



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 - Suppl. 1 al N. 4, Dicembre 2023

ISSN 2039-8360

Lorena va...
dove la porta
il rischio:
un caso clinico

5

Il paziente
geriatrico
complesso:
un caso clinico

4

Expert opinions:
riabilitazione e fase
di transizione post-acuto

3

**Il paziente al centro:
dalla medicina basata
sulle evidenze
alle evidenze applicate
al paziente**

Arnaldo, dove
la terapia lotta
con la cura:
un caso clinico

1

2

Approccio
al paziente
acuto:
caso clinico

mediAbout

SERVIER 
moved by you

Il paziente al centro: dalla medicina basata sulle evidenze alle evidenze applicate al paziente <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	3
Arnaldo, dove la terapia lotta con la cura: un caso clinico <i>Arrigo F.G. Cicero</i>	16
Approccio al paziente acuto: caso clinico <i>Paolo Calabrò</i>	23
Expert opinions: riabilitazione e fase di transizione post-acuto <i>Marco Ambrosetti</i>	27
Il paziente geriatrico complesso: un caso clinico <i>Giovambattista Desideri</i>	34
Lorena va... dove la porta il rischio: un caso clinico <i>Giovambattista Desideri</i>	42

Editore

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

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

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

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

MEDIABOUT S.r.l.

Segreteria di redazione

MEDIABOUT S.r.l.

Impaginazione

MEDIABOUT S.r.l.

Stampa

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

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

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

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

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

Copyright ©2023 MEDIABOUT S.r.l.

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

Il paziente al centro: dalla medicina basata sulle evidenze alle evidenze applicate al paziente

Claudio Borghi¹, Giovambattista Desideri²

¹ Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Università di Bologna, Direttore Unità Operativa Complessa di Medicina Interna, Policlinico di Sant'Orsola, Bologna

² Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MeSVA, Direttore Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale SS Filippo e Nicola, Avezzano

MULTIMORBIDITÀ E CRONICITÀ: LE SFIDE DELLA MEDICINA MODERNA

La dinamica demografica del nostro Paese sta provocando un **graduale invecchiamento della popolazione** dovuto, da un lato all'aumento della sopravvivenza e alla forte riduzione della mortalità infantile, entrambi effetti positivi dell'efficacia e dell'universalismo delle cure sanitarie pubbliche, dall'altro alla progressiva riduzione della natalità, dovuta a mutamenti di natura sociale ed economica che hanno contraddistinto l'Italia negli ultimi 40 anni. Nel 2018, **gli ultra 65enni** sono oltre 13,6 milioni, il 22,6% della popolazione totale. Le proiezioni dell'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) mostrano che questa fascia di popolazione nel 2030 ammonterà al 26,0%, pari a poco più di 16,2 milioni di abitanti, mentre **nel 2040 saranno oltre 19,1 milioni, il 31,1% degli Italiani** (1). Parallelamente a questa transizione demografica si è verificato un cambiamento nosografico caratterizzato dalla diminuzione delle patologie infettive e carenziali e dalla concomitante espansione delle **patologie cronico-degenerative** che oggi nel mondo occidentale rappresentano la principale causa di mortalità, morbidità e disabilità (1,2). Il parallelismo tra cambiamento demografico e cambiamento nosografico ha portato ad ipotizzare che il primo potesse essere un determinante fondamentale del secondo. Gran parte delle patologie più frequenti nell'intera popolazione, in realtà, ha una prevalenza e un'incidenza crescente in rapporto all'età (1,2). Tuttavia, se da un lato è indiscutibile che l'invecchiamento della popolazione abbia costituito il fattore

indispensabile per la migliore evidenziazione di queste malattie, dall'altro è fin troppo evidente che la loro diffusione epidemica sia da ricondurre in modo largamente preponderante alla cronica esposizione nel corso della vita a tutti quei fattori comportamentali ed ambientali che migliaia di pubblicazioni hanno inequivocabilmente identificato come i principali determinanti del nostro stato di salute. Le principali patologie croniche, in particolare malattie cardiovascolari, tumori, diabete mellito e malattie respiratorie croniche, condividono alcuni **fattori di rischio comuni** modificabili (fumo di tabacco, abuso di alcol, scarso consumo di frutta e verdura, sedentarietà) e alcuni cosiddetti fattori di rischio intermedi (ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa, intolleranza ai carboidrati, sovrappeso/obesità). Questi fattori di rischio, da soli, sono responsabili del 60% della perdita di anni di vita in buona salute in Europa e in Italia (2).

Attualmente le malattie croniche interessano quasi il 41% della popolazione, cioè quasi 24,6 milioni di italiani (1).

Il report dei sistemi di sorveglianza a rilevanza nazionale PASSI (dedicato alla popolazione di 18-69 anni) e PASSI d'Argento (dedicato alla popolazione di 65 anni ed oltre), coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con le Regioni, fornisce una fotografia piuttosto chiara delle patologie croniche riferite nella popolazione residente in Italia (3). Le due sorveglianze si basano su indagini campionarie della popolazione generale e raccolgono in continue informazioni sullo stato di salute di adulti (circa 130 mila adulti nel quadriennio

2015-2018 per PASSI) e anziani (circa 40 mila anziani nel triennio 2016-2018 per PASSI d'Argento), sui fattori di rischio comportamentali associati all'insorgenza delle patologie croniche e sul grado di adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione (3). Dai dati emerge una dimensione della cronicità e della policronicità che raggiunge numeri importanti con l'avanzare dell'età: **già dopo i 65 anni e prima dei 75, più della metà delle persone convive con una o più patologie croniche fra quelle indagate e questa quota aumenta con l'età** fino a interessare complessivamente i tre quarti degli ultraottantacinquenni, di cui la metà è affetto da due o più patologie croniche (3,4). La prevalenza per singole patologie croniche cambia notevolmente con l'età e se prima dei 55 anni le più frequenti riguardano l'apparato respiratorio e coinvolgono mediamente il 6% degli adulti, dopo questa età e all'avanzare degli anni aumenta considerevolmente anche la frequenza di cardiopatie e di diabete, che raggiungono prevalenze intorno al 30% e al 20% verso gli 80 anni. La prevalenza dei tumori raggiunge il suo valore massimo (circa 15%) intorno agli 80 anni. I casi con eventi pregressi di ictus e ischemie cerebrali, così come i casi con insufficienza renale, numericamente più contenuti, iniziano ad aumentare dopo i 70 anni, mentre la prevalenza di malattie croniche del fegato non supera mai il 5%, neanche in età più avanzate (3).

L'ipertensione arteriosa è poco frequente prima dei 40 anni e interessa meno del 10% di questa popolazione, ma dopo, questa età aumenta rapidamente e arriva a coinvolgere circa il 65% della popolazione intorno agli 80 anni di età (3). È una condizione clinica che si manifesta indipendentemente dalla presenza di patologie croniche ma è più frequente in presenza di queste, proprio perché si correla alle malattie cerebro-cardiovascolari e al diabete: dopo i 65 anni l'ipertensione è riferita dal 51% delle persone senza patologie croniche, ma è riferita dal 64% delle persone con una patologia cronica e dal 76% delle persone con policronicità.

Il quadro sulla cronicità ha nel nostro Paese una spiccata connotazione sociale, con significative differenze di genere e di condizione socio-economica.

Le differenze di genere nella cronicità e nelle policronicità seppur contenute, risultano statisticamente significative dopo i 65 anni e sembrano favorire le donne (3,4). Le motivazioni di ciò vanno ricercate nelle differenze di genere per singole patologie, in termini di incidenza e di sopravvivenza, che a loro volta sono, almeno in parte, determinate da differenze di genere nell'esposizione ai fattori di rischio noti per la loro insorgenza ma anche nelle differenze di genere nell'approccio e nell'accesso all'offerta di programmi per la diagnosi precoce delle malattie. Per ciò che attiene ai principali fattori di rischio comportamentali implicati

nell'insorgenza delle patologie croniche e/o nel carico di malattia che queste comportano, i dati mostrano differenze di genere rilevanti a favore delle donne nell'esposizione (attuale e pregressa) al fumo di sigaretta e nel consumo di alcol. Anche le differenze di genere nell'obesità seppur molto contenute, vedono le donne favorite, con una prevalenza di obesità leggermente più bassa rispetto agli uomini, ma statisticamente significativa (10% rispetto all'11% negli uomini). L'inattività fisica è fra i fattori di rischio comportamentali l'unico che agisce a sfavore delle donne che risultano ovunque in Italia più sedentarie degli uomini.

Nel nostro Paese il livello culturale ha un effetto significativo sul rischio di cronicità.

I dati ISTAT evidenziano che le persone con livello di istruzione più basso soffrono molto più frequentemente di patologie croniche rispetto al resto della popolazione, con un divario crescente all'aumentare del titolo di studio conseguito (4). Non è difficile ipotizzare che queste differenze possano esprimere molto spesso una diversa sensibilità culturale nei confronti dei messaggi salutistici ma anche una diversa disponibilità economica. Invero, il modello delle "malattie del benessere" inizialmente proposto per definire la crescente diffusione nelle patologie croniche nel mondo occidentale, negli anni '90 è stato capovolto dall'evidenza che il carico di malattie cardiovascolari, diabete, malattie respiratorie croniche, cancro e, più in generale, di tutte le malattie croniche non trasmissibili non è certamente confinato ai soli paesi ad alto reddito, in quanto l'80% di queste problematiche cliniche si osservano nei Paesi a reddito medio e basso (5).

Le proiezioni della cronicità indicano che tra 10 anni, nel 2030, il numero di malati cronici salirà a oltre 26,5 milioni (1).

La patologia cronica più frequente sarà l'ipertensione, con quasi 12,5 milioni di persone affette nel 2030, mentre l'artrosi/artrite interesserà oltre 11,3 milioni di italiani; per entrambe le patologie ci si attende circa 1,5 milioni di malati in più rispetto al 2018. Tra 10 anni le persone affette da osteoporosi, invece, saranno circa 5,7 milioni, oltre 800 mila in più rispetto al 2018. Inoltre, gli italiani affetti da diabete saranno circa 3,9 milioni, mentre i malati di cuore circa 2,8 milioni (1).

Pazienti cronici con multimorbilità

La prevalenza della multimorbilità, definita dalla **coesistenza** nello stesso individuo di condizioni morbose di simile rilevanza clinica (6), pur variando a seconda della casistica considerata e degli studi condotti, è presente nella popolazione generale, in una quota del 20-30%; il dato però cresce drammaticamente dal 55% al 98% se

consideriamo la popolazione anziana o le classi sociali disagiate (Figure 1 e 2) (3,7).

Nel nostro Paese quasi 13 milioni di persone soffrono di almeno due patologie croniche (1). Le proiezioni della cronicità indicano che tra 10 anni, nel 2030, il numero di malati multicronici salirà a circa 14,6 milioni (1). Il malato cronico affetto da più patologie incidenti contemporaneamente, presenta un fenotipo clinico determinato e influenzato non solo da fattori biologici (malattia-specifici) ma anche da determinanti non biologici (status socio-familiare, economico, ambientale, accessibilità delle cure ecc.), che interagiscono fra di loro e con i fattori malattia-specifici in maniera dinamica a delineare la tipologia del **"malato complesso"**. Un'assistenza ottimale non può prescindere dalla capacità del medico di indagare e riconoscere il fenotipo e in prospettiva l'associazione genotipo-fenotipo attraverso un complesso pattern di parametri clinico-anamnestici al fine di gestire con una visione olistica il percorso di salute del paziente. Affrontare un paziente con condizioni cliniche multiple fa emergere lo spinoso problema della gestione clinica di pazienti per cui si renderebbe necessario seguire le indicazioni di **due o più linee guida** (una per ogni singola malattia) con la conseguenza di far fronte ad eventuali incompatibilità o eventuali scelte da compiere tra i vari percorsi diagnostico-terapeutici presentati singolarmente ma non nella loro complessità interazionale. Questo aspetto è di non trascurabile rilevanza clinica in quanto la presenza di polipatologie croniche condiziona un progressivo **esaurimento della riserva funzionale** di organi ed apparati che determina una condizione di estrema instabilità omeostatica che, a sua volta, espone questi pazienti ad un aumentato rischio di gravi complicanze in corso di eventi che richiedono un rapido adattamento omeostatico. La severità del decorso clinico osservata in corso di infezione da *severe acute respiratory syndrome coronavirus SARS-CoV-2* (8) o anche da *severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV)* o da *Middle East respiratory syndrome (MERS-CoV)* (9), o più semplicemente nel corso di una sindrome influenzale o di una infezione pneumococcica (10) nei pazienti con patologie croniche, cardiovascolari o di altra natura, rende ragione di quanto importante sia la gestione ottimale di queste patologie, gestione che deve mirare ad un controllo ottimale e precoce dei relativi determinanti fisiopatologici - in primis **ipertensione, dislipidemia e diabe-**

te - al fine di evitare il progressivo esaurimento della riserva funzionale di organi ed apparati che nel corso del tempo rende il paziente particolarmente vulnerabile alle situazioni di stress, comprese le problematiche infettive. Un approccio organico alla gestione del paziente con **polipatologie** deve essere saldamente ancorato al riconoscimento degli elementi di complessità che connotano sia l'individuo con il suo fenotipo e i suoi specifici bisogni, che il contesto nel quale questo si colloca e interagisce con persone, servizi e strutture sanitarie e sociosanitarie. Su tale base acquisisce valore il concetto di **medical generalism**, in cui la conoscenza approfondita delle caratteristiche del paziente, considerato nella sua globalità, e delle sue esigenze assistenziali, calata in un contesto di medicina basate sulle evidenze, consente di definire più appropriate e fattibili strategie per il singolo paziente (**evidence based practice**). Il risultato di tale processo applicato ai pazienti con malattie croniche è quello di una programmazione di un **percorso di cura individuale**.

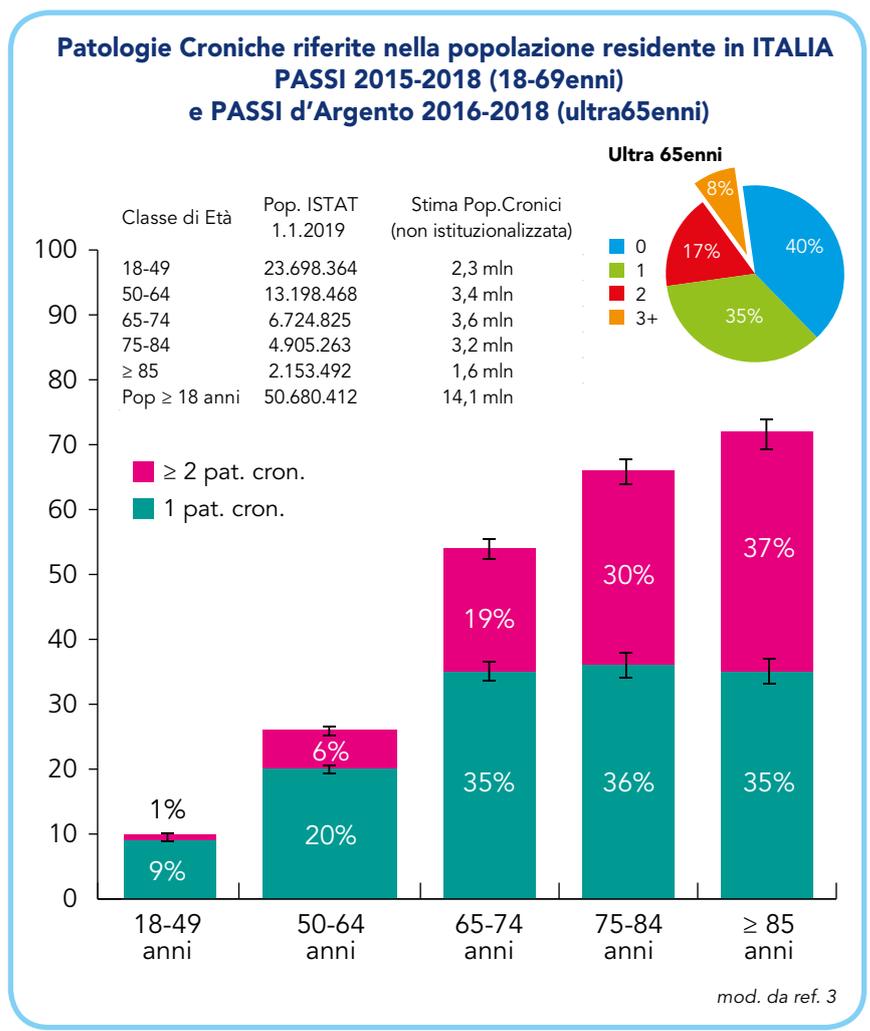


Figura 1

Prevalenza dell'ipertensione arteriosa in relazione all'età nella popolazione residente in ITALIA PASSI 2015-2018 (18-69enni) e PASSI d'Argento 2016-2018 (ultra65enni)

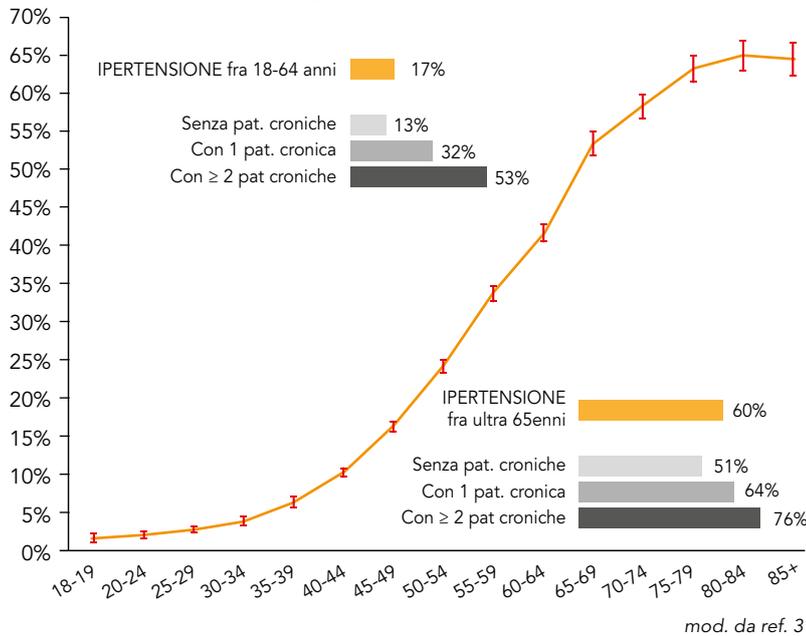


Figura 2

La crescente diffusione di dati in campo sanitario offre la possibilità di analizzare pragmaticamente i percorsi di cura effettivamente realizzati attraverso la definizione di specifici pattern di prestazioni sanitarie erogabili per le diverse condizioni morbose che siano il più vicino possibile al bisogno ideale di ogni paziente.

Una sfida per la medicina moderna

Il quadro che emerge da dati demografici ed epidemiologici più recenti mostra un **Paese longevo** ma con una quota rilevante di anziani con patologie croniche che accrescono la loro **vulnerabilità** a eventi avversi alla salute (1,2). Su una popolazione residente in Italia di quasi 51 milioni di persone con più di 18 anni di età, si può stimare che oltre 14 milioni di persone convivano con una patologia cronica, e di questi 8,4 milioni sono ultrasessantacinquenni (3). E' evidente, quindi, come il problema della cronicità rappresenti una sfida molto importante per il futuro di tutte le popolazioni mondiali. La stessa definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità - OMS di **malattia cronica** ("problemi di salute che richiedono un trattamento continuo durante un periodo di tempo da anni a decenni") fa chiaro riferimento all'impegno di risorse, umane, gestionali ed

economiche, in termini sia di costi diretti (ospedalizzazione, farmaci, assistenza medica ecc.) che indiretti (mortalità prematura, disabilità nel lungo termine, ridotta qualità di vita ecc.), necessarie per il loro controllo (2).

In Europa si stima che le malattie croniche, nel complesso, siano responsabili dell'86% di tutti i decessi e di una spesa sanitaria valutabile intorno ai 700 miliardi di euro/anno (2). La cronicità, infatti, è associata al declino di aspetti della vita come l'autonomia, la mobilità, la capacità funzionale e la vita di relazione con conseguente aumento di stress psicologico, ospedalizzazioni, uso di risorse (sanitarie, sociali, assistenziali) e mortalità. **Secondo dati ISTAT, due milioni 600 mila persone vivono in condizione di disabilità in Italia** (4,8% della popolazione, totale, 44,5% nella fascia di età >80 anni) e ciò testimonia una trasformazione radicale nell'epidemiologia del nostro Paese (2). Non sorprende che gran parte delle cure e dell'assistenza si concentra negli ultimi anni di vita (2). La domanda di servizi sanitari per soggetti anziani con patologie

croniche negli ultimi anni è diventata sempre più alta e, di conseguenza, è cresciuto l'ammontare delle risorse sanitarie destinate a questa fascia di popolazione. **E' stato calcolato che quasi un terzo delle visite generiche e di quelle specialistiche sia erogato alla popolazione multi-cronica** e, di queste, circa il 30% a persone con patologie croniche gravi (2).

Attualmente nel nostro Paese si spendono, complessivamente, circa 66,7 miliardi per la cronicità (4). Stando alle proiezioni effettuate sulla base degli scenari demografici futuri elaborati dall'ISTAT e ipotizzando una prevalenza stabile nelle diverse classi di età, nel 2028 spenderemo 70,7 miliardi di Euro. Dal lato dell'assistenza primaria, i dati raccolti dai **Medici di Medicina Generale** riferiscono che mediamente in un anno si spendono 1.500 euro per un paziente con uno scompenso cardiaco congestizio, in ragione del fatto che questi pazienti assorbono il 5,6% delle prescrizioni farmaceutiche a carico del nostro sistema sanitario, il 4,0% delle richieste di visite specialistiche e il 4,1% per le prescrizioni di accertamenti diagnostici (Figura 3) (4). Circa 1.400 euro/anno li assorbe un paziente affetto da malattie ischemiche del cuore, il quale è destinatario del 16,0% delle prescrizioni farmaceutiche a carico del sistema sanitario, del 10,6% delle richieste di visite specialistiche e del 10,1% degli accertamenti diagnostici (4). Quasi 1.300 euro/anno vengono spesi per un paziente affetto da diabete di tipo 2, il quale assorbe il 24,7% delle pre-

scrizioni farmaceutiche a carico del sistema sanitario, il 18,5% delle richieste di visite specialistiche e il 18,2% degli accertamenti diagnostici (4). Un paziente affetto da osteoporosi costa circa 900 euro/anno, poiché è destinatario del 40,7% delle prescrizioni farmaceutiche a carico del sistema sanitario, del 35,0% delle richieste di visite specialistiche e del 32,0% degli accertamenti diagnostici (4). Un paziente con ipertensione arteriosa che assorbe mediamente in un anno il 68,2% di tutte le prescrizioni farmaceutiche a carico del SSN, il 52,2% delle richieste di visite specialistiche e il 51,7% degli accertamenti diagnostici, costa 864 euro/anno (4).

