La possibilità, offerta da alcuni moderni dispositivi per l'automisurazione della pressione arteriosa, di effettuare misurazioni attendibili anche in presenza di circonferenze brachiali considerevoli rappresenta un ulteriore vantaggio pratico in ragione che il paziente iperteso con eccedenza ponderale presenta un elevato rischio di sviluppare fibrillazione atriale. La ricerca tecnologica ha reso oggi disponibili speciali manicotti – quali l'Intel-wrapp-cuff in dotazione con il misuratore automatico Omron M6 comfort-IT – che consentono di misurare correttamente la pressione arteriosa fino a 42 cm di circonferenza brachiale. Queste speciale manicotto, peraltro, consente di rilevare la pressione con accuratezza senza risentire di eventuali malposizionamenti a livello del braccio, dovuti ad una destrezza non sempre ottimale, che possono determinare una non trascurabile variabilità delle rilevazioni pressorie. Invero, questo aspetto appare non poco rilevante perchè il posizionamento non adeguato del bracciale rappresenta uno degli errori metodologici più spesso compiuti dal paziente e può portare ad una significativa sovrastima dei valori pressori. Mediamente un paziente su tre non posiziona correttamente la zona rilevatrice del bracciale rispetto all'arteria omerale. Un'ulteriore implementazione della misurazione domiciliare della pressione arteriosa è rappresentato dalla possibilità, offerta dai moderni dispositivi, del telemonitoraggio in remoto dei valori pressori misurati a livello domiciliare. In effetti la teletrasmissione a distanza dei dati automisurati si è dimostrata in grado di favorire un migliore controllo dell'ipertensione arteriosa (104). Questo aspetto appare di particolare rilevanza nella gestione dell'ipertensione in alcuni contesti clinici in cui l'interazione medico-paziente, anche da remoto, è particolarmente importante in ragione della relativa volubilità dell'assetto clinico come accade, ad

esempio, nei pazienti con malattia renale cronica o scompenso cardiaco in fase avanzata. I pazienti ipertesi con malattia renale cronica generalmente seguono terapie molto complesse che prevedono quasi sempre l'utilizzo di diuretici e che sono soggette a una revisione col variare delle condizioni climatiche. La titolazione è quasi sempre necessaria, sistematica e se da un lato è importante che il paziente possa interagire agevolmente con il medico per la gestione dei farmaci, anche a distanza, del pari importante è l'acquisizione da parte del paziente con malattia renale cronica di un certo grado di autonomia gestionale della propria terapia sulla scorta dell'andamento dei propri valori pressori tenendo sotto controllo il proprio ritmo cardiaco. In questo ambito, alcuni moderni dispositivi – quali l'ORMON Complete – consentono la contemporanea misurazione della pressione arteriosa e la registrazione di un tracciato elettrocardiografico della durata di 30 secondi con un elettrocardiogramma a singola derivazione, coniugando in modo ideale le esigenze di una misurazione pressoria accurata con l'opportunità di uno screening adeguato della fibrillazione atriale in un contesto clinico, vale la pena ribadirlo, in cui la fibrillazione atriale è particolarmente frequente ed estremamente rilevante in chiave prognostica. Questa doppia funzionalità permette di poter contemporaneamente monitorare i valori pressori, la frequenza cardiaca e di registrare il tracciato elettrocardiografico, per la ricerca e segnalazione di eventuali anomalie cardiache attribuibili alla fibrillazione atriale. Il device, molto semplice da utilizzare, permette di comunicare con uno smartphone attraverso una App dedicata in modo che durante la misurazione della pressione arteriosa ed il tracciato elettrocardiografico, il tutto sia visibile, registrato, archiviato e condivisibile sulla App. L'algoritmo di cui questi device dispongo permette di restituire al paziente informazioni chiare ed affidabili, in seguito alla registrazione del proprio tracciato elettrocardiografico, in modo che queste possano poi essere condivise con il proprio medico di Medicina Generale o con il proprio specialista di riferimento. È evidente come questa tipologia di dispositivi possa trovare una sua collocazione, sulla scorta di quanto previsto dalla Linee Guida ESC e dal position paper dell'EHRA (1,90), nella ricerca opportunistica della fibrillazione atriale nella popolazione under 65 con almeno una comorbidità e nella ricerca sistematica della fibrillazione atriale nella popolazione degli ultrasessantacinquenni con o senza comorbidità.