Di fronte all'allarmante prospettiva di un aumento della domanda di salute, il nostro sistema sanitario sta ponendo le basi per attuare un cambiamento indirizzato a una appropriata ed equa gestione della cronicità, così come dichiarato nel **Piano Nazionale della Cronicità** (2), che nasce dall'esigenza di armonizzare, a livello nazionale, le attività di gestione della cronicità. Il piano propone nuovi modelli organizzativi centrati sulle cure territoriali e domiciliari, integrate, delegando all'assistenza ospedaliera la gestione dei casi acuti/complessi non gestibili dagli operatori sanitari delle cure primarie. La "presa in carico" del cittadino dovrebbe avvenire sulla base dei **Percorsi**

Diagnostico Terapeutici Assistenziali delineati per ogni patologia, sempre tenendo in considerazione le peculiarità di ogni singolo paziente.

Questo approccio dovrebbe avere l'obiettivo di offrire ad ogni paziente le cure appropriate al momento giusto e nel luogo giusto, ricevendo l'assistenza di operatori sanitari che, per ruolo e competenze, possono prenderlo in cura affrontando e risolvendo i problemi di salute con un approccio sistemico e multidimensionale (11).

PRINCIPI GENERALI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA NEL PAZIENTE COMPLESSO

Nell'ambito della evoluzione della medicina clinica dell'ultimo ventennio, il problema dominante è diventato quello della **complessità clinica** e della necessità di affrontarla in modo efficace (12). Nella definizione di complessità entrano una serie di innumerevoli di fattori di natura *demografica* (avanzare della età media), *clini-*

ca (molteplicità delle patologia nello stesso individuo), *farmacologico-terapeutica* (impiego di un elevato numero di farmaci raccomandati), *assistenziale* (collocazione appropriata di pazienti complessi tra ospedali e territorio) ed *economica* che coinvolge tutti gli aspetti descritti in precedenza i quali condizionano la necessità e le dimensioni degli investimenti per fronteggiare le singole componenti della complessità. In particolare, l'aspetto più rilevante è **l'aumento progressivo del numero di malattie per ogni singolo paziente** che rende complessa sia la pratica della medicina che la necessità di definire le priorità nello stesso soggetto e la appropriatezza della terapia nella quale debbono convivere diverse soluzioni variamente prevalenti in base alla evoluzione clinica del paziente stesso (12,13).

In questo scenario la scelta della terapia farmacologica deve rispettare una serie di principi non solo legati all'impiego dei farmaci raccomandati, ma anche alla presenza di altri fattori contingenti in grado di influenzarne la efficacia clinica. Nel paziente complesso è possibile identificare aspetti di tipo *soggettivo* ed aspetti di tipo *comunitario* che sono in grado di influenzare strategie operative spesso con modalità di sinergismo sfavorevole.

Costo (valori in €) medio annuo (grezzo e aggiustato mediante l'Health Search Morbidity Index) dei pazienti assistiti dai Medici di Medicina Generale aderenti al network Health Search per singola patologia dei pazienti - Anno 2017

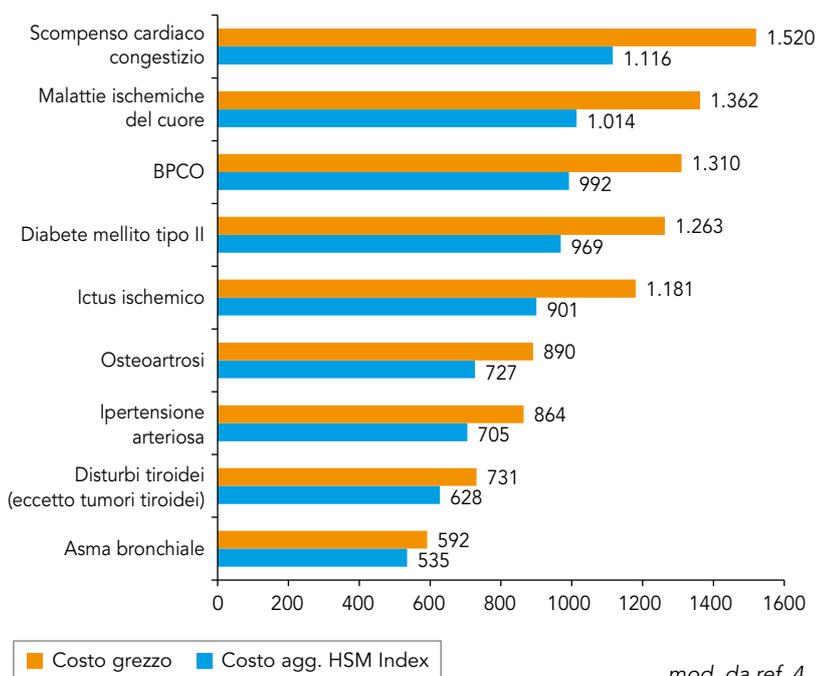


Figura 3

In primo luogo, la **terapia farmacologica** nel paziente complesso deve tenere conto della **condizione clinica prevalente** del paziente che potrebbe non essere sempre la stessa nello stesso soggetto in tempi diversi (13). L'atteggiamento tradizionale della medicina era quello di focalizzarsi prevalentemente sulla causa del ricorso alla assistenza sanitaria, definirne i sintomi e cercare di comprendere dal paziente quale fosse la entità e la durata per poi prevedere un intervento adeguato. Oggi la causa dell'intervento può essere rappresentata da un **sintomo specifico** (es. dispnea), attribuibile ad un numero multiplo di condizioni di fondo talora concomitanti (es. scompenso cardiaco e BPCO) che possono essere responsabili di aggregati clinici diversi, la cui identificazione è presupposto fondamentale per una scelta terapeutica efficace e non genericamente sintomatica. In questo caso le scelte terapeutiche sono condizionate dalla necessità di una identificazione corretta del quadro prevalente e dalla valutazione dell'impatto che le diverse scelte terapeutiche possibili possono avere nei confronti della complessità del quadro dovendo talora sacrificare dosi raccomandate e modalità di somministrazione alla necessità di bilanciare la sicurezza di impiego con le insidie della complessità. In particolare, **la presenza di multiple condizioni cliniche si traduce nella stratificazione delle decisioni terapeutiche** con la prescrizione di classi di farmaci singolarmente raccomandati e potenzialmente efficaci, ma in pratica possibili cause di interazioni farmacologiche spesso insidiose (14). Una evidenza incontrovertibile della terapia farmacologica in condizioni di complessità è infatti rappresentata dalla osservazione che la probabilità di interazioni tra farmaci cresce progressivamente al crescere del numero di farmaci somministrati (Figura 4) con la evidente complicità della modifica che interviene in alcuni parametri fisiologici (es. età, peso corporeo) o patologici (es. funzione renale, epatica) i quali modificando il destino farmacocinetico delle diverse molecole possono renderle potenzialmente interferenti e, talora, dannose, anche quando somministrate correttamente ed a dosi raccomandate (Figura 5). Purtroppo, non sempre queste ultime sono quelle adeguate in ragione dei diversi livelli di **interazione cinetica e dinamica tra farmaci** (Figura 6) che in condizioni di complessità clinica possono diventare anche più evidenti soprattutto in presenza di quadri patologici in grado di influenzarsi reciprocamente (es. scompenso cardiaco e insufficienza renale cronica).

Un secondo aspetto relativo al trattamento farmacologico della complessità clinica è la importanza del concetto di **priorità terapeutica** che nasce dalla necessità della medicina attuale di definire una scala di priorità di interventi, soprattutto quando co-esistono condizioni le cui caratteristiche richiedono modalità terapeutiche con delle evidenti criticità reciproche (terapia anticoagulante in paziente con doppia antiaggregazione, terapia steroidea per paziente con malattia autoimmune e diabete, ecc.). In questo caso il problema farmacologico deve essere dominato dalla comprensione della necessità clinica di muoversi in un territorio "pericoloso" per evitare di incorrere in un pericolo maggiore. In queste **situazioni limite**, le decisioni richiedono una solida base di conoscenze, sia quando si tratta di terapie codificate che quando invece le decisioni vengono prese al di fuori della stretta cerchia delle evidenze incontrovertibili. Nel primo caso la scelta prioritaria dovrà innanzitutto considerare la disponibilità di farmaci in grado di esprimere la propria efficacia nei confronti di condizioni cliniche molteplici e presenti nello stesso soggetto e tra essi certamente **un ruolo di primo piano è giocato da farmaci cardiovascolari ed in particolare inibitori del RAS (ACE-inibitori > Sartani), Beta-bloccanti, calcio antagonisti ed in misura più limitata diuretici**. Nel secondo caso, l'aspetto di maggior

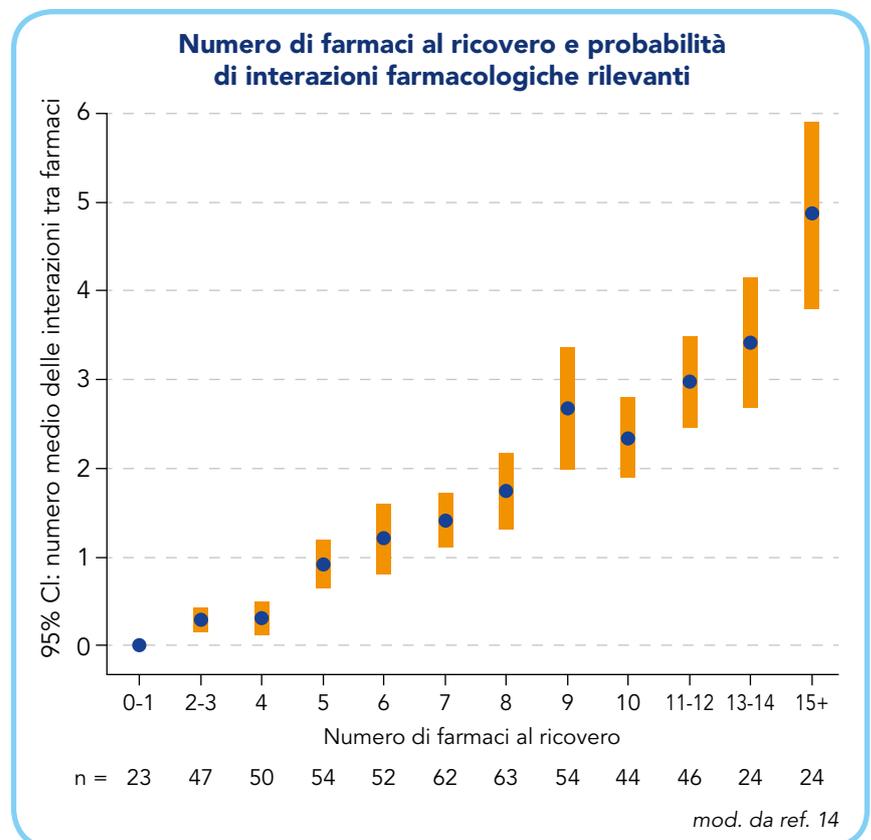


Figura 4

Profilo farmacologico di un farmaco dopo somministrazione orale: ruolo dell'età

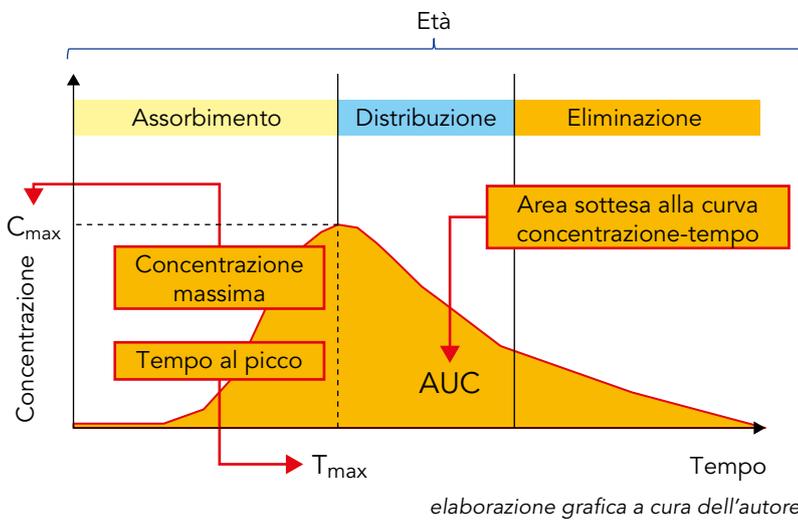


Figura 5

Schema delle fasi della azione farmacologica

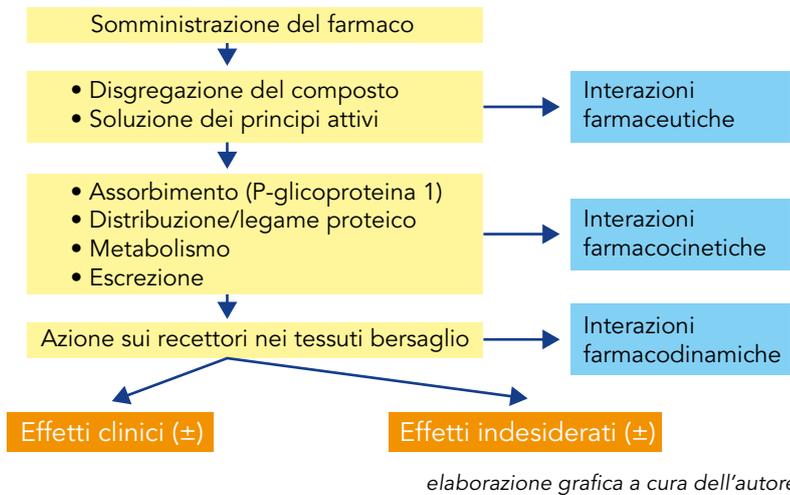


Figura 6

azzardo nella decisione richiede una solida conoscenza del profilo farmacologico e di sicurezza di impiego come emerge dalla analisi delle caratteristiche farmacocinetiche e delle modifiche prevedibili delle stesse in presenza di modificazioni di alcuni di quei sistemi biologici coinvolti nel destino dei farmaci una volta introdotti nell'organismo. L'utilizzo delle informazioni contenute nelle diverse linee guida, può essere utile nell'identificare aspetti delle terapie codificate di largo impiego, ma usualmente la loro modalità di comunicazione delle evidenze prescinde

dalla complessità e si concentra sulla condizione oggetto del documento di consenso. In termini di scelte terapeutiche da attuare in **regime di priorità terapeutica**, ancora una volta **il panorama della complessità è dominato dai farmaci di più largo impiego ed in particolare gli antiipertensivi, le statine, i farmaci antidiabetici, gli antiaggreganti ed anticoagulanti** che rappresentano una soluzione indispensabile per una percentuale elevata della popolazione con e senza patologia conclamata e che in alcuni casi sono una caratteristica insostituibile della complessità farmacologica. Le stesse classi di farmaci possono essere utili strumenti nella gestione di complessità non codificate, ma identificabili sulla base del coinvolgimento cardiovascolare, renale, cerebrale come i pazienti con malattie infiammatorie croniche o co-morbidità psichiatriche nei quali la priorità apparente non può essere disgiunta dal trattamento delle patologie concomitanti attraverso l'**impiego di classi di farmaci di elevata efficacia e tollerabilità e dei quali si conoscano i limiti in termini di profilo farmacologico e sicurezza di impiego.**

Un ultimo elemento, fondamentale nella scelta di una logica affidabile di terapia in condizioni di complessità, è rappresentato dalla necessità di **rendere compatibili le modificazioni di tipo farmacologico con gli aspetti di variabilità soggettiva** nella assunzione dei farmaci e rappresentati soprattutto dal concetto di **aderenza terapeutica** e delle sue molteplici implicazioni. Questo aspetto, ancora una volta, risente del delicato equilibrio della complessità in quanto la adozione e la persistenza di corretti comportamenti terapeutici dipende dalla **percezione da parte del paziente delle conseguenze del suo comporta-**

mento, percezione che diventa sempre più complicata a meno che il numero di condizioni cliniche che richiedono attenzione si somma nello stesso soggetto. Ciascuna delle condizioni cliniche che si iscrivono al concetto di complessità presenta caratteristiche proprie nei confronti della **aderenza terapeutica**, un concetto che dipende da fattori legati al paziente, alla malattia ed ai farmaci come tali (Figura 7), ma fortemente dipendenti dalle scelte terapeutiche in grado di influenzare quegli elementi che possono promuovere o limitare la propensione del paziente ad assumere la terapia in modo adeguato (15). Tra gli **aspetti farmacologici con**

Procedura per l'adeguamento terapeutico nei pazienti con complessità clinica

1. Gli obiettivi della terapia sono stati raggiunti?
2. Persiste una indicazione evidence-based per la terapia?
3. Esiste una alternativa non farmacologica per ≥ 1 farmaci?
4. Esiste un benefico/rischio svantaggioso per ≥ 1 farmaci?
5. Esiste un rischio o evidenza di non-aderenza (SE's, costi, schemi, ecc.)?
6. Esiste un farmaco più efficace a parità di indicazione?
7. Esistono "doppioni" della terapia (es. ≥ 2 farmaci stessa classe/indicaz.)?
8. Sono presenti combinazioni inappropriate di farmaci?
9. Esistono rischi di accumulo per ≥ 1 farmaci?
10. Esistono efficaci dosi minori dello stesso farmaco?



E' possibile modificare la terapia senza rischi?

elaborazione grafica a cura dell'autore

Figura 7

importanti riflessi sulla aderenza terapeutica vanno annoverati: le caratteristiche intrinseche dei farmaci ed il numero di farmaci e di dosi somministrate giornalmente. Entrambi questi aspetti sono assai influenzati dalla complessità clinica che può fare sì che la somministrazione di multiple molecole con indirizzi disparati possa generare effetti indesiderati prevedibili (sovra o sotto-dosaggio) o imprevedibili (frutto di interazioni) tali da rendersi responsabili di una sospensione arbitraria della terapia o una riduzione personale delle dosi di farmaco prescritte con evidenti conseguenze sfavorevoli in termini di efficacia. Inoltre, la necessità di affrontare in maniera corretta la complessità clinica finisce per imporre la somministrazione di un numero elevato di farmaci, ciascuno che richiede, talora, multiple somministrazioni giornaliere con incremento progressivo della probabilità di una rinuncia volontaria alla assunzione della terapia, o come più spesso accade, una incapacità mnemonica di ricordare tutte le molteplici assunzioni previste dalla propria condizione clinica. Tale aspetto vale soprattutto per quelle terapie che basano la propria efficacia sulla assunzione sistematica di farmaci per controllare **patologie spesso "invisibili"** come ipertensione arteriosa, dislipidemie e diabete mellito che affliggono fette rilevanti di popolazione (es. ipertensione in Italia oltre il 50% degli ultracinquantenni) e nei cui confronti la capa-

rità di prevenzione dipende dalla efficacia della terapia conseguente alla assunzione corretta di farmaci (16-18). Il problema della aderenza terapeutica non è secondario in una logica di multipatologia, perché condizioni di fondo come quelle citate in precedenza, sono uno dei pilastri della complessità clinica non solo per la loro prevalenza, ma anche per la frequenza con cui sono concomitanti in pazienti con patologie conclamate sia ad essi correlate (es. cardiopatia ischemica, malattia cerebrovascolare, insufficienza renale cronica, etc.) sia non strettamente dipendenti, ma potenzialmente influenzate da determinate classi di farmaci con impatto ad ampio spettro (es. beta-bloccanti). In questa ottica così multiforme, una logica di intervento farmacologico che si proponga di promuovere la aderenza terapeutica deve essere basata su alcuni **principi inderogabili**: **1)** scelta di soli farmaci indispensabili, **2)** uso di molecole con evidenze di efficacia e tollerabilità in diverse tipologie di pazienti, **3)** impiego di dosi efficaci ed adeguate alle caratteristiche del paziente, **4)** impiego di

combinazioni fisse di farmaci ove possibile (es. ipertensione, dislipidemie), **5)** rispetto del profilo farmacocinetico e farmacodinamico con ridotta probabilità di interazioni e **6)** revisione periodica dello schema di terapia ed adeguamento dello stesso alla evoluzione dei pazienti (Figura 8). Il rispetto di questi elementi essenziali della terapia costituisce uno dei cardini dell'approccio farmacologico al paziente complesso nel quale i soli principi generali di terapia, per quanto corretti, non possono essere disgiunti dalla variabile paziente e dalla interazione tra il farmaco e il suo substrato.

Complessivamente i principi della terapia farmacologica nel paziente complesso poggiano sulla integrazione tra elementi di carattere farmacocinetico-farmacodinamico e molteplicità delle condizioni cliniche che spesso coinvolgono lo stesso paziente. Naturalmente non si tratta solo di patologie conclamate, ma spesso della presenza di fattori di rischio cardio-metabolico che tuttavia richiedono un trattamento specifico di ordine preventivo che non può essere messo in secondo piano per affrontare esclusivamente le malattie sintomatiche. In particolare, proprio le **condizioni asintomatiche, ma potenzialmente letali** (es. ipertensione arteriosa, dislipidemie, atero-trombosi) rappresentano il fattore precoce di moltiplicazione della complessità ed un loro trattamento adeguato appare indispensabile per limitare la crescita della complessità clinica in maniera più rilevante.

Fattori associati alla non aderenza ai farmaci

Sociodemografici	<ul style="list-style-type: none"> • Età più giovane; non bianchi, donne • Basso livello di istruzione; basso reddito; non lavorano
Terapia	<ul style="list-style-type: none"> • Regime terapeutico complesso • Effetti collaterali, percezione dei benefici dei farmaci
Sistema sanitario	<ul style="list-style-type: none"> • Scarsa comunicazione e relazione con l'operatore sanitario • Insoddisfazione del paziente
Condizione	<ul style="list-style-type: none"> • Asintomatica e cronica, sintomi di depressione

mod. da ref. 19

Figura 8

L'utilizzo di farmaci efficaci ad ampio spettro, ben tollerati e caratterizzati da un numero di limitate e ben conosciute interazioni (es. ACE-inibitori) rappresenta lo snodo delle scelte farmacologiche nel paziente complesso e può rappresentare una base di intervento sulla quale innestare schemi di terapia più complessi con una elevata probabilità di gestire in maniera adeguata il numero di interferenze e con esse la sicurezza di impiego e la aderenza a schemi di terapia che non possono essere gestiti solo ed esclusivamente con criteri aritmetici.

DAL MODELLO DISEASE-CENTERED A QUELLO PATIENT-CENTERED

"Evidence does not make decisions, people do" (20)

Per secoli l'*ars medendi* ha rappresentato la sublimazione dell'autoreferenzialità. Era buon medico chi, sulla base di solide conoscenze fisiopatologiche e di una robusta esperienza, ipotizzava l'efficacia di un provvedimento terapeutico della cui validità era garante l'autorevolezza, e non di rado anche l'autorità, del clinico che lo proponeva. Con la comparsa e la diffusione dei **trial clinici** si è cominciato a richiedere ai vari momenti diagnostici e terapeutici della medicina una conferma oggettiva della loro validità. La rigorosa metodologia alla base della ricerca clinica ha garantito la comparabilità e la verifica dei diversi trattamenti arrivando a sancire in modo definitivo l'utilità di alcuni interventi o ad affossarne com-

pletamente altri che fino a quel momento erano considerati efficaci. È su queste basi che si è sviluppata la **medicina basata sulle evidenze**, rappresentata *"dall'uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze biomediche al momento disponibili al fine di prendere decisioni per l'assistenza del singolo paziente"* (21). La medicina basata sulle evidenze ha trovato nel corso degli anni terreno fertile alla propria diffusione nella crescita esponenziale dell'**informazione biomedica**, in termini di volume e complessità, spesso di entità tale da complicare non poco le operazioni di aggiornamento professionale. La limitatezza delle risorse economiche disponibili, a fronte di una sempre maggiore domanda di assistenza, ha ulteriormente favorito lo sviluppo della medicina basata sulle evidenze perché que-

sto tipo di approccio offre la possibilità di selezionare gli interventi più validi, in modo da ottimizzare il rapporto costi/benefici. Non deve sorprendere, quindi, l'entusiasmo con cui è stata accolta la diffusione della medicina basata sulle evidenze, chiaramente testimoniato da alcune espressioni ad effetto riportate dalla stampa scientifica di quegli anni: *"la libertà clinica è morta e nessuno si rammarica della perdita"* (22). La realtà, tuttavia, non è sempre così semplice. La medicina basata sulle evidenze senza dubbio ha offerto ai medici uno **strumento di lavoro sicuro** perché garantisce la possibilità di selezionare i presidi e i rimedi più validi fra i tanti che vengono proposti. I medici hanno gradualmente abbandonato antiche consuetudini e reticenze, fondate soprattutto sulla convinzione, a lungo tramandata, che l'arte medica poggiava solo sulle conoscenze e sull'esperienza del singolo medico per cominciare ad orientarsi nella loro condotta clinica su quelle evidenze che fino a quel momento, in ragione della loro limitatezza, erano considerate una sorta di suggerimento esterno, una coercizione che limitava la libertà del medico di agire nell'interesse del paziente. La principale critica che è stata inizialmente rivolta alla medicina basata sulle evidenze, infatti, è che questo tipo di gestione clinica avrebbe limitato la libera discrezionalità del clinico nelle sue scelte diagnostiche e terapeutiche (23-25). Invero, la medicina basata sulle evidenze non solo non limita la libertà del medico ma addirittura la esalta perché fornisce al clinico le basi scientifiche per una scelta ponderata delle decisioni terapeutiche di volta in volta più opportune. **Il trasferimento delle evidenze alla pratica clinica, infatti, resta un percorso decisionale interamente in carico al medico.** L'unica criticità rilevante del modello iniziale della medicina basata sulle evidenze era rappresentata dalla non immediata definizione del ruolo del paziente nel percorso gestionale, criticità

emendata nei modelli gestionali successivi (20,25). Una corretta applicazione dell'approccio clinico basato sulle evidenze, infatti, deve necessariamente poggiare su 3 pilastri fondamentali (Figura 9) (20). In primo luogo, la decisione clinica deve necessariamente tenere conto delle specifiche caratteristiche fisiopatologiche e cliniche dei pazienti per poter cogliere immediatamente la specifica problematica clinica e l'opzione terapeutica più adeguata. **Esiste, infatti, una certa distanza tra medicina dei trial clinici (su cui si fonda la medicina basata sulle evidenze) e medicina del singolo paziente**, distanza che può indurre a due atteggiamenti antitetici da parte del clinico, entrambi egualmente squilibrati: un minimalismo pratico da una parte o un interventismo spinto dall'altra. Un secondo aspetto essenziale dell'approccio basato sulle evidenze è rappresentato dalla necessità che la scelta terapeutica venga sempre valutata in termini di efficacia, fattibilità ed efficienza. Nella generalità dei casi, invero, il medico si trova a gestire delle problematiche diagnostiche e/o terapeutiche per le quali esistono chiare indicazioni in senso positivo o negativo derivanti da studi clinici. Per non poche situazioni cliniche, tuttavia, le evidenze non sono definitive e le decisioni devono pertanto maturare in **"aree grigie" di incertezza scientifica**. A tale riguardo non appare inutile sottolineare come la recente pandemia da coronavirus SARS-CoV-2, con le incertezze gestionali che ne hanno caratterizzato la diffusione, abbia dimostrato in tutta la sua drammaticità quanto sia im-

portante poter disporre di solide evidenze che possano guidare il clinico nelle sue decisioni terapeutiche e nelle verifiche del suo operato.

Da ultimo, ogni decisione terapeutica deve **tenere conto delle preferenze del paziente** e dei percorsi gestionali realmente perseguibili sulla scorta di ciò che il paziente è realmente pronto e disponibile ad accettare. In linea generale, un'applicazione coscienziosa delle prove di efficacia esalta, invece che mortificare, la libertà e l'esperienza del singolo medico perché il compito della medicina, per quanto scientifico, rimane pienamente etico. L'esperienza clinica, infatti, consente di derivare dalle evidenze scientifiche un risolto gestionale pratico contestualizzato alle esigenze del singolo paziente. È evidente che non di rado la scelta terapeutica finisca per essere soprattutto condizionata dalle specifiche caratteristiche del paziente o da specifiche circostanze (20). Un paziente che avverta una precordialgia mentre si trova in una località remota probabilmente dovrà "accontentarsi" di assumere acido acetilsalicilico per bocca laddove potrebbe godere di un ventaglio di opzioni terapeutiche decisamente più ampio se si trovasse in un contesto metropolitano. Ovviamente, le evidenze da sole non portano ad alcuna decisione. La decisione di prescrivere la terapia anticoagulante ad una paziente con fibrillazione atriale, ad esempio, non è determinata soltanto dalle evidenze di efficacia di questo trattamento e dei suoi potenziali effetti indesiderati (26) ma deve necessariamente

tenere conto di una serie di variabili, non sempre adeguatamente contemplate dalle linee guida, e delle preferenze del paziente che deve diventare **sogetto attivo, informato, consapevole, co-protagonista di scelte importanti per la sua salute**. La medicina basata sulle evidenze impone, infatti, anche una maturazione completa del **rapporto medico-paziente**. Oggi si parla molto di centralità del paziente, dell'importanza di soddisfare i suoi bisogni e permettergli di usufruire di tutti quei servizi necessari per garantire la sua salute ed il suo benessere. Mettere il paziente al centro della propria azione richiede, ovviamente una forte attitudine all'ascolto e la capacità di comprendere quale possa essere l'offerta da rendere disponibile per colmare un'esigenza non (completamente) soddisfatta. Invero, si potrebbe obiettare che questo tipo di confronto medico-paziente potrebbe in qualche misura indebolire quel rapporto fiduciario che induce il paziente a riporre nel medico la soluzione del suo bisogno di salute, eventualmente orientandolo verso pratiche terapeutiche alternative di dubbia

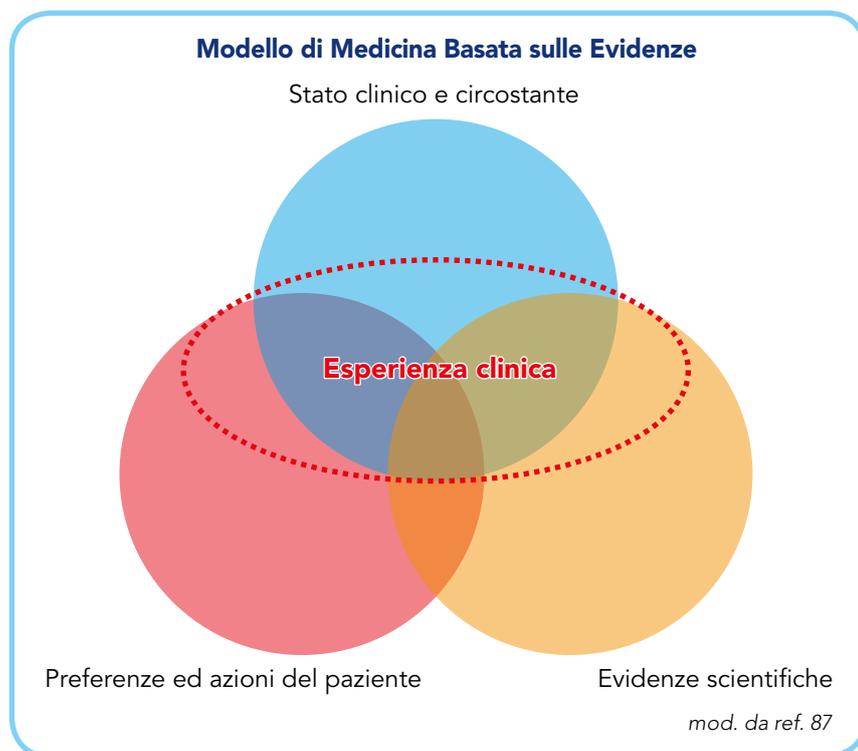


Figura 9

validità. Invero, l'informazione e il dialogo con il paziente rappresentano il giusto antidoto alla irrazionalità che nel campo della salute può portare a scelte sbagliate. Il **dialogo medico-paziente** è soprattutto importante in quelle "aree grigie" dove il percorso gestionale finisce non di rado per riempirsi di prescrizioni di esami diagnostici o di farmaci più o meno rassicuranti e lo è ancor di più nella gestione delle patologie croniche che spesso coesistono nello stesso paziente (27). L'**approccio disease-centered**, infatti, è senza dubbio appropriato nel caso in cui il paziente presenti una patologia predominante e il bisogno clinico sia sostanzialmente lo stesso per tutti i pazienti affetti da quella determinata patologia, ad esempio il prolungamento della sopravvivenza o la prevenzione di un evento cardiovascolare (28,29). Questo tipo di approccio, all'opposto, non è adeguato per i pazienti con molteplici problematiche croniche, evenienza assai comune nei pazienti anziani con patologie cardiovascolari, respiratorie o dimetaboliche e, più in generale, nella maggioranza dei pazienti adulti, di qualsiasi età, che necessitano di prestazioni sanitarie (29). L'applicazione acritica del dettato delle linee guida specifiche per patologie ai diversi contesti clinici improntati alla presenza di plurime problematiche croniche presenta, infatti, elementi di evidente criticità e non di rado finisce per complicare la condotta terapeutica e generare, talora, **potenziali rischi** laddove le diverse raccomandazioni in qualche misura confliggano tra di loro (30). Peraltro, l'approccio *disease-centered* non sempre tiene conto delle diverse priorità che i pazienti possono porre al loro bisogno di salute (31). Un approccio decisionale alternativo, che sia più rispettoso delle specifiche esigenze del paziente e che riduca al massimo il carico terapeutico, deve necessariamente poggiare su percorso valutativo che consideri il valore di un intervento terapeutico come il risultato di un rapporto tra i vantaggi in termini di salute con il corrispettivo di costi ad esso connessi. Se questo rapporto viene analizzato da una prospettiva di popolazione il valore di un determinato intervento terapeutico viene derivato dal semplice rapporto tra vantaggi ottenuti (ad esempio eventi prevenuti) e costi economici sostenuti (29). Se viene considerata una prospettiva individuale, i vantaggi vanno contestualizzati alle specifiche aspettative del singolo paziente mentre i costi vanno ben al di là della mera considerazione economica estendendosi alle implicazioni in termini di impegno, disagio e potenziale pericolosità che possono derivare da uno specifico investimento in salute (30).

L'approccio centrato sul paziente è sempre guidato dall'obiettivo del raggiungimento di un determinato risultato clinico ma contestualizzato alle specifiche caratteristiche/esigenze del paziente.

Se ipoteticamente dovessimo trattare secondo le indicazioni delle linee guida un paziente di 79 anni, affetto da diabete mellito, osteoporosi, osteoartrite e broncopneumopatia cronica ostruttiva, dovremmo arrivare a considerare la prescrizione di una dozzina di farmaci distinti, con un non trascurabile score di complessità, prevedendo circa una ventina di dosi al giorno, distribuite in 5 assunzioni giornaliere ed eventualmente un broncodilatatore al bisogno, prevedendo anche una assunzione settimanale di un bifosfonato (27). Questo tipo di approccio gestionale sarebbe corretto dal punto di vista teorico ma certamente difficilmente realizzabile perché condizionerebbe in modo inaccettabile la vita del paziente, costretto a programmare le proprie attività anche e soprattutto in funzione dei diversi trattamenti che dovrebbe assumere. Se a ciò si aggiunge la possibilità che il paziente, molto spesso anziano, possa incorrere in errori di assunzione e che da questo possano derivare rischi di salute non trascurabili ben si comprende come l'approccio *disease-centered* possa presentare rilevanti elementi di criticità. La gestione secondo un **approccio patient-centered** della semplificazione clinica sopra descritta, tenendo necessariamente conto anche delle problematiche attuative legate ad un determinato programma terapeutico, non potrà prescindere da una **semplificazione del piano terapeutico**. Questo aspetto fondamentale della gestione terapeutica è oggi reso **possibile dalla larga disponibilità di terapie di combinazione che consentono di riunire all'interno della stessa compressa diversi principi terapeutici dei quali viene sfruttata al meglio la sinergia di azione e la minimizzazione degli effetti indesiderati**.

Non sorprende che le linee guida internazionali per la gestione dell'ipertensione arteriosa raccomandino un uso esteso delle combinazioni terapeutiche in associazioni precostituite (32).

La semplificazione della terapia, infatti, rappresenta il presupposto fondamentale per trasferire in modo efficace "al letto del paziente" le raccomandazioni gestionali che derivano dalle evidenze scientifiche perché consente al paziente di seguire al meglio i consigli terapeutici. L'attuale disponibilità di associazioni precostituite di farmaci di classe diversa rappresenta un ulteriore elemento di **progresso nella gestione delle patologie croniche che molto spesso coesistono nel medesimo paziente**. Si pensi, ad esempio, alla frequente coesistenza nello stesso paziente di ipertensione e dislipidemia, condizioni croniche che possono certamente giovare di un trattamento con una associazione precostituita di farmaci antipertensivi ed ipocolesterolemizzanti a tutto vantaggio della semplificazione terapeutica e dell'**efficacia protettiva sinergica del trattamento** (33). Infatti, se da un lato è indiscutibile che nessun farmaco può funzionare se non viene assunto

regolarmente, dall'altro è del pari evidente che uno schema terapeutico eccessivamente articolato inevitabilmente riduce la possibilità che il paziente lo segua in modo adeguato (34). La terapia di combinazione nella gestione delle patologie croniche rappresenta senza dubbio uno dei cardini più importanti su cui ruota il modello assistenziale *patient-centered* il cui obiettivo operativo è la definizione di **strategie di intervento che siano realisticamente percorribili nella vita reale**. L'utilità dell'approccio *patient-centered* è ben riconosciuta dalle linee guida che sistematicamente sottolineano nella loro declaratoria esplicativa l'importanza del coinvolgimento del paziente o del suo **caregiver** nel progetto gestionale (32,35,36). L'approccio centrato sul paziente presuppone, quindi, la definizione da parte di un medico esperto dei fabbisogni clinici del paziente e delle sue specifiche esigenze per pianificare un intervento clinicamente realizzabile. Un percorso decisionale per essere adeguato non può e non deve mirare al raggiungimento di obiettivi teorici ma perseguire risultati specifici, misurabili, realistici e, soprattutto, raggiungibili da parte del paziente (37). Il medico dovrebbe quindi presentare ad ogni paziente, all'interno della propria area di competenza, le **diverse prospettive di salute**, che siano semplicemente proposte in termini di prolungamento della vita o di raggiungimento di specifici obiettivi (ad esempio la prevenzione di eventi cardiovascolari in corso di terapia ipocolesterolemizzante) ma che tengano conto anche dei **desideri del paziente** e delle sue preferenze (29). Fortunatamente **la maggior parte delle patologie croniche condividono simili obiettivi di salute** quali il recupero funzionale, il controllo della sintomatologia o il prolungamento della sopravvivenza. Il clinico viene ad essere da ciò facilitato nel calare gli obiettivi terapeutici specifici di una determinata patologia nel contesto più ampio dei bisogni di salute di un paziente con più patologie croniche (31). L'implementazione dell'approccio centrato sul paziente presenta, invero, alcuni elementi di criticità, non ultimo il fatto che le raccomandazioni delle diverse linee guida continuano ad essere sostanzialmente orientate sulla patologia più che sul paziente. Queste raccomandazioni poggiano su evidenze scientifiche ottenute nella generalità dei casi in contesti clinici relativamente selezionati da cui sono stati spesso esclusi quei pazienti, soprattutto anziani o molto anziani, con polipatologie o con un marcato grado di compromissione funzionale con la cui gestione il clinico si confronta quotidianamente (29). Ed ecco allora che torna preponderante quell'esperienza clinica che per analogie e similitudini consente di estendere i progetti gestionali a contesti clinici solo sfiorati dalla medicina basate sulle evidenze. Metaforicamente parlando, la medicina *patient-centered* sostituisce un universo tolemaico che ruota intorno al medico come una galassia copernicana che ruota intorno al paziente (20). Il limite di questa metafora è che pazien-

te e medico condividono una relazione terapeutica, sociale ed economica caratterizzata da interessi reciproci e strettamente interrelati. **Il paziente e il medico devono, quindi, incontrarsi da pari a pari**, mettendo sul tavolo della discussione le reciproche competenze ed esigenze ma senza che nessuno reclami una posizione di centralità. Una metafora migliore potrebbe essere forse la doppia elica del DNA, i cui due filamenti si circondano reciprocamente per trovare nella reciproca complementarietà la piena efficienza funzionale (38).

Bibliografia

1. Rapporto Osservasalute 2019. Scenari futuri: la cronicità. <https://www.osservatoriosullasalute.it/osservasalute/rapporto-osservasalute-2019>
2. Piano Nazionale della Cronicità 2016. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=4654&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto
3. Patologie croniche nella popolazione residente in Italia secondo i dati PASSI e PASSI d'Argento. <https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/sars-cov-2-flussi-dati-confronto-passi-pda-cronicita#writers>
4. Patologie croniche - Osservatorio Nazionale sulla salute delle regioni italiane. <https://www.osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2019/02/Focus-1-Osservasalute-La-cronicità-in-Italia-feb-2019.pdf>
5. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1269-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07493-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07493-4)
6. Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: A priority for global health research. London: Academy of Medical Sciences, 2018. <https://acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/multimorbidity>.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2. Epub 2012 May 10. PMID: 22579043.
8. Atri D, Siddiqi HK, Lang J, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the Cardiologist: A Current Review of the Virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(5):518-536.
9. Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016;36:78-80.
10. Di Pasquale G. Coronavirus COVID-19: quali implicazioni per la Cardiologia? *G Ital Cardiol G Ital Cardiol* 2020;21(4):243-245.
11. Hurst JR, Dickhaus J, Maulik PK, et al. GACD Multimorbidity Working Group. Global Alliance for Chronic Disease researchers' statement on multimorbidity. *Lancet Glob Health*. 2018 Dec;6(12):e1270-e1271. doi: 10.1016/

- S2214-109X(18)30391-7. Erratum in: *Lancet Glob Health*. 2019 Feb;7(2):e190. PMID: 30420026.
12. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study *Lancet* 2012 Jul 7;380(9836):37-43.
 13. Wise J. NICE issues guidance to tackle multimorbidity. *BMJ*. 2016 Mar 31;353:i1864.
 14. Schuler J, Dückelmann C, Beindl W, Prinz E, Michalski T, Pichler M. Polypharmacy and inappropriate prescribing in elderly internal-medicine patients in Austria. *Wien Klin_ Wochenschr* (2008);120:733-741.
 15. Poulter NR, Borghi C, Parati G, Pathak A, Toli D, Williams B, Schmieder RE. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens*. 2020 Apr;38(4):579-587.
 16. Selak V, Elley CR, Bullen C, Crengle S, Wadham A, Rafter N, Parag V, Harwood M, Doughty RN, Arroll B, Milne RJ, Bramley D, Bryant L, Jackson R, Rodgers A. Effect of fixed dose combination treatment on adherence and risk factor control among patients at high risk of cardiovascular disease: randomised controlled trial in primary care. *BMJ*. 2014 May 27;348:g3318.
 17. Wang N, Salam A, Webster R, de Silva A, Guggilla R, Stepien S, Mysore J, Billot L, Jan S, Maulik PK, Naik N, Selak V, Thom S, Prabhakaran D, Patel A, Rodgers A; TRIUMPH Study Group. Association of Low-Dose Triple Combination Therapy With Therapeutic Inertia and Prescribing Patterns in Patients With Hypertension: A Secondary Analysis of the TRIUMPH Trial. *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1;5(11):1219-1226.
 18. Thom S, Field J, Poulter N, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, Grobbee DE, Bots ML, Reddy KS, Cidambi R, Rodgers A. Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events (UMPIRE): rationale and design of a randomised controlled trial of a cardiovascular preventive polypill-based strategy in India and Europe. *Eur J Prev Cardiol*. 2014 Feb;21(2):252-61.
 19. Hamdidouche I, Jullien V, Boutouyrie P, Billaud E, Azizi M, & Laurent S. (2017). Drug adherence in hypertension: From methodological issues to cardiovascular outcomes. In *Journal of Hypertension* (Vol. 35, Issue 6, pp. 1133–1144). Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001299>
 20. Haynes RB, Devereaux PJ, Guyatt GH. Physicians' and patients' choices in evidence based practice. *BMJ*. 2002 Jun 8;324(7350):1350.
 21. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312 (7023): 71-2.
 22. Hampton JR. The end of clinical freedom. *BMJ* 1983;287:1237-8.
 23. DaCruz D. You have a choice, dear patient. *BMJ* 2002;324:674.
 24. Haynes RB, Haines A. Barriers and bridges to evidence-based health care practice. *BMJ* 1998;317:2736.
 25. Freeman AC, Sweeney K. Why general practitioners do not implement evidence: qualitative study. *BMJ* 2001;323:15.
 26. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. ESC Scientific Document Group. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018 Apr 21;39(16):1330-1393. doi: 10.1093/eurheartj/ehy136. PMID: 29562325.
 27. Boyd CM, Darer J, Boult C, et al. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *JAMA*. 2005 Aug 10;294(6):716-24.
 28. Naik AD, Dyer CB, Kunik ME, McCullough LB. Patient autonomy for the management of chronic conditions: a two-component re-conceptualization. *Am J Bioethics* 2009; 9(2): 23–30.
 29. Tinetti ME, Naik AD, Dodson JA. Moving From Disease-Centered to Patient Goals-Directed Care for Patients With Multiple Chronic Conditions: Patient Value-Based Care. *JAMA Cardiol*. 2016 Apr 1;1(1):9-10.
 30. May CR, Eton DT, Boehmer K, et al. Rethinking the patient: using Burden of Treatment Theory to understand the changing dynamics of illness. *BMC Health Serv Res* 2014;14:281.
 31. Fried TR, Tinetti ME, Iannone L, et al. Health Outcome Prioritization as a Tool for Decision Making among Older Persons with Multiple Chronic Conditions. *Arch Intern Med* 2011;171:1854-1856.
 32. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension [published correction appears in *J Hypertens*. 2019 Jan;37(1):226]. *J Hypertens*. 2018;36(10):1953-2041.
 33. Sever P, Dahlof B, Poulter N, et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Eur Heart J* 2006;27:2982-2988.
 34. Kini V, Ho PM. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA*. 2018 Dec 18;320(23):2461-2473. doi: 10.1001/jama.2018.19271. PMID: 30561486.
 35. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188.
 36. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), *Eur Heart J* 2020;41(3): 407-477.
 37. Naik AD, Palmer N, Petersen NJ, et al. Comparative effectiveness of goal setting in diabetes mellitus group clinics: randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(5): 453-459.
 38. Bardes CL. Defining "patient-centered medicine". *N Engl J Med*. 2012 Mar 1;366(9):782-3. doi: 10.1056/NEJMp1200070. PMID: 22375968.