CONSIDERAZIONI DI COSTO/EFFICACIA

La fibrillazione atriale è un problema di sanità pubblica con un impatto economico enorme. Nel 2010 le stime epidemiologiche parlavano di 33 milioni di pazienti con fibrillazione atriale nel mondo, cifra destinata a raddoppiarsi nel 2050 (1). La fibrillazione atriale comporta enormi costi per la collettività, sia diretti (principalmente ospedalizzazioni, visite ambulatoriali, accertamenti laboratoristici e strumentali) che indiretti (principalmente perdita di produttività e costi per caregiver), per un corrispettivo che nei paesi europei viene stimato intorno al 2.5% della spesa sanitaria annua totale (105). Tali costi sono soprattutto legati ai ricoveri e alla possibile insorgenza di complicanze tra cui spicca per rilevanza clinica ed impatto economico l'ictus (105,106). Entro il 2030 si prevede un aumento del numero di episodi di ictus e visite mediche legate alla fibrillazione atriale con 280-340.000 nuovi episodi di ictus ischemici, 3.5-4 milioni di ricoveri e 100-120 milioni di visite ambulatoriali (107). Queste cifre, unitamente all'impatto non di rado devastante delle complicanze della fibrillazione atriale sullo stato di salute di chi ne è affetto, sottolineano l'opportunità di impostare strategie di screening che, attraverso una diagnosi precoce della fibrillazione atriale, consentano una gestione ottimale di questa aritmia impostando trattamenti e strategie di prevenzione efficaci. Basti pensare alla documentata efficacia della terapia anticoagulante di ridurre di oltre il 65% il rischio di ictus embolico (1). Non sorprende, quindi, che il già citato studio SEARCH-AF abbia dimostrato un rapporto costo/efficacia incrementale estendendo lo screening della fibrillazione atriale a livello di comunità con un risparmio, basato su una ipotesi di aderenza alla terapia anticoagulante con warfarin del 55%, di 3.142 euro per ogni anno di vita pesato per qualità di vita guadagnato e di 15.993 euro per ogni ictus prevenuto (94).

Recentemente il favorevole rapporto costo/efficacia dello screening della fibrillazione atriale con dispositivi portatili per la registrazione elettrocardiografica ha trovato conferma in uno studio inglese condotto in individui ultrasettantacinquenni che ha dimostrato un rapporto costo/efficacia incrementale di oltre 1000 sterline per ogni anno di vita pesato per qualità di vita guadagnato (108). I principali determinanti di questo vantaggio sono risultati rappresentati dai costi dell'assistenza a lungo termine per i casi di ictus, la prevalenza della fibrillazione atriale non valvolare misconosciuta e l'efficacia clinica della terapia anticoagulante nella prevenzione dell'ictus.

CONCLUSIONI

L'approccio tradizionale, rappresentato dalla palpazione del polso finalizzata a cogliere gli aspetti semeiologici del "delirium cordis", tipico della fibrillazione atriale, è gravato da una accuratezza diagnostica modesta rispetto alla rilevanza della condizione clinica che ci prefigge di individuare, anche in ragione del carattere parossistico della fibrillazione atriale che, conseguentemente, può sfuggire alla singola rilevazione da parte del clinico. Il progresso tecnologico ha reso oggi disponibili strumenti affidabili che possono essere gestiti direttamente da parte del paziente. Tra questi meritano particolare menzione 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 rappresentano una opportunità preziosa per lo screening della fibrillazione atriale, in quanto sono gestiti direttamente dal paziente; queste rilevazioni possono essere effettuate dal paziente secondo le indicazioni del proprio medico di riferimento, il quale dovrà sempre coordinare ogni procedura di screening. Non meno importante è l'utilizzo di dispositivi per la misurazione della pressione arteriosa dotati di un algoritmo validato per individuare la possibile presenza di fibrillazione atriale. Considerata la frequenza e la rilevanza clinica dell'associazione tra ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale, appare immediatamente evidente l'utilità di questi dispositivi per la misurazione domiciliare della pressione arteriosa. Peraltro, attualmente sono disponibili dispositivi che consentono la contemporanea misurazione della pressione arteriosa e la registrazione di un tracciato elettrocardiografico della durata di 30 secondi, con un elettrocardiogramma a singola derivazione coniugando in modo ideale le esigenze di una misurazione pressoria accurata con l'opportunità di uno screening adeguato della fibrillazione atriale.