Arnaldo, dove la terapia lotta con la cura: un caso clinico

Arrigo F.G. Cicero

Professore Associato, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna
Presidente SINut - Società Italiana di Nutraceutica

Una delle difficoltà odierne per i pazienti che presentano un quadro clinico complesso è la prescrizione di una terapia complessa e multifattoriale che risulta in una compliance limitata. Per questi pazienti è perciò richiesto un intervento di farmacoterapia sartoriale che combini le indicazioni contenute nelle linee guida con la prescrizione di farmaci con maggiore efficacia e tollerabilità, semplificando il piano terapeutico e perciò facilitando la compliance del paziente.

Caso Clinico

Il signor Arnaldo, di 77 anni, vive da solo, autonomo, ex-dirigente d'azienda, è molto preoccupato per la sua salute. Si presenta da noi per **scarso controllo pressorio** e forte astenia, oltre al fatto che **trova la sua terapia complessa da assumere, accorgendosi lui stesso di dimenticare alcune dosi**.

Negli ultimi anni è stato visitato da due colleghi cardiologi, uno pneumologo, un metabolista, un neurologo, uno psichiatra, un urologo ed un gastroenterologo, ognuno dei quali ha prescritto la sua terapia, ma lamenta un controllo subottimale di ognuna delle condizioni per cui si è fatto visitare.

Fra i sintomi che lamenta vi sono, oltre all'astenia, una marcata insonnia, crampi notturni agli arti inferiori, calo della memoria, dispepsia e stipsi.

Il paziente è in prevenzione primaria per malattie cardiovascolari, ex-fumatore da 10 anni (ma fumatore di 20 sigarette/die per 45 anni) e visibilmente in sovrappeso (BMI = 27,8 kg/m²). In una precedente valutazione era stata esclusa la sindrome delle apnee ostruttive del sonno.

Il paziente riferisce familiarità per eventi cardio- e cerebrovascolari non precoci, padre fumatore con infarto miocardico acuto non letale a 72 anni, madre ipertesa con stroke letale a 81 anni e due fratelli in apparente buono stato di salute.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo evidenzia:

- toni cardiaci regolari in sequenza in assenza di rumori aggiunti
- lieve riduzione del murmure vescicolare
- addome globoso
- presenza dei polsi periferici, non edemi declivi.
- PA seduto in ambulatorio: 158/79 mmHg (dx); 160/78 mmHg (sx)
- PA in piedi in ambulatorio: 156/78 mmHg dopo 2 minuti

A domicilio il paziente automisura frequentemente la pressione ed i valori riportati medi sono di 150/78 mmHg. Porta in visione l'esito di un monitoraggio pressorio delle 24 ore, di un elettrocardiogramma a riposo, di un doppler dei tronchi sovraortici ed esami ematochimici recenti.

Il monitoraggio della pressione arteriosa delle 24 ore conferma il **quadro di ipertensione**, specie diurna, con dipping mantenuto (Figura 1): PA 24-ore: 148/82 mmHg; FC: 71 bpm; PA diurna: 153/85 mmHg; FC: 74 bpm; PA notturna: 136/77 mmHg; FC: 65 bpm.

L'elettrocardiogramma a riposo mostra segni di ipertrofia ventricolare sinistra (Figura 2) e l'eco-color doppler dei tronchi sovraortici mostra placche ateromasiche a superficie irregolare ad entrambi i bulbi carotidei, con stenosi bilaterale del 40-45% senza effetto emodinamico significativo (Figura 3).



Figura 1

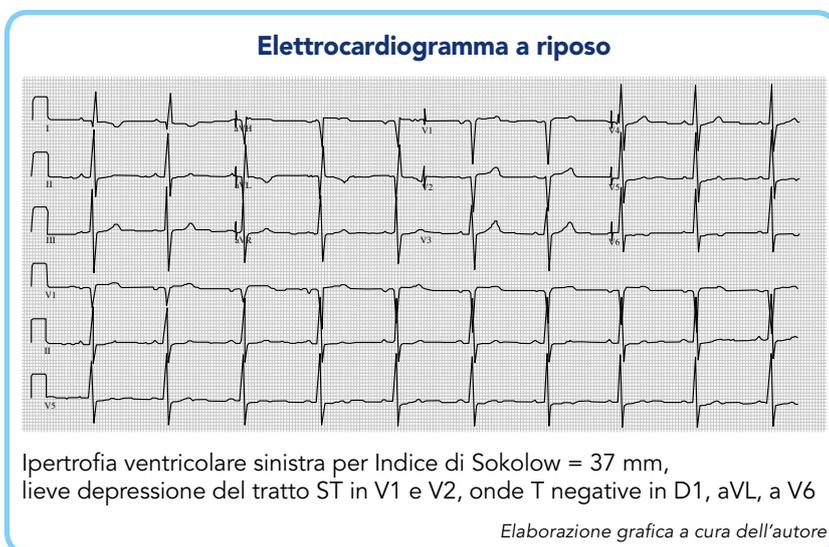


Figura 2

Esami di laboratorio prima visita

Esami del sangue più rilevanti

01: Hb = 14,1g/dL; HCT = 43%

02: Glicemia = 122 mg/dL

03: LDL-C = 113 mg/dL; HDL-C = 39 mg/dL;
TG = 382 mg/dL

04: Sodio = 139 mEq/L; Potassio = 3,4 mEq/L

05: Acido urico = 7,5 mg/dL; Urea = 25 mg/dL;
Creatinina = 1,0 mg/dL; eGFR (MDRD)
= 78,5 mL/min/1,73 m²

06: Albuminuria = 42 mg/24 h

07: GOT = 30 U/L; GPT = 38 U/L; gGT = 54 mg/dL

08: Funzionalità tiroidea nella norma

Il paziente riferisce, inoltre, di una ecografia addominale di 2 anni prima che mostrava una steatosi epatica di grado moderato.

A questo punto ci è già chiaro che il **paziente è affetto da ipertensione arteriosa con evidenza di danno d'organo a livello cardiaco (ipertrofia ventricolare sinistra), renale (microalbuminuria) e carotideo, ipercolesterolemia, sindrome metabolica ed iperuricemia.**

Il paziente ci presenta uno schema dei farmaci che assume divisi per patologia/prescrittore (Tabella 1).

Il paziente richiede indubbiamente un intervento di farmacoterapia sartoriale e ci sono diversi livelli di intervento che bisogna considerare. Da un lato vi è la priorità di approccio *evidence-based*, ove le evidenze e le **linee guida** forniscano indicazioni chiare. Dall'altro vi è la necessità di prescrivere i farmaci secondo indicazioni e profilo farmacologico per massimizzarne efficacia e tollerabilità. Inoltre, è essenziale cercare di semplificare il piano terapeutico per **facilitare la compliance** del paziente.

Per finalizzare l'approccio *evidence-based* dobbiamo chiederci: se il paziente è a target per i valori pressori; se sta assumendo la terapia più corretta secondo le linee guida internazionali più recenti; se il paziente è a target per colesterolemia LDL ed altre frazioni lipoproteiche e se il paziente richiede terapia antiaggregante.

Risultato del Doppler carotideo del paziente in studio

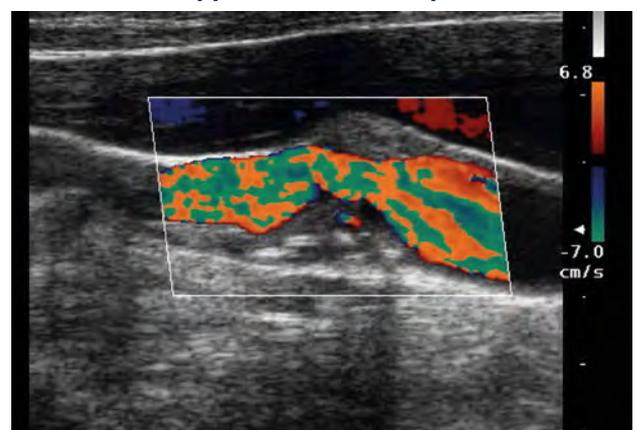


Figura 3

**Terapia che il paziente assume divisa
per disturbo da trattare alla prima visita**

Problema riferito	Terapia attuale
Ipertensione arteriosa	- Beta-bloccante di II generazione, ore 8 - ACE-inibitore ore 8 e ore 20 - Alfa-litico ore 12 - Diuretico tiazidico ore 18
Dislipidemia	- statina/ezetimibe la sera - PUFA n-3 1000 mg ore 12
Antiaggregante	- antiaggregante inibitore di P ₂ Y ₁₂ ore 13
«Gastrite»	- inibitore della pompa protonica a giorni alterni - protettore gastrico da contatto prima dei pasti
Stipsi	- antrachinonici della senna 2 cp la sera - tisana da erboristeria la sera - guar micronizzato 1 bs al mattino
Ipertrofia prostatica benigna	- Alfa-litico
BPCO moderata	- terapia inalatoria con associazione di cortisonico e beta 2 adrenergico, 1 puff la sera
Nevralgia trigemino	- carbamazepina al mattino
Insonnia	- benzodiazepina la sera
Depressione	- antidepressivo triciclico la sera
Osteoartrosi	- FANS la sera, a cicli
«Calo memoria»	- complesso vitaminico B 1 cp al mattino - ginkgo biloba E.S. 240 mg al mattino - folina 1 cp al mattino

Elaborazione dati a cura dell'autore

Tabella 1

La terapia

Decisamente il paziente non è a target con la pressione e non assume la terapia farmacologica più indicata.

Infatti, le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia e della Società Europea dell'Ipertensione (1) suggeriscono per questa tipologia di paziente: il raggiungimento di PA<140/80 mmHg, cercando di evitare di scendere sotto i 120 mmHg di pressione sistolica per

ridurre il rischio di eventi avversi correlati all'ipotensione e l'utilizzo di una **combinazione preconstituita** di 2 farmaci antipertensivi (inibitore del SRAA + calcio-antagonista o diuretico) e, in caso di risposta pressoria non ottimale, di 3 farmaci antipertensivi (inibitore del SRAA + calcio-antagonista + diuretico), dopo aver stabilizzato il paziente con i monocomponenti.

Per quanto riguarda l'assetto lipidico, il paziente è ad alto rischio cardiovascolare per cui dovrebbe raggiungere livelli di colesterolemia LDL-C inferiori a 70 mg/dL, preferibilmente portando anche trigliceridemia inferiore a 150 mg/dL e colesterolemia HDL superiore a 40 mg/dL (2).

Sulla terapia antiaggregante le linee guida si esprimono meno chiaramente, suggerendo in generale di evitare il trattamento in pazienti in prevenzione primaria, ma lasciando intendere la potenziale utilità in pazienti portatori di aterosclerosi importante (1).

Trattamento

Considerate le caratteristiche del paziente, **la terapia cardiopreventiva veniva modificata** come di seguito: associazione **preconstituita ACE-inibitore/calcio-antagonista/diuretico similtiazidico**, al mattino al posto delle singole terapie con ACE-inibitore assunto 2 volte al giorno, alfa litico e diuretico (dopo aver stabilizzato il paziente con i monocomponenti); **statina ad alta efficacia in associazione con ezetimibe**, la sera al posto della statina a bassa efficacia (dopo aver stabilizzato il paziente con i monocomponenti), ed **inibitore di P₂Y₁₂ al posto della tienopiridina**, dopo il pasto principale.

La terapia antipertensiva proposta ha come razionale la **notevole riduzione del numero di compresse assunte a fronte dell'impiego di molecole a dosaggio adeguato, a più lunga durata d'azione, con un'auspicabile migliore efficacia (3) ed un minor impatto**

metabolico su glicemia, trigliceridemia ed uricemia, rispetto all'impiego di un diuretico tiazidico a dosaggio pieno (4). Nella precedente terapia, l'ACE-inibitore era sottodosato ed il diuretico tiazidico collocato in una fascia serale potenzialmente disturbante per il sonno del paziente. L'alfa-litico, oltre a non avere dimostrazione di effetti cardiopreventivi, non è peraltro indicato in associazione all'altro alfa-litico che il paziente assume per la patologia prostatica, per il rischio di fenomeni di ipotensione ortostatica. Non è chiara l'utilità del beta-bloccante

di II generazione, assunto da anni, ma al momento lo si mantiene in attesa di valutare l'efficacia della combinazione preconstituita.

La terapia ipolipemizzante è stata modificata inserendo un'associazione farmacologica con maggiore efficacia ipocolesterolemizzante. L'artificio di spostare la terapia al mattino non è evidence-based, ma può ridurre l'incidenza di crampi notturni mantenendo l'efficacia ipocolesterolemizzante in virtù della lunga emivita della statina prescritta (rosuvastatina) (5). Il singolo grammo/die di acidi grassi polinsaturi omega 3 è sotto la soglia di efficacia ipotrigliceridemizzante di queste sostanze. Al momento si è data quindi precedenza ad una prescrizione dietetica a basso tenore in carboidrati (specie semplici) e finalizzata al calo ponderale, usualmente utile per ridurre la trigliceridemia, indipendentemente da farmaci o supplementi dietetici.

Sull'antiaggregante, ricordiamo che la tienopiridina in monodose non copre le 24 ore (6), quindi suggeriremo di sostituirla con un inibitore di P₂Y₁₂ (non con acido acetilsalicilico perché è ancora da investigare la natura della dispepsia del paziente). La scelta di continuare con la terapia antiaggregante è guidata dalla complicità ateromasica riscontrata all'ultimo doppler dei tronchi sovraortici più che dal quadro di rischio del paziente, dato che le linee guida non sono così univoche né certe nel suggerire il trattamento antiaggregante in prevenzione primaria (1).

Il paziente è complesso ed ha numerosi disturbi, in particolare quello del sonno, notoriamente associato ad un significativo aumento del rischio di mortalità per tutte le cause, specie nei soggetti anziani (7).

Cosa può disturbare il sonno del nostro paziente e di conseguenza il suo stato di veglia diurno? Un piccolo stimolo irritativo lo abbiamo già eliminato spostando l'assunzione del diuretico al mattino così come la statina, ma non sarà sufficiente. Il paziente assume al mattino due farmaci che condividono la sonnolenza come evento avverso: la carbamazepina e un antidepressivo triciclico. Il primo potrà essere spostato la sera, per sfruttare l'evento avverso come ipnoinduttore, mentre l'antidepressivo triciclico (che, essendo un antidepressivo, dopo la prima fase di sedazione facilita la riattivazione) potrà essere spostato al mattino. Non essendo psichiatri non andremo in questo momento a sostituire l'antidepressivo triciclico con un farmaco più moderno e ben tollerato della classe degli inibitori selettivi del reuptake della serotonina, che probabilmente sarebbe più indicato in questo paziente. L'inversione dei due farmaci dovrebbe essere già sufficiente a migliorare la qualità del sonno, tanto da poterci consentire di dimezzare la dose della benzodiazepina, e poi magari di sospenderlo, evitando l'ipersonnia diurna di trascinarsi.

Tuttavia, ricordiamo che anche la terapia inalatoria con

la combinazione di cortisonico e beta 2 adrenergico è associata, in una certa quota di casi, ad insonnia ed agitazione, per cui si proporrà di spostare anche questa al mattino.

Al momento non è il caso di modificare ulteriormente la terapia, poiché i cambiamenti sono numerosi ed il paziente potrebbe trovare difficoltà ad adattarsi. Si stressa la necessità di calo di peso, suggerendo una dieta a basso indice glicemico, e la ripresa di attività fisica costante in funzione del grado di allenamento del paziente.

Prima visita di follow-up

Alla seconda visita, dopo 40 giorni, il paziente ritorna con il seguente schema terapeutico (Tabella 2).

Il paziente riferisce una cenestesi nettamente migliorata, specie per quanto riguarda l'astenia e il disturbo del sonno e, quindi, la lucidità mentale. Ha ricominciato a muoversi e a seguire una dieta più regolare, seppur non avendo ancora perso peso. A domicilio i valori pressori sono scesi a 142/76 mmHg, mentre i valori in ambulatorio risultano i seguenti: PA seduto in ambulatorio: 148/80 mmHg (dx); 148/78 mmHg (sx); FC = 70 bpm; PA in piedi in ambulatorio: 146/80 mmHg dopo 2 minuti; FC = 72 bpm.

Esami di laboratorio primo follow-up

Il paziente ha anche già rieseguito esami del sangue di cui si evidenziano i principali:

01: Hb = 14,2 g/dL; HCT = 44%

02: Glicemia = 117 mg/dL

03: LDL-C = 84 mg/dL; HDL-C = 42 mg/dL; TG = 293 mg/dL

04: Sodio = 139 mEq/L; Potassio = 3,5 mEq/L

05: Acido urico = 6,9 mg/dL; Urea = 24 mg/dL;
Creatinina = 0,9 mg/dL; eGFR (MDRD) = 79,1 mL/min/1,73 m²

06: Albuminuria = 35 mg/24 h

07: GOT = 29 U/L; GPT = 36 U/L; gGT = 57 mg/dL

08: Funzionalità tiroidea nella norma

Il quadro è nettamente migliorato, anche se non ancora perfetto, sia dal punto di vista pressorio che metabolico. Il paziente chiede, peraltro, se non si possa fare nulla per i disturbi residui che ha e per ridurre ulteriormente il numero di farmaci e integratori assunti. Da un lato, si stressa la necessità di un calo di peso significativo, eventualmente ottenibile con un breve periodo di dieta chetogenica, prescritta e seguita da un collega esperto. Dall'altro, si ritiene opportuno sostituire l'atenololo con un beta-bloccante con maggiore copertura delle 24 ore e più metabolicamente neutro, passando quindi a nebivololo 5 mg (8).

Schema terapeutico modificato e semplificato rispetto alla prima visita

Problema riferito	Terapia attuale	Terapia alla seconda visita
Iperensione arteriosa	Beta-bloccante di II generazione, ore 8	Beta-bloccante di II generazione ore 8, associazione preconstituita ACE-inibitore/calcio-antagonista/diuretico similtiazidico al mattino
Dislipidemia		Statina ad alta potenza/ezetimibe ore 8
Antiaggregante	antiaggregante inibitore di P ₂ Y ₁₂ ore 13	antiaggregante inibitore di P ₂ Y ₁₂ ore 13
«Gastrite»	- inibitore della pompa protonica a giorni alterni - protettore gastrico da contatto prima dei pasti	
Stipsi	Antrachinonici della senna 2 cp la sera Tisana da erboristeria la sera Guar micronizzato 1 bs al mattino	
Ipertrofia prostatica benigna	alfa litico	
BPCO moderata	terapia inalatoria con associazione di cortisonico e beta 2 adrenergico, 1 puff la sera	terapia inalatoria con associazione di cortisonico e beta 2 adrenergico, 1 puff ore 8
Nevralgia trigemino	carbamazepina al mattino	carbamazepina ore 22
Insonnia	benzodiazina la sera	benzodiazepina a dosaggio dimezzato la sera
Depressione	antidepressivo triciclico la sera	antidrepressivo triciclico ore 8
Osteoartrosi	FANS la sera, a cicli	
«Calo memoria»	- complesso vitaminico B 1 cp al mattino - ginkgo biloba E.S. 240 mg al mattino - folina 1 cp al mattino	

Elaborazione dati a cura dell'autore

Tabella 2

Cosa possiamo suggerire per il resto dei problemi? Sono tutte situazioni dove la evidence-based medicine e le linee guida non forniscono necessariamente indicazioni precise. Al momento possiamo confidare che l'aumento dell'attività fisica ed il miglioramento delle abitudini alimentari possano ridurre la necessità di lassativi (magari aumentando il carico di fibre solubili al posto degli antrachinonici). Il trattamento gastroprotettivo con inibitore di pompa protonica può diventare quotidiano, evitando gli effetti di rimbalzo e, quindi, la necessità di antiacidi, peraltro usualmente ridotta dall'attività fisica e dal calo di peso. Dati i precedenti interventi sulla psicofarmacologia, si potrebbe testare l'effetto della sospensione della benzodiazepina (già dimezzata) e delle vitamine e dell'estratto di Ginkgo impiegati per supportare le funzioni cognitive.

Seconda visita di follow-up

Il paziente torna a visita per la terza volta dopo 3 mesi con un nuovo monitoraggio pressorio delle 24 ore. Ha seguito un ciclo di dieta chetogenica perdendo 9,5 kg e raggiungendo un BMI di 25,2 kg/m². Si sente molto lucido e di buon umore, dorme bene, ha meno disturbi gastroenterici e riesce ad assumere in modo adeguato la terapia in atto. Calando di peso non ha più sentito dolori alle ginocchia e quindi non ha assunto FANS. **Riferisce buon controllo pressorio a domicilio.** Lo schema di terapia è il seguente (Tabella 3).

Il monitoraggio pressorio delle 24 ore del paziente mostra una perfetta normalizzazione del pattern pressorio diurno e notturno (Figura 4).

Schema terapeutico seguito dal paziente alla terza visita

Problema riferito	Terapia residua alla seconda visita	Terapia in atto alla terza visita
Ipertensione arteriosa	Beta-bloccante di II generazione ore 8, associazione preconstituita ACE-inibitore/calcio-antagonista/diuretico similtiazidico al mattino	Beta-bloccante di III generazione ore 8, associazione preconstituita ACE-inibitore/calcio-antagonista/diuretico similtiazidico al mattino
Dislipidemia	statina ad alta potenza/ezetimibe ore 8	statina ad alta potenza/ezetimibe ore 8
Antiaggregante	antiaggregante inibitore di P ₂ Y ₁₂ ore 13	antiaggregante inibitore di P ₂ Y ₁₂ ore 13
«Gastrite»	inibitore della pompa protonica a giorni alterni	inibitore della pompa protonica ore 8
Stipsi	guar micronizzato 1 bs al mattino	guar micronizzato 1 bs mattino e sera
Ipertrofia prostatica benigna	Alfa-litico	Alfa-litico
BPCO moderata	terapia inalatoria con associazione di cortisonico e beta 2 adrenergico, 1 puff ore 8	terapia inalatoria con associazione di cortisonico e beta 2 adrenergico, 1 puff ore 8
Nevralgia trigemino	carbamazepina ore 22	carbamazepina ore 22
Insonnia		
Depressione	antidepressivo triciclico ore 8	antidepressivo triciclico ore 8
Osteoartrosi		
«Calo memoria»		

Elaborazione dati a cura dell'autore

Tabella 3

Esami di laboratorio secondo follow-up

Gli esami ematochimici di controllo mostrano quanto segue:

- 01: Hb = 14,0 g/dL; HCT = 43%
- 02: Glicemia = 101 mg/dL
- 03: LDL-C = 69 mg/dL; HDL-C = 48 mg/dL; TG = 163 mg/dL
- 04: Sodio = 141 mEq/L; Potassio = 3,6 mEq/L
- 05: Acido urico = 5,9 mg/dL; Urea = 25 mg/dL; Creatinina = 1,0 mg/dL; eGFR (MDRD) = 78,4 mL/min/1,73 m²
- 06: Albuminuria = 18 mg/24 h
- 07: GOT = 24 U/L; GPT = 26 U/L; gGT = 38 mg/dL
- 08: Funzionalità tiroidea nella norma

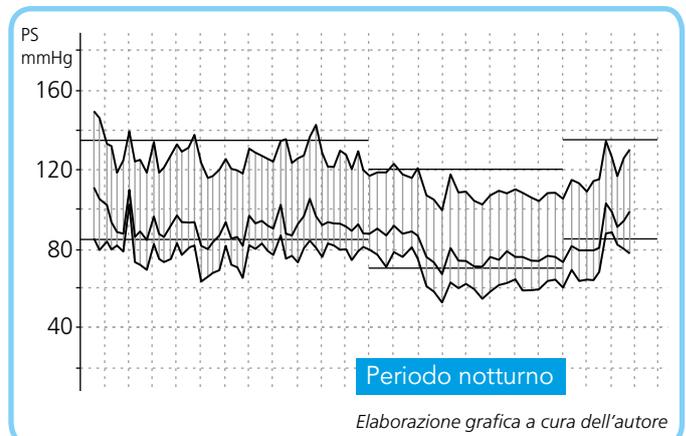


Figura 4

Considerazioni conclusive

Il paziente è passato dall'assunzione di 23 dosi/die a 12, con ottimizzazione del suo profilo di rischio cardiovascolare ed un effetto positivo globale su tutti i suoi principali disturbi di salute, effetto ottenuto grazie alla razionalizzazione della terapia sulla base delle conoscenze dei profili di farmacocinetica e farmacodinamica delle molecole impiegate, sfruttando effetti collaterali come effetti desiderati, evitando eventi avversi disturbanti e riducendo il numero di compresse da assumere, il tutto con l'obiettivo (raggiunto) di portare il paziente a target terapeutico pressorio e lipidico.

La terapia non è ancora perfetta, perché presumibilmente la stipsi del paziente potrebbe essere ridotta dalla sospensione dell'antidepressivo tricyclico, che il paziente sta pensando comunque di scalare in quanto si sente finalmente meglio. Anche la gastroprotezione fissa non è necessariamente *evidence-based*, non avendo il paziente mai lamentato in precedenza fenomeni di gastrite/ulcera peptica e/o sanguinamenti gastrointestinali.

Ora la necessità sarà di mantenere monitorato il paziente, specie stressando la necessità di perseguire uno stile di vita sano evitando di riaumentare il peso corporeo, con un controllo adeguato (non ossessivo) dei valori pressori domiciliari.

Bibliografia

- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen S, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder R, Shlyakhto E, Tsioufis K, Aboyans V, Desormais I; List of authors/Task Force members. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Dec;36(12):2284-2309. doi: 10.1097/HJH.0000000000001961.
- Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
- Mazza A, Townsend DM, Schiavon L, Torin G, Lenti S, Rossetti C, Rigatelli G, Rubello D. Long-term effect of the perindopril/indapamide/amlodipine single-pill combination on left ventricular hypertrophy in outpatient hypertensive subjects. *Biomed Pharmacother*. 2019 Dec;120:109539. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109539.
- Lemieux G, L'Homme C. The treatment of hypertension with indapamide alone or in combination with other drugs. *Curr Med Res Opin*. 1983;8 Suppl 3:87-92. doi: 10.1185/03007998309109842.
- Cicero AFG, Landolfo M, Ventura F, Borghi C. Current pharmacotherapeutic options for primary dyslipidemia in adults. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Jul;20(10):1277-1288. doi: 10.1080/14656566.2019.1604687.
- Buur T, Larsson R, Berglund U, Donat F, Tronquet C. Pharmacokinetics and effect of ticlopidine on platelet aggregation in subjects with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol*. 1997 Feb;37(2):108-15. doi: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04768.x.
- He M, Deng X, Zhu Y, Huan L, Niu W. The relationship between sleep duration and all-cause mortality in the older people: an updated and dose-response meta-analysis. *BMC Public Health*. 2020 Jul 28;20(1):1179. doi: 10.1186/s12889-020-09275-3.
- Cicero AFG, Kuwabara M, Borghi C. A Critical Review of Nebivolol and its Fixed-Dose Combinations in the Treatment of Hypertension. *Drugs*. 2018 Nov;78(17):1783-1790. doi: 10.1007/s40265-018-0999-y.

Approccio al paziente acuto: caso clinico

Paolo Calabrò

Professore Ordinario di Cardiologia, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli", Napoli

Direttore Cardiologia e Dipartimento Cardiovascolare della C/O Azienda Ospedaliera Sant'Anna, Caserta

I pazienti che presentano sintomi acuti e di conseguenza ricevono trattamenti multipli, tendono a manifestare una ridotta aderenza terapeutica e questa può compromettere l'efficacia delle cure, incidendo negativamente sull'evoluzione della patologia e sulla qualità di vita del paziente. Questa mancata compliance porta a conseguenze negative sulla prognosi dei pazienti ed un controllo dei fattori di rischio inefficace. Un'alterazione ed ottimizzazione della terapia "ad hoc" permette di raggiungere i target terapeutici e contemporaneamente migliorare la compliance del paziente.

Caso Clinico

Un paziente, di 77 anni, maschio, presenta una cardiopatia dilatativa post-ischemica, con pregresso infarto del miocardio in sede laterale nel 2014; viene trattato con angioplastica e impianto di stent medicato su Cx e stenosi residua su CDx del 35%. Successivamente, nel 2016, è stato sottoposto all'impianto di un defibrillatore cardiaco impiantabile (ICD) per persistenza della ridotta frazione di eiezione (30%).

Dopo un'anamnesi accurata, la figlia riferisce che il paziente era in terapia a domicilio con un anticoagulante diretto per fibrillazione atriale parossistica e che non aveva riferito al ricovero.

Il paziente presenta ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito di tipo 2 ed accede in pronto soccorso per dolore precordiale ed epigastrico a Novembre 2019.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo evidenzia:

- All'elettrocardiogramma a 12 derivazioni, evidenza di sopraslivellamento del tratto ST in sede anteriore
- Pressione arteriosa 155/80 mmHg
- Frequenza cardiaca 75 bpm
- SpO2 97% in aa (Figura 1)
- Il paziente si trova presso un centro Spoke, per cui viene

trasportato in un centro Hub per praticare una coronarografia d'urgenza ed un'eventuale angioplastica primaria.

Durante il trasporto in ambulanza viene praticato un carico orale di un antiaggregante inibitore di P2Y12, come da protocollo della rete dell'infarto (Figura 2). Viene eseguita angioplastica con impianto di DES Cre8 2,75 x 33 mm sull'arteria discendente anteriore e impianto di DES Cre8 2,25 x 20 mm su ramo diagonale.

La terapia

Come **primo trattamento**, viene impostata una **terapia farmacologica con doppia antiaggregazione piastri-nica, inibitore di pompa protonica, statina ad alta efficacia, beta-bloccante di III generazione, ACE-inibitore, diuretico dell'ansa, insulina rapida ai pasti e insulina lenta la sera** (1).

Durante la degenza in terapia intensiva coronarica, il paziente presenta ematuria franca. Al controllo dell'ICD sono presenti diverse fasi di fibrillazione atriale; pertanto, il paziente dovrà essere trattato con una triplice terapia antitrombotica.

A questo punto nasce la necessità di cambiare la terapia antiaggregante. Il paziente è in terapia con 2 farmaci antiaggreganti, la quale non è raccomandata in associa-

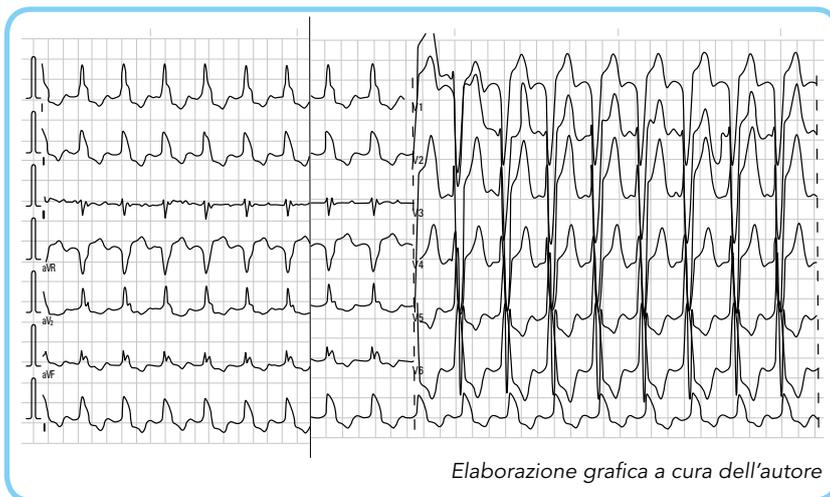


Figura 1

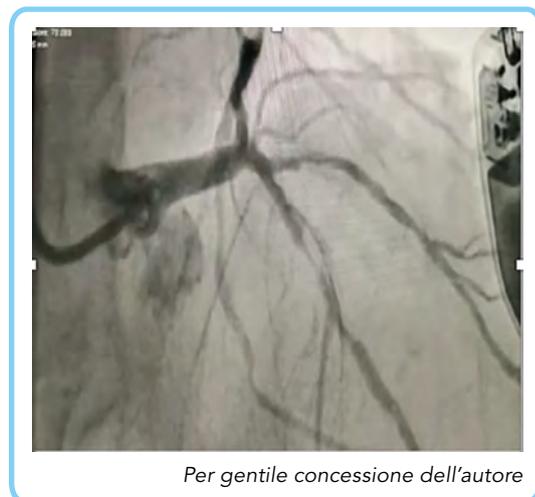


Figura 2

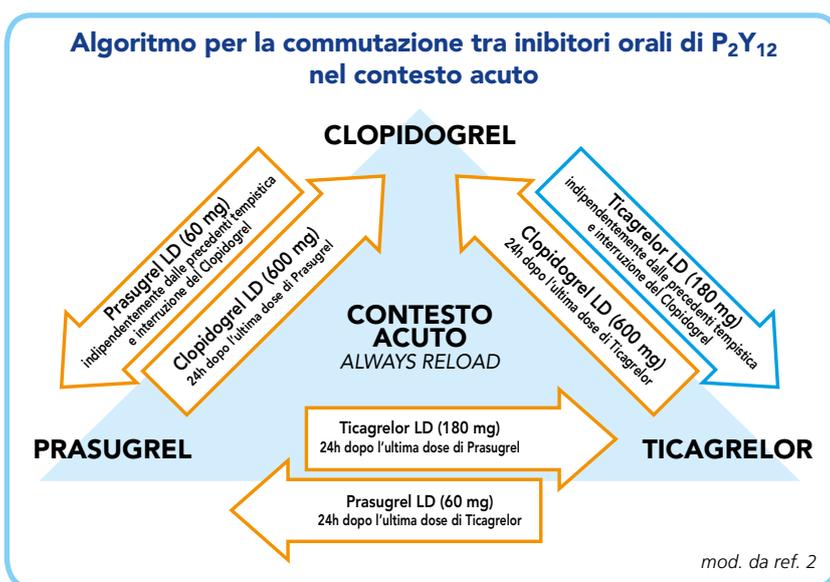


Figura 3

zione alla terapia anticoagulante, per cui viene effettuato uno switch alla monoterapia con un inibitore di P₂Y₁₂ (2) (Figura 3).

Durante la degenza, il paziente ha episodi ripetuti di crisi ipertensive; viene aggiunto in terapia un calcio-antagonista diidropiridinico e i valori pressori si normalizzano. Agli esami ematochimici evidenza di colesterolemia LDL di 71 mg/dL, in terapia domiciliare con una statina ad alta efficacia. Viene perciò aggiunto in terapia ezetimibe 10 mg e viene aumentato il dosaggio della statina (3).

Secondo accesso al pronto soccorso

Il paziente viene dimesso al domicilio, ma dopo **2 set-**

timane accede nuovamente in pronto soccorso per insorgenza di dispnea. Il paziente presenta valori pressori molto elevati (PA 200/100 mmHg) e viene diagnosticato un edema polmonare acuto, probabilmente dovuto alla **crisi ipertensiva e alla bassa frazione di eiezione**. Il paziente viene trattato in urgenza e stabilizzato; il paziente riferisce di **non aver assunto regolarmente la terapia antipertensiva**, saltando l'assunzione di uno dei 2 farmaci antipertensivi e di non assumere regolarmente la terapia ipolipemizzante e antiaggregante. Al controllo degli esami ematochimici la colesterolemia LDL è di 67 mg/dL, non ancora a target.

Secondo trattamento

Data la **scarsa aderenza terapeutica** e la **scarsa compliance** del paziente si decide in dimissione di modificare la terapia, preferendo una **terapia antipertensiva di combinazione, con una associazione pre-costituita ACE-inibitore/calcio-antagonista/diuretico similtiazidico** al mattino, una terapia ipolipemizzante di combinazione pre-costituita statina ad alta efficacia/ezetimibe e una terapia antiaggregante di combinazione pre-costituita acido acetil-salicylico/inibitore di P₂Y₁₂, dopo aver stabilizzato il paziente con i monocomponenti (3,4) (Figura 4).

Visita di follow-up

Al controllo a **4 settimane** il paziente si presenta in ambulatorio portando in visione esami ematochimici di routine che testimoniano il raggiungimento del target terapeutico (LDL-C con 53 mg/dL) ed esibisce il diario pressorio

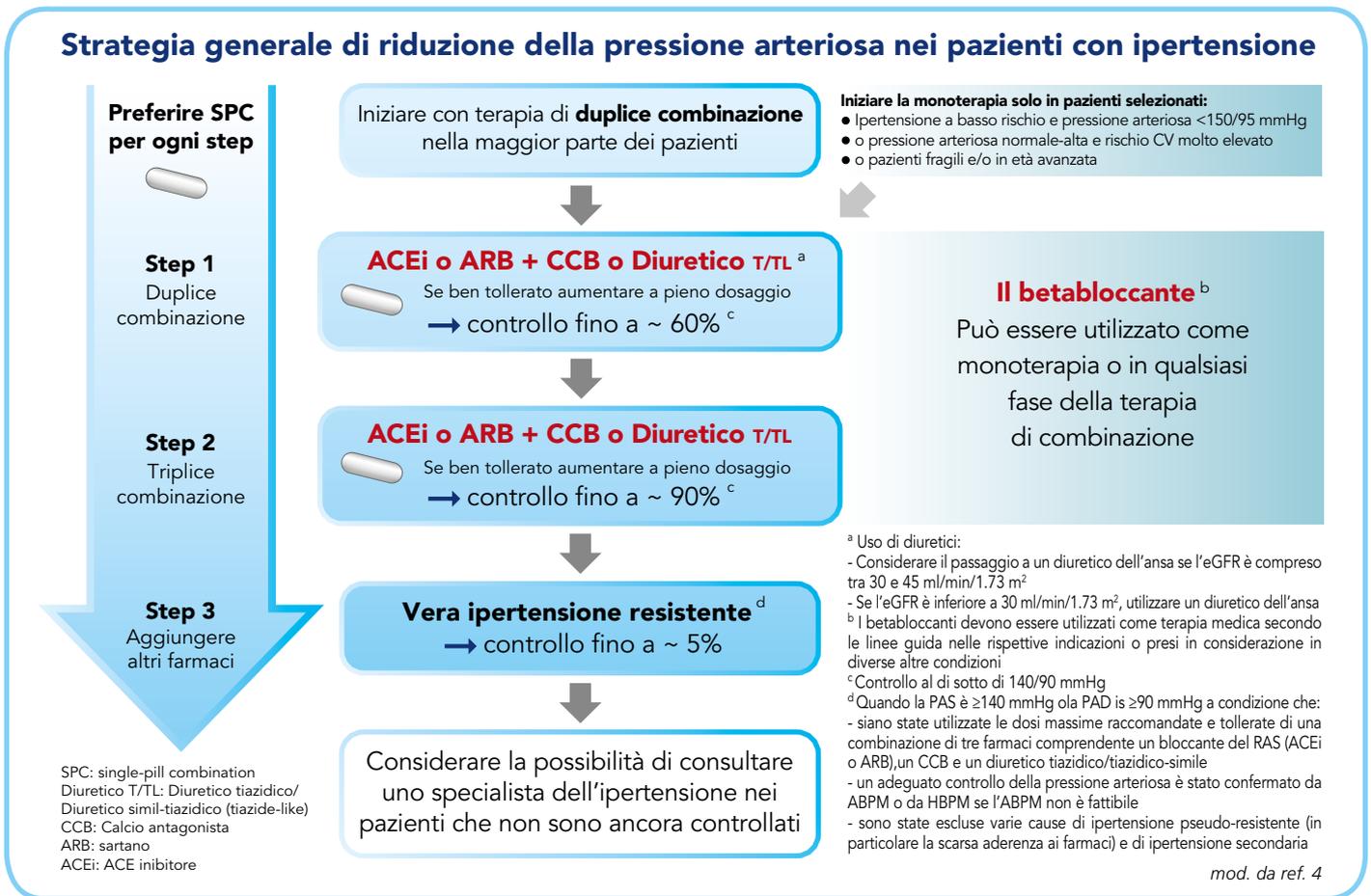


Figura 4

e monitoraggio pressorio delle 24 ore che evidenziano **valori pressori ben controllati**.

Considerazioni conclusive

Il paziente complesso e politrattato è più incline ad avere una scarsa aderenza terapeutica, la quale può risultare in un aumentato rischio di eventi. La scarsa aderenza ai farmaci è associata a conseguenze negative sulla prognosi dei pazienti e ne deriva uno scarso controllo dei fattori di rischio (come il controllo adeguato e costante di elevati valori pressori e del colesterolo).

Nella pratica clinica moderna, un **miglioramento dell'aderenza al trattamento** da parte del paziente porta a:

- Maggiore probabilità di successo del trattamento
- Minori procedure diagnostiche
- Minori ospedalizzazioni
- Minor rischio di mortalità
- Riduzione dei costi

La sottovalutazione clinica di una scarsa aderenza ed il suo mancato riconoscimento, possono tradursi in un'i-

nutile intensificazione del trattamento, con la potenziale comparsa di effetti avversi e l'innescare di un "circolo vizioso" che di fatto può esacerbare la mancata aderenza. Nel caso specifico del paziente in esame, nel breve termine, la terapia di combinazione antipertensiva ha permesso di raggiungere i target terapeutici; allo stesso modo la terapia ipolipemizzante ha permesso di raggiungere i target di LDL-C. Sebbene la terapia antiaggregante non possa essere monitorata con esami di laboratorio di primo livello, il paziente e i familiari hanno riferito che la terapia viene assunta in corrispondenza dei pasti.

Bibliografia

1. Ibanez B, James S, Agewall S, et al, ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 39, Issue 2, 07

- January 2018, Pages 119–177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Valgimigli M, Bueno H, Byrne R A, et al. ESC Scientific Document Group, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), ESC National Cardiac Societies, 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 3, 14 January 2018, Pages 213–260, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
 3. Mach F, Baigent C, Catapano A, et al., ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 1, 1 January 2020, Pages 111-188, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A; 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. Epub ahead of print. PMID: 37345492

Expert opinions: riabilitazione e fase di transizione post-acuto

Marco Ambrosetti

Direttore Struttura Complessa Riabilitazione Cardiologica, Ospedale Maggiore di Crema

Il caso che segue rappresenta un'esemplificazione gestionale di una tipologia di pazienti con cui il clinico si confronta quotidianamente nell'esercizio della sua professione, evidenziando le sfide mediche e le decisioni terapeutiche prese per affrontare il caso specifico di un paziente con sindrome coronarica acuta. Viene enfatizzata quindi l'importanza della gestione e della riabilitazione nel recupero di tali pazienti.

1-RM: Carico massimale; 6MWT: Test del cammino dei 6 minuti; ACE-I: Inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina; ASCOT: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial; BMI: Indice massa corporea; CAD: Malattia coronarica; CPK: Creatinfosfochinasi; CV: Cardiovascolare; DES: Stent coronarico a rilascio di farmaco; ECG: Elettrocardiogramma; eGFR: Velocità di Filtrazione Glomerulare stimata; EUROASPIRE: European Action on Secondary and Primary Prevention by Intervention to Reduce Events; FEVS: Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra; FITT: Frequenza, Intensità, Tipo e Tempo; HbA1c: Emoglobina Glicata; HDL: Lipoproteine ad alta densità; HSTnI: Troponina I ad alta sensibilità; IVA: Interventricolare anteriore; LDH: Lattato Deidrogenasi; LDL-C: Colesterolo contenuto nelle Lipoproteine a bassa densità; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease; NSTEMI: Infarto miocardico acuto senza soprassollamento del tratto ST; PA: Pressione Arteriosa; RER: Rapporto di scambio respiratorio; TSH: Ormone tireostimolante; UCC: Unità cardio-coronarica; VO2picco: Consumo massimo di ossigeno; VE/VCO2: Equivalente respiratorio per la CO2.