Bibliografia

1. 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.
2. Kirchhof P, 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.
3. 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
4. Chugh SS, et al. Global burden of atrial fibrillation in developed and developing nations. *Glob Heart*. 2014;9:113-119.
5. Kirchhof P, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016;50:e1-e88.
6. Chugh SS, et al. Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*. 2014;129:837-847.
7. Turakhia MP, et al. Economic burden of undiagnosed nonvalvular atrial fibrillation in the United States. *Am J Cardiol* 2015;116:733-739.
8. Mairesse GH, et al. ESC Scientific Document Group. Screening for atrial fibrillation: a European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:1589-1623.
9. Fay MR, et al. Screening of older patients for atrial fibrillation in general practice: current evidence and its implications for future practice. *Eur J Gen Pract* 2017;23:246-253.
10. Lakshminarayan K, et al. Atrial fibrillation and stroke in the general medicare population: a 10- year perspective (1992 to 2002). *Stroke* 2006; 37(8):1969-74
11. 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
12. Rocken C, et al. An arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106:2091-97
13. Kistler P, Sanders P, Fynn S et al. Electrophysiologic and Electroanatomic changes in the human atrium associated with age. *JACC* 2004; 44:109-16
14. Ha JT, et al. Benefits and harms of oral anticoagulant therapy in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019;171:181-189.
15. Lip GYH, et al. Hypertension and cardiac arrhythmias: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and ESC Council on Hypertension, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulacion Cardiaca y Electrofisiologia (SOLEACE). *Europace* 2017;19:891 911.
16. Dzeshka MS, et al. Atrial fibrillation and hypertension. *Hypertension* 2017;70:854-861.
17. Pokorney SD. RENal hemodialysis patients ALlocated apixaban versus warfarin in Atrial Fibrillation (RENAL-AF). Presentation at the American Heart Association Annual Scientific Sessions (AHA 2019), Philadelphia, PA, 16 November 2019.
18. Violi F, et al. ARAPACIS Study Investigators. Prevalence of peripheral artery disease by abnormal ankle-brachial index in atrial fibrillation: implications for risk and therapy. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2255-2256.
19. Mancia G, 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.
20. Buist AS, et al. BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-750.
21. Proietti M, et al. EORP-AF Investigators. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on prognosis in atrial fibrillation: a report from the EURObservational Research Programme Pilot Survey on Atrial Fibrillation (EORP-AF) general registry. *Am Heart J* 2016;181:83-91.
22. Rodriguez-Manero M, et al. A prospective study of the clinical outcomes and prognosis associated with comorbid COPD in the atrial fibrillation population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2019;14:371-380.
23. Konecny T, et al. Relation of chronic obstructive pulmonary disease to atrial and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 2014;114:272-277.
24. Liao KM, et al. Incidence and risk factors of atrial fibrillation in Asian COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Aug 23;12:2523-2530.
25. Chen X, et al. The progression in atrial fibrillation patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017 Oct 26;8(60):102420-102427.
26. Simons SO, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation: an interdisciplinary perspective. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):532-540.
27. Elia D, et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? *Eur Respir Rev* 2019;28:190065.
28. Linz D, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 2018;3:532-540.
29. Agust A, et al. Update on the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2019;381:1248-1256.
30. Canepa M, et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail* 2019;7:823-833.