Caso Clinico

Il signor Franco, di 69 anni, pensionato (in precedenza geometra), vedovo, autonomo nelle attività della vita quotidiana, vive da solo in un appartamento di proprietà al pian terreno in un piccolo paese della pianura lombarda. La figlia, che funge da caregiver, è domiciliata nelle vicinanze. Il signor Franco ha un carattere gioviale, segue sostanzialmente una dieta mediterranea ed ha l'abitudine da anni di effettuare una volta la settimana un'escursione in bicicletta, tempo permettendo, ad andatura turistica, su una distanza non superiore ai 30 Km.

Il paziente ha familiarità per cardiopatia ischemica (padre con infarto del miocardio all'età di 48 anni), ma non ha mai fumato ed è normopeso (BMI 22), con una circonferenza vita nei limiti (98 cm); il paziente è tuttavia **iperteso da circa 10 anni** ed in trattamento con calcio-antagonista diidropidri-

nico (PA sistolica 140-150 mmHg e diastolica mai superiore a 90 mmHg). Non sono presenti altre patologie di rilievo in anamnesi, ad eccezione di una nota diverticolosi del colon per cui integra la dieta con fibre. Non sono disponibili precedenti valutazioni del quadro lipidico, tuttavia viene riferito verbalmente un "colesterolo lievemente alto senza bisogno di terapie". Non sono documentate allergie.

Esame obiettivo

In corso di pandemia da COVID-19, viene ricoverato per la prima volta in un centro cardiologico Hub per sindrome coronarica acuta, con presentazione autonoma in PS per dolore toracico in assenza di segni di insufficienza ventricolare sinistra. Al tracciato ECG vi è assenza di alterazioni di rilievo, la prima determinazione della troponina I ad alta sensibilità (HSTnI) è pari a 5.413 ng/L e all'e-

co-flash vi è assenza di riduzione della funzione contrattile ventricolare sinistra. Il paziente viene quindi trasferito in UCC in terapia antischemica, con coronarografia calendarizzata a distanza di 24 ore, in condizioni di progressiva asintomaticità e compenso emodinamico.

All'esame angiografico si riscontra malattia coronarica subocclusiva di IVA prossimale e ramo intermedio (con assenza di ulteriori lesioni coronariche), trattata nella stessa seduta con stenting diretto (DES) su IVA e angioplastica e DES su ramo intermedio, con un ottimo risultato angiografico finale.

Nella stessa notte, post-procedura, insorge tachicardia ventricolare sostenuta non responsiva a bolo di lidocaina, per cui viene effettuata cardioversione elettrica efficace con singolo shock di 200 J. Viene quindi avviata la profilassi antiaritmica con amiodarone, senza più evidenza di aritmie. Al controllo ecocardiografico, si riscontra una lieve dilatazione ventricolare sinistra, FEVS 39%, ipocinesia anteriore e settole medio-apicale. Durante la degenza (11 giorni complessivi), il rilievo di picco HSTnI 250.613 ng/L, LDL-C 160 mg/dL e valori di PA ai limiti inferiori non hanno consentito l'avvio di terapia con modulatore del sistema renina-angiotensina. È stato inoltre effettuato un doppio tampone molecolare per SARS-CoV-2 che è risultato negativo.

La terapia

La terapia alla dimissione è interamente per via orale (os) con doppia antiaggregazione piastrinica, beta-bloccante, ACE-inibitore a basso dosaggio, antiaritmico di classe III, terapia statinica ad alta intensità (1) e inibitore della pompa protonica.

Il sig. Franco viene quindi trasferito direttamente dalla cardiologia per acuti all'unità di cardiologia riabilitativa, per programma riabilitativo degenziale in esiti di NSTEMI con rivascularizzazione coronarica completa, lieve disfunzione ventricolare sinistra residua e rischio aritmico moderato.

Durante la degenza riabilitativa, il paziente mostra condizioni cliniche stabili, in assenza di episodi di scompenso cardiocircolatorio e recidive ischemiche coronariche. Al prolungato monitoraggio telemetrico vi è assenza di ulteriori aritmie ventricolari, con ritmo sinusale stabile. Al controllo ecocardiografico pre-dimissione si documentano: un volume ventricolare sinistro ai limiti superiori, una lieve ipertrofia del setto, una lieve disfunzione ventricolare sinistra (FEVS 45%) per acinesia apicale antero-laterale e ipocinesia apicale, normali pressioni di riempimento diastolico, atrio sinistro di normali dimensioni, assenza di valvulopatie, sezioni destre nella norma, assenza di ipertensione polmonare e di versamento pericardico.

A seguito della progressiva ripresa clinica e del recupero di valori pressori più adeguati viene proseguita la terapia con ACE-I a bassa dose. Il controllo del pannello lipidico nella fase terminale del programma riabili-

tativo evidenzia un colesterolo LDL pari a 69 mg/dL, in assenza di movimento contestuale di transaminasi, CPK e LDH. Tra i rimanenti esami ematochimici eseguiti si segnala: Hb 15,2 g/dL, creatinina 1,14 mg/dL (eGFR sec. MDRD 65 ml/min/1,73 mq) e TSH 0,76 mcU/ml.

Durante la permanenza in degenza ordinaria, il paziente ha effettuato una valutazione e intervento strutturato da parte di psicologo e dietista, sostanzialmente di tipo minore (counselling generico), in assenza di problematiche psicosociali/cognitive maggiori, malnutrizione ed errate abitudini alimentari. La **percezione soggettiva dello stato di salute**, effettuata mediante scala EuroQoL, mostrava un punteggio soddisfacente all'inizio e al termine del programma. La valutazione della capacità funzionale globale è stata effettuata all'inizio e al termine del programma, mediante test del cammino dei 6 minuti (6MWT), con distanza percorsa pari all'81% (480 m) e al 92% (545 metri) del teorico, rispettivamente. Il programma di training fisico impostato in questa fase contemplava unicamente un esercizio di *endurance* aerobico continuo, con due sessioni quotidiane di 30 minuti (precedute da 5 min di riscaldamento e terminate da 5 minuti di *cool-down*) su cyclette, con intensità di sforzo dapprima lieve e successivamente moderata, valutata e prescritta mediante scala soggettiva di percezione della fatica (punteggio max 3 della scala di Borg CR10).

Alla dimissione (con doppio tampone per SARS-CoV-2 negativo e prescrizione di un periodo di isolamento fiduciario per avvenuto contatto intraospedaliero di casi COVID-19) viene proseguita la seguente terapia: doppia antiaggregazione piastrinica, beta-bloccante, ACE-inibitore a basso dosaggio, antiaritmico di classe III, terapia statinica ad alta intensità ed inibitore della pompa protonica.

Riabilitazione

Dopo una finestra domiciliare di 3 settimane, il paziente viene sottoposto ad un programma di riabilitazione ambulatoriale a bassa intensità, comprendente 2 accessi settimanali per 4 settimane. **All'inizio del programma** viene eseguito un test cardiopolmonare, di cui si riportano i seguenti parametri di maggiore rilevanza ai fini del percorso riabilitativo (test comunque negativo per ischemia miocardica inducibile): RER 0,98, VO₂picco 19,9 ml/Kg/min, soglia anaerobica raggiunta al 35% di VO₂picco e VE/VCO₂ 29. Il test evidenzia un normale comportamento della cinetica di incremento del polso di ossigeno, durante sforzo incrementale e iniziale risposta ipertensiva; viene inoltre consentita la rilevazione della prima e della seconda soglia, con identificazione dei valori puntuali di VO₂ e frequenza cardiaca. Il paziente viene quindi avviato a un programma di *endurance continuous*, training con intensità di sforzo modulata da range di frequenza cardiaca tra la prima e la seconda soglia, accoppiato a un circuito di training di forza per arti superiori e inferiori, 2

volte la settimana, con intensità max pari a 60% di 1-RM. Viene prescritta la prosecuzione di tale training anche al termine del percorso riabilitativo ambulatoriale, con programma di ripetizione del test cardiopolmonare a tre mesi. **Durante il percorso riabilitativo ambulatoriale, viene proseguita la doppia antiaggregazione piastrinica (timing di rivalutazione a 1 anno per decisione a sospendere l'antiaggregante o proseguirlo a dosaggio ridotto), vengono titolati ulteriormente beta-bloccante e ACE-inibitore, con passaggio a combinazione fissa, viene sospeso l'antiaritmico di classe III e viene modificata la terapia ipolipemizzante con passaggio ad associazione statina ad alta intensità/ezetimibe (1,2,3).** L'introduzione di ezetimibe nella terapia ipolipemizzante è stata dettata dal rilevamento di valori LDL > al target di 55 mg/dL al controllo a 4 settimane.

La **terapia finale alla cessazione della supervisione da parte della struttura di cardiologia riabilitativa** è la seguente: **doppia antiaggregazione piastrinica, associazioni precostituite beta-bloccante/ACE-inibitore e statina ad alta intensità/ezetimibe, inibitore della pompa protonica.** I valori pressori e lipidici all'ultima rilevazione erano: PA 130/80 mmHg, LDL-C 55 mg/dL.

Questo è un caso sicuramente non *challenging* o *unusual*, nella sua presentazione ed evoluzione - probabilmente familiare a molti cardiologi dell'acuto, cardiologi riabilitatori e medici di medicina generale - che non sembra porre particolari difficoltà interpretative e gestionali. Eppure, accanto ad alcune certezze granitiche nelle scelte operative (ad esempio la strategia di rivascolarizzazione) è possibile trovare più di un'area grigia per quanto riguarda il rimando alle maggiori raccomandazioni e linee guida, per lo più colmate da buone prassi, come anche la necessità di una più approfondita stratificazione di rischio prima e dopo l'evento.

Il paziente è una persona sicuramente non fragile, senza particolari problematiche psicosociali, con un peso di comorbilità molto basso, un caregiver presente, limitata disabilità e uno stile di vita che diremmo soddisfacente: un'analisi di contesto, che dovrebbe sempre fare parte di una strategia di prevenzione cardiovascolare, in questo caso restituisce uno scenario a bassa complessità. Probabilmente non si tratta di un assiduo frequentatore dello studio del medico di medicina generale, con accessi per lo più limitati al rinnovo prescrittivo dell'antipertensivo, che lo accompagna da anni, e che giudica sostanzialmente efficace; non è particolarmente sensibilizzato sul tema dell'ipercolesterolemia ed è fermo a un vecchio dato lievemente elevato che non giudica meritevole di controllo nel tempo. Potendolo fotografare in un momento antecedente all'evento indice, **l'impressione di un soggetto a basso rischio cardiovascolare potrebbe risultare ingannevole, dal momento che i valori di pressione sistolica non sono nella norma ed è presente una significativa**

familiarità per coronaropatia. Sebbene non siano disponibili i valori storici di colesterolemia totale e HDL, effettuando delle stime basate sui valori di colesterolo totale e HDL riscontrati durante l'evento infartuale, il calcolo del punteggio CUORE (4) evidenzia un rischio di eventi fatali e non fatali a 10 anni non indifferente. Una valutazione maggiormente individualizzata, eventualmente ricorrendo a ulteriori variabili predittive, in aggiunta alle canoniche carte del rischio (5), avrebbe forse potuto comportare una precedente strategia di prevenzione più aggressiva.

Il **primo evento cardiovascolare maggiore** coglie questa persona probabilmente di sorpresa e in un **contesto difficile, quale la pandemia da COVID-19.** Fortunatamente, ciò non si traduce in un incremento del ritardo evitabile e il paziente giova dell'efficace mantenimento di una rete per le patologie tempo-dipendenti (anche se in questo caso si tratta di uno NSTEMI). Il paziente beneficia quindi di una diagnosi rapida e di una rivascolarizzazione coronarica completa, oltretutto con una degenza di fase acuta più lunga della media nazionale, probabilmente non tanto per la precoce problematica aritmica, quanto per le tempistiche connesse con l'esigenza di dimettere un paziente sicuramente COVID-free, con tamponi rinofaringei seriali negativi.

Sulla base dei dati epidemiologici, il documento di consenso a firma dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), della Società Italiana di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva (GICR-IACPR) e della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE), afferma che i fondamenti della stratificazione prognostica, dopo una sindrome coronarica acuta, siano rappresentati in primo luogo dall'identificazione della disfunzione ventricolare sinistra, dello scompenso cardiaco e dei suoi predittori e, in secondo luogo, dalla valutazione del rischio di recidive ischemiche, altrimenti detto rischio trombotico (2). Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra, i pazienti con FE <40% ed i pazienti con FE tra 40% e 45%, ma con associato un predittore di rimodellamento (uno tra insufficienza mitralica >1, riempimento diastolico restrittivo, alto score di asinergia e ventricolo non dilatato), rappresentano un sottogruppo a rischio elevato (2). Mentre i pazienti con SCA a rischio trombotico elevato sono caratterizzati da indicatori quali l'elevato rischio cardiovascolare residuo, il diabete mellito, l'insufficienza renale, l'arteriopatia periferica, una storia di angina o di pregresso IMA, la presenza di malattia multivasale, specie se sottoposta a rivascolarizzazione incompleta, o la mancata rivascolarizzazione/riperfusion, al di là dell'età avanzata, che è una caratteristica di alto rischio associata ed inclusa nelle suddette comorbilità. Tutte queste variabili devono essere registrate in una *check-list* pre-dimissione e tenute in considerazione, soprattutto se associate, per definire correttamente il rischio trombotico nella lettera di dimissione ed avviare i pazienti verso un percorso di

prevenzione secondaria intensiva, ovviamente in rapporto con le potenzialità del contesto organizzativo locale (2). Nel caso in questione sembrerebbe evidenziarsi una predominanza del rischio di scompenso, rispetto a quello trombotico, confermando così l'indicazione di classe I all'invio in una struttura riabilitativa degenziale, al fine di ridurre il rischio di rimodellamento sfavorevole, attraverso un'adeguata titolazione terapeutica e un programma

di training fisico mirato (ovviamente comprensivo di una rivalutazione del rischio aritmico, alla luce degli eventi ventricolari, quantunque precoci post-rivascolarizzazione e non ulteriormente recidivati).

Il passaggio in **cardiologia riabilitativa** dopo sindrome coronarica acuta comporta infatti una riduzione di mortalità e tale beneficio aggiuntivo è presente anche nella

moderna era delle terapie e strategie interventistiche (6). Per raggiungere tale risultato è comunque fondamentale che l'intervento di cardiologia riabilitativa sia comprensivo di tutti i suoi *core component* fondamentali (7), riassunti in Tabella 1. Questo aspetto costituisce probabilmente una delle principali aree grigie nell'implementazione di adeguati percorsi di prevenzione post sindrome coronarica acuta: accanto infatti a un innegabile problema di *mismatch* tra domanda potenziale e offerta reale (generalmente sottorappresentata) di cardiologia riabilitativa, esiste anche una questione di effettiva erogazione di un intervento omnicomprensivo e integrato, basato su precisi indicatori di esito e standard di qualità, che sappia rispondere alle reali esigenze della moderna epidemiologia del cardiopatico, soprattutto se anziano e fragile (8). L'identificazione dei target personali, dopo sindrome coronarica acuta, raramente enunciati nelle lettere di dimissione standard di una media cardiologica per acuti, può realizzarsi con maggiore probabilità nel momento riabilitativo: per quanto riguarda il caso in questione, il target pressorio e lipidico - estrapolato dalle più recenti linee guida (1,3) - è riassunto in Tabella 2 e 3. Aver posto l'obiettivo di raggiungere una PA <130/80 mmHg e un livello di colesterolo LDL <55 mg/dL è sicuramente ambizioso, non tanto per la distanza dal target (ad esempio per la colesterolemia necessitante una riduzione di circa il 60%, importante, ma sicuramente possibile con la moderna dotazione farmacologica), quanto per l'effettivo tasso di successo nella *real life*. I dati provenienti dalle survey europee EUROASPIRE sono chiari a tal proposito: negli studi che hanno valutato il profilo di rischio e l'effettivo raggiungimento dei target di prevenzione a distanza da una sindrome coronarica acuta (tra 6 mesi e 3 anni), oltre la metà dei pazienti non presentano livelli di PA e colesterolo in linea con le raccomandazioni e l'ultima fotografia del biennio 2016-2017, fornita da EUROASPIRE V (9), presenta addi-

Core components e interventi di classe I in Cardiologia Riabilitativa e Preventiva dopo sindrome coronarica acuta

Core component	Intervento
Valutazione e stabilizzazione clinico-funzionale	<ul style="list-style-type: none"> • Screening per sintomi, fattori di rischio cardiovascolari, comorbidità e disabilità • Valutazione aderenza a farmaci e stile di vita • ECG, imaging cardiaco, biochimica • Valutazione fragilità • Valutazione capacità funzionale globale (test cardiopolmonare come gold standard)
Counselling attività fisica	<ul style="list-style-type: none"> • Valutazione anamnestica dell'abituale "training volume", contrasto sedentarietà, riduzione barriere ad attività fisica
Training fisico strutturato	<ul style="list-style-type: none"> • Prescrizione secondo modello FITT (frequenza, intensità, tempo, tipo) • Endurance continuous training supervisionato • Training di forza complementare all'endurance
Counselling e intervento dietetico/nutrizionale	<ul style="list-style-type: none"> • Gestione obesità, malnutrizione • Educazione alle scelte alimentari
Controllo del peso	Distanza dal target di prevenzione cardiovascolare (espresso come body mass index o circonferenza vita) e intervento specifico
Controllo lipidico	Target lipidico personalizzato secondo linee guida
Controllo della pressione arteriosa	Target pressorio personalizzato secondo linee guida
Abolizione del fumo	Supporto psicologico e/o intervento farmacologico
Supporto psicosociale	<ul style="list-style-type: none"> • Gestione ansia, stress, depressione • Problematiche sessuali • Reinserimento socio-lavorativo

Tabella riassuntiva da tabella 1 (7)

Tabella 1

Target pressorio di prevenzione cardiovascolare identificato nel caso in questione, con relativa descrizione e forza della raccomandazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con CAD che assumono farmaci per abbassare la pressione arteriosa (PA), si raccomanda:		
• Mirare a una pressione sistolica (PAS) ≤ 130 mmHg, se tollerata, ma non <120 mmHg	I	A
• Nei pazienti anziani (età ≥ 65 anni), mirare a un intervallo di PAS tra 130 e 140 mmHg	I	A
• Mirare a una pressione diastolica (PAD) < 80 mmHg, ma non < 70 mmHg	I	C

PA = pressione arteriosa; CAD = malattia coronarica; CCB = calcio-antagonista; PAD = pressione arteriosa diastolica; RAS = sistema renina-angiotensina; PAS = pressione arteriosa sistolica

^a Classe di raccomandazione

^b Livello di evidenza

Rielaborazione grafica Tabella (3)

Tabella 2

Target lipidico di prevenzione cardiovascolare identificato nel caso in questione, con relativa descrizione e forza della raccomandazione

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
In tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) senza controindicazioni o una storia definita di intolleranza, si raccomanda di iniziare o continuare la terapia con statine ad alti dosaggi il prima possibile, indipendentemente dai valori iniziali di LDL-C.	I	A
I livelli lipidici dovrebbero essere rivalutati tra 4 e 6 settimane dopo l'ACS per determinare se si è ottenuta una riduzione ≥ 50% rispetto ai valori iniziali e se è stato raggiunto l'obiettivo di LDL-C < 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL). A questo stadio è necessario valutare gli aspetti di sicurezza e adeguare le dosi del trattamento con statine.	IIa	C
Se l'obiettivo di LDL-C non viene raggiunto dopo 4-6 settimane con la dose massima tollerata di statina, si raccomanda l'associazione con ezetimibe.	I	B
Se l'obiettivo di LDL-C non viene raggiunto dopo 4-6 settimane nonostante la terapia massima tollerata con statina ed ezetimibe, si raccomanda l'aggiunta di un inibitore di PCSK9.	I	B
Nei pazienti con intolleranza confermata alle statine o in pazienti in cui le statine sono controindicate, si dovrebbe prendere in considerazione l'uso di ezetimibe.	IIa	C
Per i pazienti che presentano un ACS e i cui livelli di LDL-C non sono a target, nonostante la dose massima tollerata di statina ed ezetimibe, si dovrebbe prendere in considerazione l'aggiunta di un inibitore di PCSK9 precocemente dopo l'evento (durante il ricovero per l'evento ACS, se possibile).	IIa	C

ACS = sindrome coronarica acuta; LDL-C = colesterolo associato a lipoproteine a bassa densità; PCSK9 = proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9.

^a Classe di raccomandazione.

^b Livello di evidenza

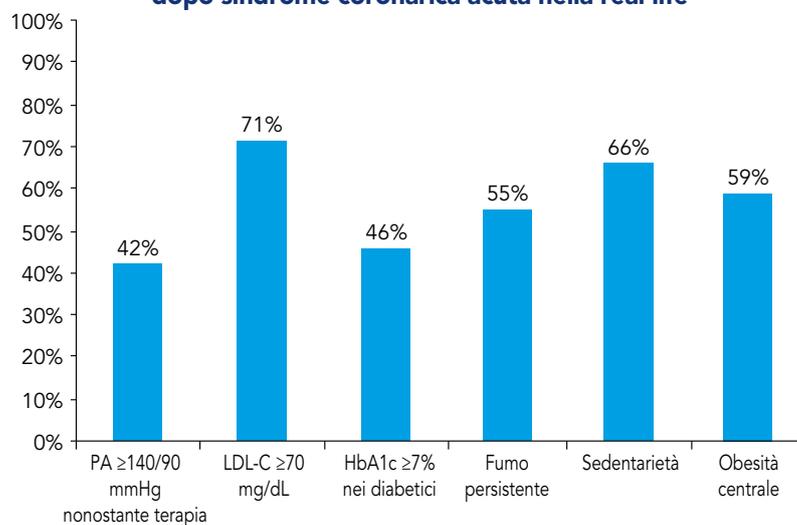
Rielaborazione grafica Tabella (3)

Tabella 3

rittura delle recessioni rispetto alle edizioni precedenti. Accanto ai **target metabolici** anche gli interventi relativi allo **stile di vita** (Figura 1) risultano particolarmente insoddisfacenti, con livelli di obesità centrale, sedentarietà e persistenza di abitudine tabagica anch'essi superiori al 50%. Per quanto concerne pressione e colesterolo, l'effettivo raggiungimento del target è avvenuto nel caso in questione durante il percorso riabilitativo ambulatoriale, nel quale è stato **possibile titolare simultaneamente beta-bloccante e ACE-inibitore** (anche in relazione alla presenza di disfunzione ventricolare sinistra), utilizzando infine una combinazione fissa. Ciò ha permesso di promuovere una maggiore aderenza alla terapia stessa anche riuscendo a eliminare l'esigenza di altri farmaci, come ad esempio l'amiodarone, per raggiunta stabilizzazione del ritmo. Il valore di colesterolo LDL (69 mg/dL all'ingresso in riabilitazione), seppure accettabili per **linee guida** più datate, non apparivano più in linea con le attuali raccomandazioni (1) e hanno meritato uno sforzo ulteriore di titolazione terapeutica con aggiunta di ezetimibe. Effettuare un intervento consapevolmente contestuale su pressione arteriosa e colesterolo, appare probabilmente la strategia più utile per ridurre il rischio cardiovascolare globale, dopo sindrome coronarica acuta, con un effetto più che semplicemente addizionale. Sebbene esistano linee guida Europee sulla prevenzione cardiovascolare e sulla gestione congiunta dei diversi fattori di rischio cardiovascolari (10), manca una visione integrata specifica per la sindrome coronarica acuta. Questa attuale mancanza richiede di considerare separatamente le *flow-chart* operative per i due interventi, tuttavia studi comprendenti associazioni di antipertensivi e ipolipemizzanti - uno su tutti, il ramo *lipid lowering* del trial ASCOT (11) - impongono già al clinico **un'attenzione particolare per l'utilizzo di tali combinazioni anche in associazione fissa**.