31. Stevenson IH, et al. Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm* 2010;7:1263–1270.
32. Linz D, et al. Atrial autonomic innervation: a target for interventional antiarrhythmic therapy?. *Int J Cardiol* 2019;287:181–188.
33. Santus P, et al. Switching to nebulised short acting bronchodilators does not increase the risk of arrhythmia in patients hospitalized with a COPD exacerbation. *Pharmacol Res.* 2021 Nov;173:105915. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105915. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34571145.
34. Pisters R, et al. for the Euro Heart Survey Investigators. Clinical correlates of immediate success and outcome at 1-year follow-up of real-world cardioversion of atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Europace* 2012;14:666–674.
35. Gu J, et al. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on procedural outcomes and quality of life in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2013;24:148–154.
36. Emren SV, et al. The role of HATCH score in predicting the success rate of sinus rhythm following electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Kardiol Pol* 2016;74:978–984.
37. Roh SY, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with chronic lung disease. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:815–822.
38. Arora S, et al. Causes and predictors of readmission in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation: a national population-based cohort study. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009294.
39. Seara JG, et al. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clin Res Cardiol* 2014;103:543–552.
40. Dransfield MT, et al. SUMMIT Investigators. b-Blocker therapy and clinical outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease and heightened cardiovascular risk. An observational substudy of SUMMIT. *Ann Am Thorac Soc* 2018;15:608–614.
41. Mendez-Bailon M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease predicts higher incidence and in hospital mortality for atrial fibrillation. An observational study using hospital discharge data in Spain (2004–2013). *Int J Cardiol* 2017;236:209–215.
42. Xiao X, et al. Prevalence of atrial fibrillation in hospital encounters with end-stage COPD on home oxygen: national trends in the United States. *Chest* 2019;155:918–927.
43. Hirayama A, et al. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and subsequent risk of emergency department visits and hospitalizations for atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018;11:e006322.
44. Desai R, et al. The burden and impact of arrhythmia in chronic obstructive pulmonary disease: insights from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol* 2019;281:49–55.
45. Durheim MT, et al. Characteristics and outcomes of adults with chronic obstructive pulmonary disease and atrial fibrillation. *Heart* 2018;104:1850–1858.
46. Movahed MR, et al. Diabetes mellitus is a strong, independent risk for atrial fibrillation and flutter in addition to other cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2005;105:315-318.
47. Lee SR, et al. Evaluation of the association between diabetic retinopathy and the incidence of atrial fibrillation: a nationwide population-based study. *Int J Cardiol* 2016;223:953-957.
48. Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-2477.
49. Du X, et al. Risks of cardiovascular events and effects of routine blood pressure lowering among patients with type 2 diabetes and atrial fibrillation: results of the ADVANCE study. *Eur Heart J* 2009;30:1128 1135.
50. Pallisgaard JL, et al. Risk of atrial fibrillation in diabetes mellitus: a nationwide cohort study. *Eur J Prev Cardiol* 2016;23:621-627.
51. Rizzo MR, et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2015;29:88-92.
52. PhD LGMP. Association of Atrial Fibrillation with Diabetes Mellitus, High Risk Comorbidities. *Maedica (Bucur).* 2022 Mar;17(1):143-152.
53. Fangel MV, et al. Type 1 versus type 2 diabetes and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a Danish nationwide cohort study. *Int J Cardiol* 2018;268:137-142
54. Mozaffarian D, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics 2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2015;131:e29-322.
55. Fatemi O, et al. Impact of intensive glycemic control on the incidence of atrial fibrillation and associated cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (from the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study). *Am J Cardiol* 2014;114:1217-1222.
56. Donnellan E, et al. Association between pre-ablation glycemic control and outcomes among patients with diabetes undergoing atrial fibrillation ablation. *JACC Clin Electrophysiol* 2019;5:897-903.
57. Chang SH, et al. Association of metformin with lower atrial fibrillation risk among patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based dynamic cohort and in vitro studies. *Cardiovasc Diabetol* 2014;13:123.
58. Bell DSH, et al. Atrial fibrillation and type 2 diabetes: prevalence, etiology, pathophysiology and effect of anti-diabetic therapies. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:210 217.
59. Javed S et al. Obesity and atrial fibrillation: making inroads through fat. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021 Jan 16;7(1):59-67.