Infine, un particolare commento lo merita l'aspetto del **training fisico**, indispensabile intervento complementare a quello farmacologico (insieme alla modifica del *lifestyle*) per realizzare un'efficace prevenzione cardiovascolare. La modalità di valutazione della capacità funzionale (mediante test cardiopolmonare, ritenuto *gold standard*) e la prescrizione del programma di training (combinazione di *endurance* e forza) nel caso in questione sono sicuramente in linea con le ultime raccomandazioni (7). Il test cardiopolmonare, in particolare, seppure submassimale, ha permesso di escludere la presenza di significative limitazioni cardiogene e ventilatorie all'esercizio (estrapolate dai valori riferiti di VO₂picco e VE/VCO), identificando la necessità di un ricondiziona-

Controllo dei fattori di rischio dopo sindrome coronarica acuta nella real life



PA: pressione arteriosa; **LDL-C:** low density lipoprotein-cholesterol; **HbA1c:** emoglobina glicata; **Sedentarietà:** livello di attività fisica inferiore a 30 minuti 5 volte la settimana; **Obesità centrale:** circonferenza vita ≥102 cm nei maschi e ≥88 cm nelle femmine

mod. da ref. 9

Figura 1

mento globale all'esercizio, confermata da un precoce raggiungimento della soglia anaerobica. L'identificazione di un allenamento aerobico con range di frequenza cardiaca tra prima e seconda soglia e di un allenamento alla forza con intensità espressa in percentuale del massimo carico sollevabile (1-RM), costituiscono modalità pregiate di training dopo sindrome coronarica acuta, ma c'è da chiedersi quanti pazienti riescono ad accedere a tale intervento e come può questo tradursi in un effettivo programma nel lungo periodo. Il caso in questione, infatti, sarebbe da identificare come "ad elevato rischio di eventi correlati all'esercizio fisico", secondo le recenti linee guida ESC, in tema di esercizio nel paziente cardiovascolare (12), per almeno tre dei parametri riportati in Tabella 4. Ciononostante, proprio nel primo anno dopo l'evento coronarico acuto, questo paziente con disfunzione ventricolare sinistra e una storia di aritmie ventricolari post-infartuali, necessiterebbe di un programma strutturato di mantenimento di attività fisica da proseguire dopo la fase riabilitativa, in linea con le proprie preferenze (un ciclista amatoriale), potenzialmente gestibile e supervisionabile anche da parte del medico di medicina generale. Le linee guida, anche su questo tema, come nel caso della gestione integrata di pressione arteriosa e colesterolemia, dovrebbero contemplare un approccio omnicomprensivo agli interventi farmacologici e non farmacologici, elaborando raccomandazioni differenziate anche per i più comuni setting assistenziali.

Criteria identificativi del paziente coronaropatico ad elevato rischio di eventi correlati all'esercizio fisico

Presenza di coronaropatia critica allo studio angiografico (stenosi >70% di un ramo coronario principale o >50% del tronco comune) o allo studio funzionale (fractional flow reserve <0,8 e/o instant flow reserve <0,9)

FEVS ≤50% e alterazioni di cinetica regionale

Presenza di ischemia miocardica inducibile a test da sforzo massimale

Presenza di tachicardia ventricolare non sostenuta (o extrasistole ventricolari polimorfiche o molto frequenti) a riposo e durante stress massimale

Recente (<1 anno) sindrome coronarica acuta o rivascolarizzazione coronarica (percutanea o chirurgica)

FEVS: Frazione di Eiezione Ventricolare Sinistra

Rielaborazione grafica dei dati in tabella (12)

Tabella 4

Considerazioni conclusive

La riabilitazione e la fase di transizione post-acuto costituiscono momenti importanti della prevenzione cardiovascolare dopo la sindrome coronarica acuta, non essendo la reperfusion coronarica l'unico gesto impattante sulla prognosi a lunga distanza. Gli **interventi di prevenzione**, anche nel caso del paziente più stabile e nel contesto più favorevole, come la situazione presentata, necessitano tuttora di uno sforzo di armonizzazione e progressiva intensificazione, con una costante tensione ai target terapeutici e una maggiore considerazione anche degli interventi non farmacologici.

Bibliografia

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020 Jan 1;41(1):111-188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE: L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific

Document Group . 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339

4. <http://www.cuore.iss.it/valutazione/calc-rischio>
5. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Jan;27(2):181-205. doi: 10.1177/2047487319893035. Epub 2019 Dec 12.
6. Salzwedel A, Jensen K, Rauch B, et al. Effectiveness of comprehensive cardiac rehabilitation in coronary artery disease patients treated according to contemporary evidence based medicine: Update of the Cardiac Rehabilitation Outcome Study (CROS-II). *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Nov;27(16):1756-1774. doi: 10.1177/2047487320905719. Epub 2020 Feb 23.
7. Ambrosetti M, Abreu A, Corrà U, et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Mar 30;2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379
8. Pedretti RFE, Fattiroli F, Griffo R, et al. Cardiac Prevention and Rehabilitation "3.0": From acute to chronic phase. Position Paper of the Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (GICR-IACPR). *Monaldi Arch Chest Dis.* 2018 Oct 26;88(3):1004. doi: 10.4081/monaldi.2018.1004
9. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2019 May;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350. Epub 2019 Feb 10.
10. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al.; ESC National Cardiac Societies; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021 Sep 7;42(34):3227-3337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022 Nov 7;43(42):4468
11. Gupta A, Mackay J, Whitehouse A, et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. *Lancet.* 2018 Sep 29;392(10153):1127-1137. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31776-8. Epub 2018 Aug 26.
12. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2021 Jan 1;42(1):17-96. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa605.

Il paziente geriatrico complesso: un caso clinico

Giovambattista Desideri

Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MeSVA,
Direttore Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale SS Filippo e Nicola, Avezzano

La gestione efficace delle condizioni croniche è importante per il paziente geriatrico, considerando le numerose complicanze che possono coesistere in questo gruppo di pazienti. È essenziale ottimizzare il controllo di tutti i fattori di rischio, al fine di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari fatali nei pazienti anziani. Inoltre, la semplificazione terapeutica e l'aderenza del paziente al trattamento sono cruciali per migliorare la qualità della vita e prevenire la progressione del deterioramento cognitivo nell'anziano. Il concetto di "massimizzazione della resa terapeutica" evidenzia l'importanza di utilizzare farmaci con una comprovata efficacia nella protezione cardiovascolare e di massimizzare la sinergia tra farmaci, quando possibile.

Introduzione

Nell'anziano si trovano spesso a coesistere diverse problematiche croniche, tra loro variamente embricate, a realizzare un mosaico clinico estremamente variabile, in ragione della diversa predominanza clinica che le varie comorbidità possono di volta in volta assumere (1). Peraltro, il **complesso network fisiopatologico che sottende la complessità clinica del paziente anziano**, impone al clinico di ponderare in modo scrupoloso le conseguenze che di volta in volta possono derivare dall'impostazione di una determinata strategia terapeutica.

Valga a titolo di esempio il fenomeno della "J curve" che descrive un possibile incremento di eventi cardiovascolari, in caso di riduzioni pressorie eccessive in pazienti con una riserva di flusso coronarico ridotta (2) o il rischio di demenza legato all'ipotensione (3).

Ovviamente ciò non deve portare ad una condotta immotivatamente rinunciataria, non di rado inquadrabile nell'ambito dell'inerzia terapeutica (4), ma indurre il clinico a ricercare sistematicamente la "massimizzazione della resa terapeutica" di ogni trattamento farmacologico, privilegiando l'uso di quelle molecole con **maggiore evidenza** di protezione cardiovascolare e sfruttando al massimo la sinergia protettiva che alcuni farmaci di comune utilizzo in prevenzione cardiovascolare hanno mostrato di poter garantire.

Il caso che segue rappresenta un'esemplificazione gestionale di una tipologia di pazienti con cui il clinico si confronta quotidianamente nell'esercizio della sua professione.

Caso clinico

Luisa ha 68 anni, è una pensionata e madre di 2 figli, considerata per lungo tempo come "semplicemente ipertesa". Luisa presenta dispnea per sforzi di moderata intensità (ad esempio 2 rampe di scale), aumento del peso corporeo (di circa 4 Kg nel corso degli ultimi mesi prima della visita) ed ipertensione da circa 20 anni; è stata una fumatrice per circa 30 anni (con una frequenza di 10 sigarette al giorno) che ha smesso di fumare da qualche anno. La signora Luisa ha una storia familiare di cardiopatia ischemica, con padre deceduto a 54 anni per infarto miocardico e un fratello con ipertensione arteriosa.

La signora Luisa non ha mai posto particolare attenzione al "problema dell'ipertensione" poiché riteneva che si trattasse della semplice conseguenza dello stress lavorativo.

Nel corso degli ultimi anni è stata trattata dal medico curante con un diuretico tiazidico, poi abbandonato, perché ne "limitava la possibilità di uscire al mattino" e recentemente sostituito con un ACE-inibitore.

La paziente è in terapia anche con farmaci antinfiamma-

tori non steroidei (FANS) per osteoartrosi, soprattutto a carico del rachide e delle articolazioni delle ginocchia, e con terapia ipouricemizzante, a seguito del riscontro di aumentati livelli circolanti di acido urico.

La paziente riferisce di avere sempre assunto in modo discontinuo la terapia antipertensiva e di averla sospesa recentemente a seguito del riscontro, a suo dire, di "valori pressori ormai normali".

La media dei valori registrati con misuratore automatico dalla paziente nel corso degli ultimi 4 mesi è pari a 154/88 mmHg.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo evidenzia una discreta eccedenza ponderale, con body mass index (BMI) di 29 kg/m² e circonferenza vita di 99 cm, presenza di epatomegalia (margine epatico arrotondato, debordante di due dita traverse dall'arcata costale), pressione arteriosa misurata da seduta pari a 158/92 mmHg (media di tre misurazioni), mentre a livello cardiaco si apprezza un rinforzo del secondo tono, presenza di soffio olosistolico di intensità 2/6 sul focolaio aortico; i polsi periferici sono presenti bilateralmente, isofimici e a livello della carotide destra si apprezza un soffio sistolico.

La valutazione multidimensionale geriatrica non evidenzia elementi di rilevanza, la paziente è completamente autonoma nelle attività del vivere quotidiano e non presenta segni di deficit cognitivo (punteggio al Mini Mental State Examination - MMSE corretto per età e scolarità pari a 30)

Esami di laboratorio nel mese precedente alla visita

Gli esami laboratoristici hanno evidenziato:

- 01: COLESTEROLO: HDL pari a 35 mg/dL; LDL pari a 116 mg/dL; totale pari a 185 mg/dL
- 02: TRIGLICERIDEMIA: 171 mg/dL
- 03: CREATININEMIA: 1.3 mg/dL
- 04: MICROALBUMINURIA: escrezione urinaria di albumina nelle 24 ore pari a 160 mg
- 05: GLICEMIA: 106 mg/dL
- 06: URICEMIA: 6.2 mg/dL

All'elettrocardiogramma (ECG) effettuato due mesi prima è stato evidenziato un ritmo sinusale, con una frequenza di 74 bpm e segni suggestivi di possibile ipertrofia ventricolare sinistra.

La **mancata percezione da parte dei pazienti dell'importanza della propria condizione clinica** è un aspetto di fondamentale rilevanza, soprattutto perché costituisce

una delle principali determinanti della **scarsa aderenza terapeutica** (4). Per quanto possa sembrare sorprendente, nella gestione delle problematiche croniche, dall'ipertensione alla dislipidemia, dal diabete mellito all'iperuricemia, di rado si percepisce il convincimento da parte del paziente che i relativi trattamenti possano essere sospesi nel momento in cui la problematica, per la quale sono stati prescritti, ha raggiunto un controllo adeguato. Invero, la scarsa persistenza in trattamento per i farmaci ipolipemizzanti ed antipertensivi è in parte riconducibile proprio a questo erroneo convincimento, che merita attenta riflessione.

La signora Luisa, infatti, non ha mai posto particolare attenzione al "problema ipertensione" di cui, evidentemente, non percepisce l'importanza clinica. Non sorprende, quindi, che la paziente abbia assunto la terapia in modo discontinuo e abbia sospeso il trattamento a seguito del riscontro di valori pressori normali. La paziente sta assumendo una terapia ipouricemizzante, ma la sua uricemia non raggiunge il target minimo di 6 mg/dL raccomandato dalle linee guida (5). È possibile che ci si trovi di fronte ad un quadro di "cascata prescrittiva" perché l'iperuricemia, che ha portato alla iniziale prescrizione di un farmaco ipouricemizzante, potrebbe essere stata indotta dalla terapia diuretica inizialmente assunta dalla paziente (6).

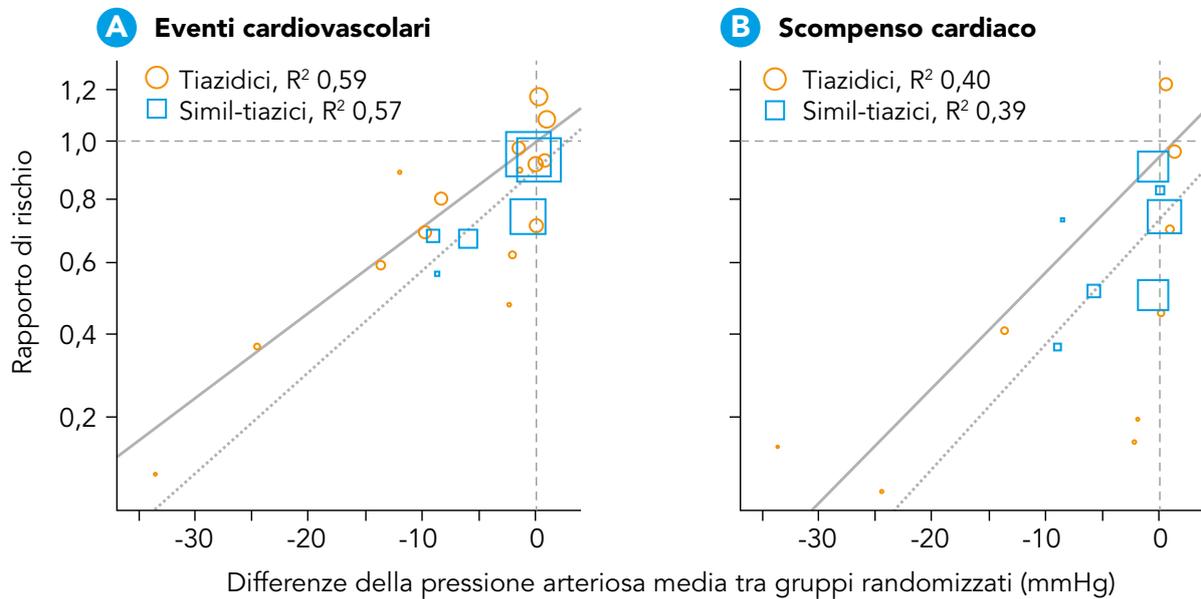
A tal proposito non appare inutile sottolineare come esistano **sostanziali differenze in termini di efficacia protettiva e di tollerabilità metabolica dei diversi diuretici**.

Rispetto ai diuretici tiazidici "tradizionali", l'**indapamide**, diuretico "simil-tiazidico", **presenta una maggiore efficacia antipertensiva (7,8) e non influenza sfavorevolmente il metabolismo glicolipidico ed i livelli di uricemia (8)**. I diuretici simil-tiazidici, inoltre, presentano **una maggiore efficacia protettiva** rispetto ai diuretici tiazidici, a parità di riduzione pressoria, con una **maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari e dei casi di scompenso cardiaco** (Figura 1) (9).

Le informazioni cliniche e strumentali acquisite fino a questo momento consentono di definire per la nostra paziente un **profilo di rischio elevato**:

- **RISCHIO 1:** la valutazione del rischio SCORE indica un rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni di circa il 9% (10).
- **RISCHIO 2:** la condizione di "semplice ipertensione", invero, si inserisce in un contesto di rischio piuttosto articolato per la concomitante presenza nella nostra paziente di dislipidemia, sindrome metabolica, abitudine tabagica (sia pur recentemente interrotta), e segni di danno d'organo renale subclinico.
- **RISCHIO 3:** nel corso della valutazione clinica abbiamo ritenuto opportuno effettuare una valutazione di base delle funzioni cognitive in quanto l'ipertensione arterio-

A parità di riduzione pressoria i diuretici tiazidici determinano una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari e dei casi di scompenso cardiaco rispetto ai diuretici tiazidici



Rielaborazione grafica da ref. 9

Figura 1

sa e, più in generale, i fattori di rischio cardiovascolare espongono ad un aumentato rischio di sviluppare deterioramento cognitivo e demenza, sia di tipo vascolare che di tipo Alzheimer (3,4).

Trattamento

Al fine di un più completo inquadramento del quadro clinico riteniamo opportuno prescrivere ulteriori approfondimenti. In particolare, esame ecocardiografico ed ecodoppler dei vasi epiaortici, motivati dal riscontro di un soffio carotideo a destra, dall'evidenza elettrocardiografica di deviazione assiale sinistra e possibile espressione di ipertrofia ventricolare.

Considerati gli elevati valori pressori ed il profilo di rischio cardiovascolare della paziente, decidiamo di impostare un trattamento antipertensivo con una **terapia di combinazione preconstituita ACE-inibitore + calcio antagonista, in ragione della documentata efficacia antipertensiva di questa combinazione e della sua neutralità metabolica** (4).

La presenza di livelli di colesterolo elevati rispetto al target <70 mg/dL, raccomandato dalle linee guida per i pazienti con rischio cardiovascolare elevato, ci induce a **prescrivere una statina ad alta efficacia** (10,11).

Forniamo, inoltre, tutte le raccomandazioni su uno stile di vita adeguato che preveda la riduzione dell'introito

salino e calorico e un'attività fisica regolare. Queste raccomandazioni sono state prima discusse con la paziente e quindi consegnate alla stessa in un breve testo scritto, non senza avere enfatizzato l'importanza estrema di una piena osservanza delle prescrizioni non farmacologiche e farmacologiche (4). Sugeriamo alla paziente di limitare al massimo l'uso di FANS e la invitiamo a tornare alla visita di controllo dopo tre mesi con nuovi esami di laboratorio "routinari".

L'ottimizzazione del controllo dell'ipertensione e degli altri fattori di rischio cardiovascolare eventualmente associati ha tutte le potenzialità per prevenire la comparsa e rallentare la progressione del declino cognitivo nell'anziano (3,4). **La terapia di combinazione rappresenta uno strumento prezioso per il clinico per controllare al meglio i livelli di pressione arteriosa** (4). Nella maggior parte dei casi è necessario utilizzare due o più farmaci per raggiungere un controllo pressorio soddisfacente, soprattutto in alcune categorie di pazienti, quali i diabetici o gli anziani. Per questo motivo le linee guida sull'ipertensione arteriosa opportunamente incoraggiano l'uso della terapia di combinazione come **prima linea di intervento nella generalità dei pazienti ipertesi, preferibilmente in associazione preconstituita**, per semplificare il trattamento, a tutto vantaggio di una migliore aderenza (Figura 2) (4).