60. Tedrow UB, et al. The long- and short-term impact of elevated body mass index on the risk of new atrial fibrillation the WHS (Women's Health Study). *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2319–2327.
61. Echahidi N, et al. Obesity and metabolic syndrome are independent risk factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2007;116:1213–1219.
62. Wang TJ, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471–2477.
63. Morin DP, et al. The state of the art: atrial fibrillation epidemiology, prevention, and treatment. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1778–1810.
64. Huxley RR, et al. Absolute and attributable risks of atrial fibrillation in relation to optimal and borderline risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2011;123:1501–1508.
65. Frost L, et al. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. *Am J Med* 2005;118:489–495.
66. Tsang TS, et al. Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *Eur Heart J* 2008;29:2227–2233.
67. Foy AJ, et al. Relation of obesity to new-onset atrial fibrillation and atrial flutter in adults. *Am J Cardiol* 2018;121:1072–1075.
68. Karasoy D, et al. Obesity is a risk factor for atrial fibrillation among fertile young women: a nationwide cohort study. *Europace* 2013;15:781–786.
69. Goudis CA, et al. Obstructive sleep and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2017;230:293–300.
70. Boriani G et al. Chronic kidney disease in patients with cardiac rhythm disturbances or implantable electrical devices: clinical significance and implications for decision making—a position paper of the European Heart Rhythm Association endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* (2015);17:1169–1196.
71. Zimmerman D, et al. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:3816–3822.
72. Wetmore JB, et al. The prevalence of and factors associated with chronic atrial fibrillation in Medicare/Medicaid-eligible dialysis patients. *Kidney Int* 2012;81:469–76.
73. Ananthapanyasut W, et al. Prevalence of atrial fibrillation and its predictors in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:173–81.
74. Soliman EZ, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J* 2010;159:1102–7.
75. Baber U, et al. Association of chronic kidney disease with atrial fibrillation among adults in the United States: REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011;4:26–32.
76. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, Hommel K, Kober L, Lane DA et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–35.
77. Potpara TS, et al. Use of oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:337–351.
78. Albersen IE, et al. Risk of stroke or systemic embolism in atrial fibrillation patients treated with warfarin: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2013;44:1329–1336.
79. Olesen JB, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:625–635.
80. Fauchier L, et al. Changes in glomerular filtration rate and outcomes in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J* 2018;198:39–45.
81. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J* 1964;1:1209–1212.
82. Philippart R, et al. Oral anticoagulation, stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation and valve bioprosthesis. The Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Thromb Haemost* 2016;115:1056–1063.
83. Fauchier L, et al. Should atrial fibrillation patients with only 1 nongender-related CHA2DS2-VASc risk factor be anticoagulated? *Stroke* 2016;47:1831–1836.
84. Chao TF, et al. Acute myocardial infarction in patients with atrial fibrillation with a CHA2DS2-VASc score of 0 or 1: a nationwide cohort study. *Heart Rhythm* 2014;11:1941–1947.
85. Soliman EZ, et al. Atrial fibrillation and the risk of myocardial infarction. *JAMA Intern Med* 2014;174:107–114.
86. January CT, et al. 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.
87. NICE, Hypertension: Clinical Management of Primary Hypertension in Adults, 2011 CG127. <http://www.nice.org.uk/guidance/CG127> (Assessed 18 Aug. 2015).
88. Hobbs FD, et al. A randomized 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.
89. Jones C, et al. Guideline Development Group. The management of atrial fibrillation: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2014;348:g3655. doi: 10.1136/bmj.g3655

90. Svennberg E, et al. How to use digital devices to detect and manage arrhythmias: an EHRA practical guide. *EP Europace*, 2022;6: 979–1005.
91. Bumgarner JM, et al. Smartwatch algorithm for automated detection of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2381-2388.
92. Wasserlauf J, et al. Smartwatch performance for the detection and quantification of atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019;12:e006834.
93. Attia ZI, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019;394:861-867.
94. Lowres N, et al. Feasibility and cost-effectiveness of stroke prevention through community screening for atrial fibrillation using iPhone ECG in pharmacies. The SEARCH-AF study. *Thromb Haemost* 2014;111:1167–1176.
95. 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.
96. 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
97. Unger T, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020;75:1334-1357.
98. Verberk WJ, et al. Screening for atrial fibrillation with automated blood pressure measurement: Research evidence and practice recommendations. *Int J Cardiol* 2016; 203:465–473.
99. Myers MG, et al. Should oscillometric blood pressure monitors be used in patients with atrial fibrillation? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2015;17: 565–566.
100. Verberk WJ, et al. Accuracy of oscillometric blood pressure monitors for the detection of atrial fibrillation: a systematic review. *Exp Rev Med Devices* 2012;9:635–640.
101. Balanis T, et al. Detection of Atrial Fibrillation Using a Home Blood Pressure Monitor. *Vascular Health and Risk Management* 2021;17 407–414
102. Al Awwa I, et al. Accuracy and feasibility of portable blood pressure monitoring in the detection of atrial fibrillation in hemodialysis patients. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2021 vol. 22(1), 225-229.
103. Marazzi G, et al. Comparison of Microlife BP A200 Plus and Omron M6 Blood Pressure Monitors to Detect Atrial Fibrillation in Hypertensive Patients. *Adv Ther* (2012) 29(1):64-70.
104. Parati G, et al. Home blood pressure telemonitoring improves hypertension control in general practice. The TeleBPCare study. *J Hypertens* 2009;27(1):198-203.
105. Ball J, et al. (2013) Atrial fibrillation: profile and burden of an evolving epidemic in the 21st century. *Int J Cardiol* 2013;167(5):1807-1824.
106. Stewart S, et al. Cost of an emerging epidemic: an economic analysis of atrial fibrillation in the UK. *Heart* 2004;90(3):286-292.
107. Zoni-Berisso M, et al. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective. *Clin Epidemiol* 2014;6:213-220.
108. Patel S, et al. Cost-effectiveness of targeted screening for non-valvular atrial fibrillation in the United Kingdom in older patients using digital approaches. *J Med Econ.* 2023 Jan-Dec;26(1):326-334.

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

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