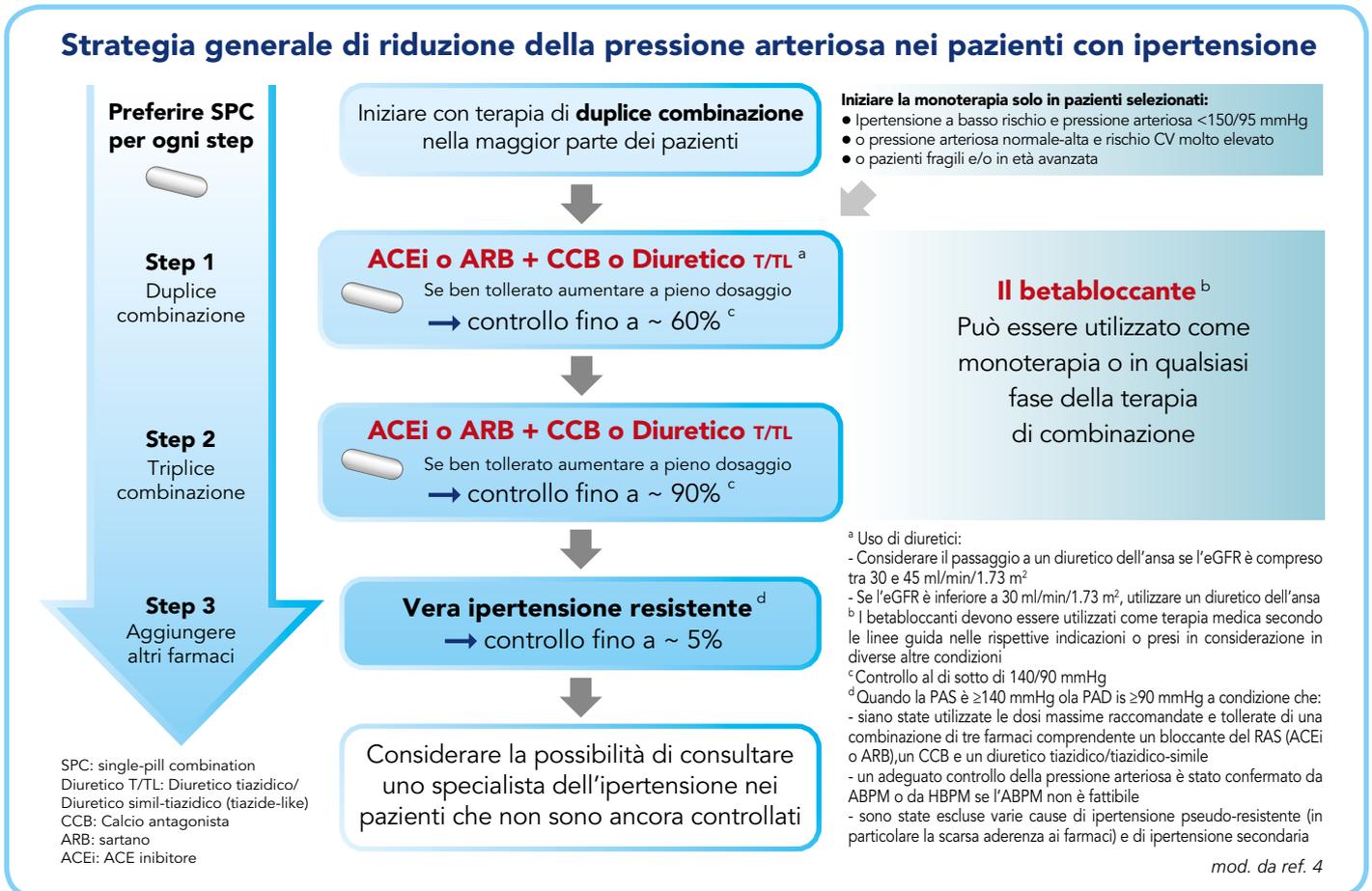


Figura 2

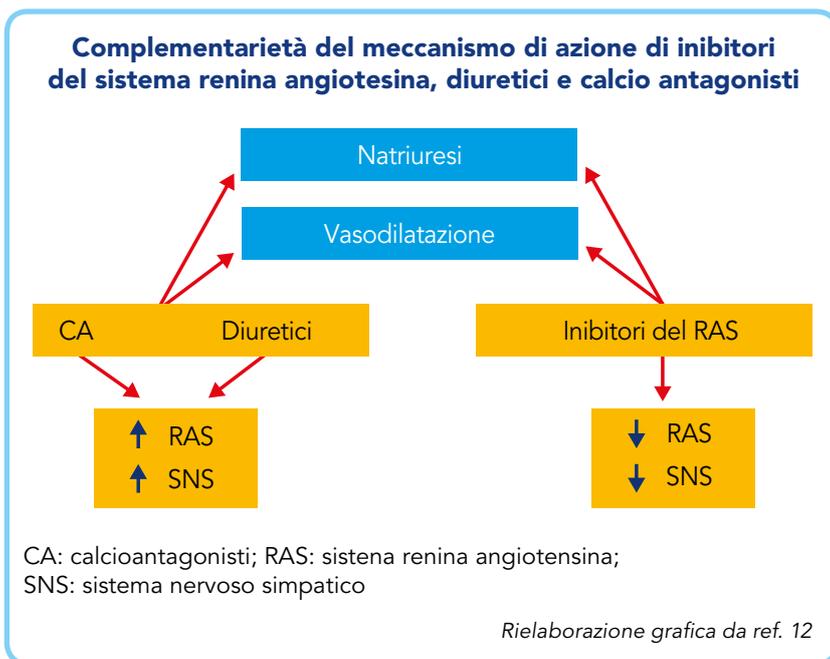


Figura 3

I FANS sono tra i farmaci più frequentemente utilizzati dagli anziani, molto spesso su auto-prescrizione. Il loro uso, soprattutto se non controllato, può determinare un aumento dei livelli pressori e rappresenta una delle possibili cause di inadeguata risposta al trattamento antipertensivo (4).

Considerando quindi la limitata efficacia dei farmaci attualmente disponibili nel **frenare l'iter evolutivo del danno cognitivo nell'età senile**, appare evidente come l'**ottimale controllo dei fattori di rischio cardiovascolare** si configuri come l'unico strumento terapeutico in cui poter ragionevolmente riporre le nostre speranze di arginare la diffusione epidemica della demenza prevista per gli anni a venire, a causa del progressivo invecchiamento della popolazione.

La **combinazione di due farmaci** consente di ottenere un **decremento pressorio più rapido e più consistente** rispetto a quello che si può ottenere aumentando la dose di un sin-

golo farmaco grazie alla sinergia tra le diverse molecole (Figura 3) (4,12).

L'uso di dosaggi ridotti dei singoli farmaci in associazione consente di ridurre il rischio di reazioni indesiderate che nella generalità dei casi sono dose-dipendenti (4). Attualmente sono disponibili in commercio **combinazioni precostituite anche di 3 farmaci antipertensivi (ACE inibitore + calcio antagonista + diuretico, ad esempio perindopril + amlodipina + indapamide)** che consentono di sfruttare al massimo la sinergia antipertensiva tra le diverse molecole ed al tempo stesso di migliorarne la tollerabilità (4,13). La disponibilità di dosaggi differenziati consente una **personalizzazione del trattamento** in relazione alle specifiche caratteristiche del paziente.

Tra le diverse associazioni **ACE-inibitore + calcio antagonista, attualmente disponibili in combinazione precostituita, l'associazione perindopril + amlodipina possiede robuste evidenze di efficacia protettiva nel paziente iperteso ad elevato rischio cardiovascolare** (4,14).

La signora Luisa presenta le caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio ASCOT-BPLA, ipertesi con almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi (nel caso della nostra paziente rappresentati dall'età >55 anni, dall'abitudine tabagica, dalla presenza di microalbuminuria e

di un rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL >6) e dalla storia familiare di malattia cardiovascolare precoce (14). Nello **studio ASCOT-BPLA la terapia di combinazione perindopril + amlodipina ha mostrato una maggiore efficacia** della terapia di combinazione betabloccante + diuretico, nel ridurre l'outcome primario, sia **in termini di outcome primario** (infarto miocardico fatale e non fatale), sia di **obiettivi secondari di grande interesse clinico** (ictus), con un **impatto favorevole nei confronti della mortalità cardiovascolare** (Figura 4) (14).

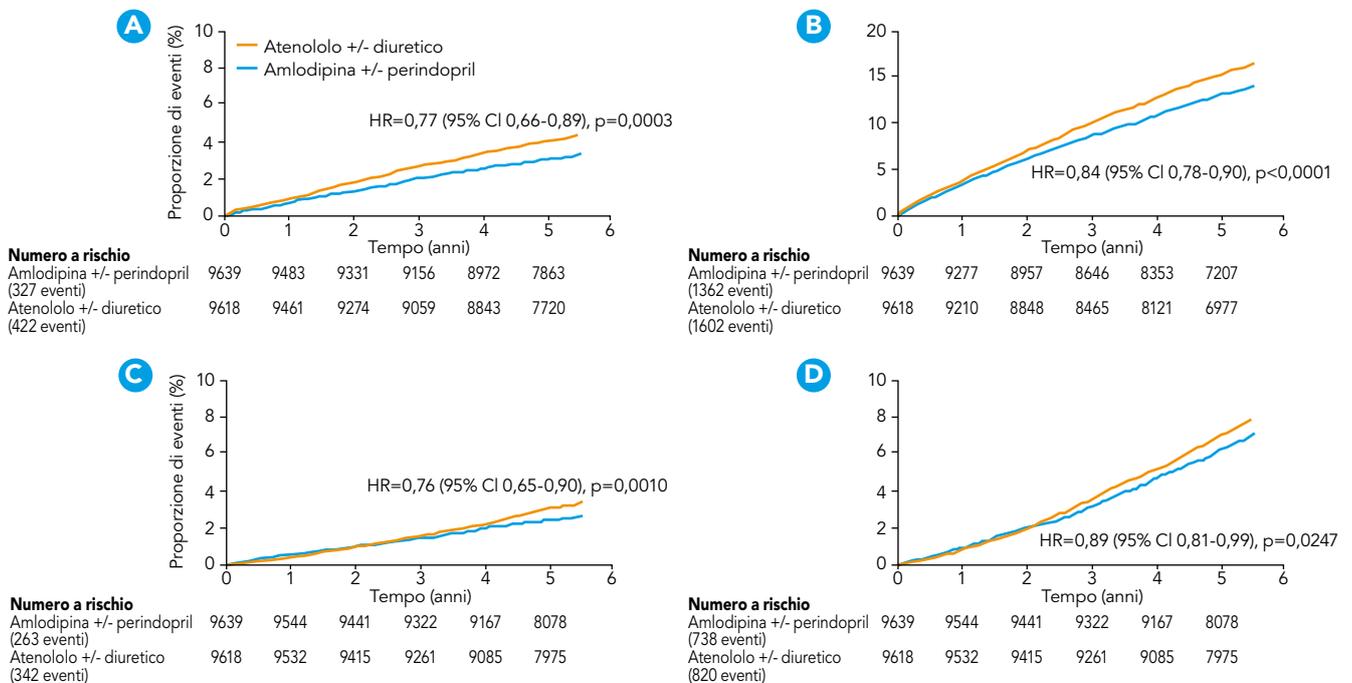
Peraltro, la significativa riduzione dei **nuovi casi di diabete mellito** (-30%), outcome terziario predefinito dello studio ASCOT-BPLA (Figura 5) (14), rappresenta un ulteriore vantaggio terapeutico in una paziente particolarmente esposta a sviluppare questa complicanza in ragione della presenza di sindrome metabolica.

Prima visita di follow-up

Alla prima valutazione di *follow-up* è stato evidenziato che la signora Luisa, avendo seguito scrupolosamente le nostre indicazioni, ha perso peso (- 4 kg), presenta una pressione arteriosa di 138/88 mmHg e un livello di colesterolo LDL di 67 mg/dL.

L'**esame ecocardiografico** evidenzia un "pattern di ri-

Maggiore efficacia della terapia con amlodipina +/- perindopril rispetto alla terapia con atenololo +/- diuretico nel ridurre l'ictus fatale e non fatale (A), gli eventi e le procedure cardiovascolari (B), la mortalità cardiovascolare (C) e la mortalità per tutte le cause (D), outcome secondari dello studio ASCOT-BPLA



Rielaborazione grafica da ref. 14

Figura 4

empimento da alterato rilasciamento, ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro di grado medio (la massa ventricolare sinistra indicizzata risulta pari a 128 g/m²), sclerosi dell'apparato valvolare aortico e della radice aortica, dimensioni cavitari nei limiti della norma e frazione di eiezione conservata (54%)". Mentre l'**esame ecodoppler** dimostra la presenza di "ispessimento medio-intimale dell'arteria carotide comune, bilateralmente e di una placca ateromasica in sede bulbare destra, estesa alla carotide interna e realizzante una stenosi del 35%". La precisa caratterizzazione del danno d'organo rappresenta un aspetto di notevole rilevanza clinica nella gestione del paziente iperteso in quanto rappresenta uno degli snodi decisionali più importanti ai fini dell'impostazione della terapia più adeguata. **La strategia terapeutica impostata ha dato i risultati attesi** e al fine di migliorare l'aderenza terapeutica si decide di passare ad una terapia di **combinazione preconstituita ACE-inibitore + calcio antagonista + statina** (4).

La semplificazione dello schema terapeutico è di fondamentale importanza nella gestione delle problematiche cliniche croniche in quanto consente di implementare l'aderenza della paziente alle terapie prescritte (4).

I dati del rapporto sull'uso dei farmaci in Italia dimostrano come l'aderenza ai trattamenti antipertensivi ed ipolipemizzanti siano purtroppo insoddisfacenti (15). È

necessario, pertanto, ogni sforzo per implementarla, intervenendo sui suoi tre determinanti fondamentali: il medico, il paziente ed il trattamento. Da una parte, la scarsa propensione da parte del medico ad iniziare o intensificare il trattamento per raggiungere un determinato target terapeutico, definita "inerzia terapeutica", rappresenta uno dei principali ostacoli al raggiungimento del controllo ottimale dei fattori di rischio di rischio cardiovascolare (4); dall'altra, la scarsa propensione da parte del paziente ad assumere i farmaci, in alcuni casi intenzionalmente (non aderenza intenzionale), in altri casi per riferite difficoltà nel farlo (aderenza non intenzionale), esprime in genere una mediocre qualità della comunicazione medico-paziente che non consente a quest'ultimo di comprendere completamente la necessità e l'importanza del trattamento ed al medico di cogliere le eventuali difficoltà del paziente a seguire la terapia (16).

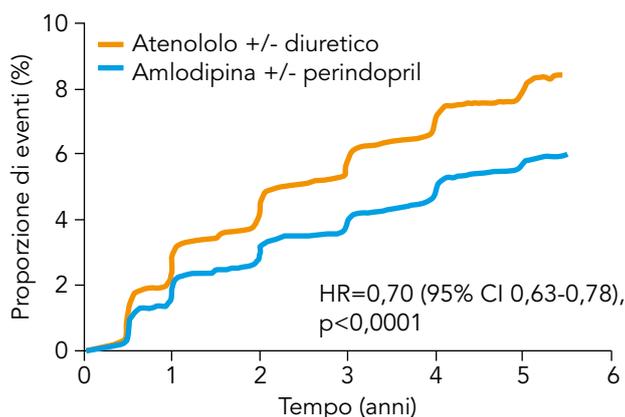
Efficacia, tollerabilità e semplicità sono le prerogative del trattamento che maggiormente ne condizionano da un lato la scelta del medico e dall'altra il non meno importante "gradimento" da parte del paziente che, non di rado, valuta autonomamente l'opportunità di essere più o meno aderente, in base all'efficacia percepita del trattamento (ad esempio riduzione della pressione arteriosa o della colesterolemia), alla tollerabilità e alla semplicità di assunzione (4). **Ne è prova la precoce interruzione da parte della signora Luisa della terapia diuretica perché interferiva con le attività del vivere quotidiano.**

Seconda visita di follow-up

Tre mesi dopo il primo follow-up, la paziente ha perso altri Kg, il "fiato corto" durante gli sforzi è scomparso, il profilo metabolico è ulteriormente migliorato (la glicemia a digiuno è scesa a 94 mg/dL ed il colesterolo HDL è aumentato di circa 8 mg/dL) e la escrezione urinaria di albumina è scesa a 107 mg/24 ore. La paziente ha notato con soddisfazione che la pressione arteriosa è sempre ben controllata (nel corso della visita rileviamo una pressione pari a 136/88 mmHg), inoltre, l'uricemia è notevolmente ridotta (5.1 mg/dL), nonostante la terapia ipouricemizzante non sia stata modificata.

La consistente perdita di peso e la neutralità della nuova terapia antipertensiva nei riguardi del metabolismo dell'acido urico sono alla base di questo ulteriore risultato positivo. Di conseguenza decidiamo di sospendere la terapia ipouricemizzante e monitorare nel tempo l'uricemia. Consideriamo soddisfacente il livello pressorio e il control-

Ridotta insorgenza di diabete mellito nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare in corso di terapia con amlodipina +/- perindopril rispetto ai pazienti trattati con atenololo +/- diuretico: studio ASCOT-BPLA



Numero di rischio	0	1	2	3	4	5	6
Amlodipina +/- perindopril (567 eventi)	9639	9383	9165	8966	8726	7618	
Atenololo +/- diuretico (799 eventi)	9618	9295	9014	8735	8455	7319	

Rielaborazione grafica da ref. 14

Figura 5

lo metabolico generale raggiunto dalla signora Luisa e la invitiamo, quindi, a continuare il percorso virtuoso intrapreso e a tornare a controllo dopo altri tre mesi.

La pandemia da COVID-19 fornisce alcuni spunti di riflessione sulla gestione delle patologie croniche nella popolazione geriatrica, di potenziale valenza pratica per il presente e per il futuro. In particolare, il principale determinante dell'evoluzione spesso severa che la malattia da SARS-CoV-2 ha mostrato nella popolazione geriatrica è rappresentato soprattutto dalla presenza di **comorbidità** cardiovascolari, renali, metaboliche e respiratorie, spesso variamente embricate a realizzare un sinergismo fisiopatologico potenzialmente letale (17,18). Inoltre, il naturale corollario derivato da questo assunto è che le patologie croniche, tanto frequenti nella popolazione geriatrica, devono essere trattate al meglio delle nostre possibilità, sin dal loro esordio sulla scena clinica, nella generalità dei casi nell'età di mezzo perché, se trascurate, nel corso degli anni successivi, aumentano considerevolmente il rischio di eventi cardiovascolari fatali (Figura 6) (19). Le patologie croniche, inoltre, rendono chi raggiunge l'**età geriatrica** particolarmente vulnerabile nei riguardi delle condizioni di particolare stress psicofisico, di cui la malattia da SARS-CoV-2 rappresenta l'esemplificazione più drammatica. Questa vulnerabilità - comunemente definita in ambito geriatrico con il termine di "**fragilità**" - riconosce le sue basi fisiopatologiche nella riduzione della riserva funzionale di organi ed apparati, dovuta, nella generalità dei casi, ad anni ed anni

di esposizione ai diversi fattori di rischio cardiovascolare. **L'ottimizzazione precoce del controllo di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, da quelli più consolidati (ipertensione, diabete, fumo di tabacco, obesità...) a quelli emergenti (trigliceridi, colesterolo non-HDL, iperuricemia) è fondamentale per garantire una senescenza il più possibile libera da disabilità** (3,4). L'obiettivo per il "mondo che verrà" deve essere l'invecchiamento in salute che non è un pensiero utopico né, tantomeno, una visione fantasiosa della senescenza, ma un traguardo realmente perseguibile se si considerano le attuali disponibilità terapeutiche.

Considerazioni conclusive

L'ipertensione arteriosa è una condizione estremamente frequente negli **anziani** e la coesistenza di fattori di rischio addizionali, di danno d'organo e di comorbidità, aumentano notevolmente il rischio cardiovascolare. Ottimizzare il **controllo della pressione arteriosa e dei fattori di rischio associati**, ipercolesterolemia in primis, nei soggetti anziani ipertesi, è un obiettivo irrinunciabile per ridurre l'ancora troppo elevate mortalità e morbilità per malattie cardio e cerebrovascolari.

La cronica esposizione ai fattori di rischio cardiovascolare induce una progressiva riduzione della riserva funzionale di organi ed apparati che rappresenta il presupposto fisiopatologico su cui poggiano le problematiche cliniche che tipicamente si osservano con il progredire degli anni. Si pensi inoltre al decorso clinico aggressivo da infezione da coronavirus SARS-Cov-2 nei **pazienti con patologie croniche**, per cui risulta ancora più importante preservarne lo stato di salute.

Schemi di trattamento semplificati attraverso l'uso estensivo della **terapia di combinazione** ed un **convinto coinvolgimento del paziente** nel progetto terapeutico sono funzionali a questa missione di salute che ha valenza terapeutica per il singolo e sociale per la collettività. La **combinazione di farmaci antipertensivi e statina nella stessa compressa**, rappresenta un **significativo passo avanti verso un modello assistenziale di "patient-centered care"** il cui obiettivo operativo è la definizione di strategie di intervento che siano realisticamente percorribili nella vita reale e che siano funzionali al "bisogno di salute" del paziente anziano ad aumentato rischio cardiovascolare.

Questa **semplificazione terapeutica**, chiaro esempio di modernità gestionale del rischio cardiovascolare, si coniuga perfettamente con una sinergia di efficacia protettiva, alla luce del **mosaico clinico** nel paziente anziano con patologie croniche, garantendo quella

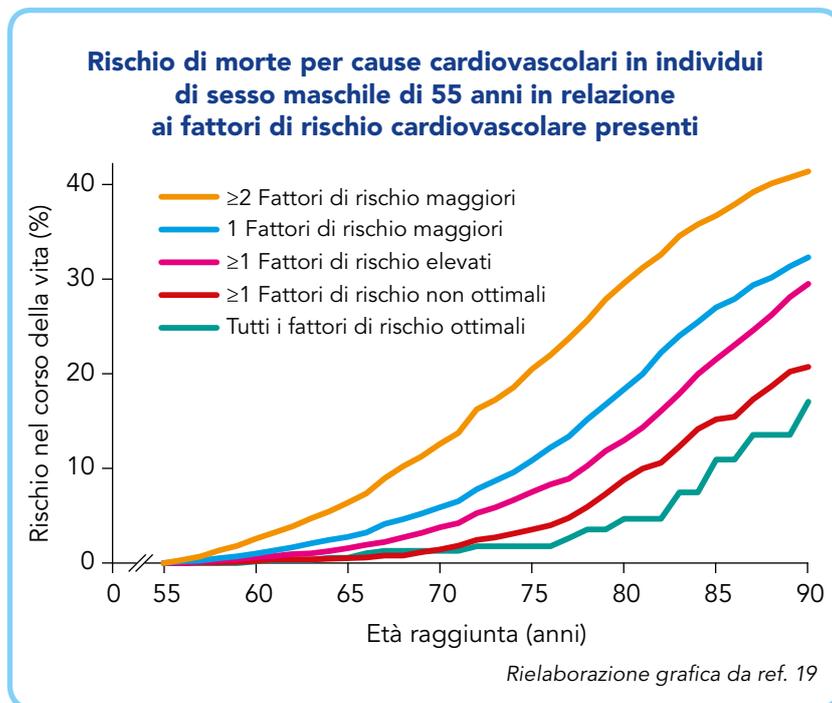


Figura 6

resa terapeutica ottimale che deve essere l'obiettivo finale di ogni strategia di intervento.

Il caso esposto è un esempio di come la semplificazione terapeutica attraverso la combinazione di farmaci nella stessa compressa abbiano migliorato il quadro clinico e la qualità di vita della paziente, attraverso anche l'aumentata aderenza alla terapia.

Bibliografia

1. Quaderni del ministero della Salute. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza all'anziano. n. 6, novembre-dicembre 2010. ISSN 2038-5293
2. Denardo SJ, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med* 2010;123:719-26
3. Desideri G, Bocale R. Is there a relationship between blood pressure values and dementia?, *European Heart Journal Supplements*, Volume 22, Issue Supplement_L, November 2020, Pages L61-L65, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa137>
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A; 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. Epub ahead of print. PMID: 37345492
5. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707. Epub 2016 Jul 25. PMID: 27457514.
6. Moriwaki, Y. Effects on uric acid metabolism of the drugs except the antihyperuricemics. *Journal of Bioequivalence and Bioavailability*. OMICS Publishing Group. 2014, <https://doi.org/10.4172/jbb.1000173>
7. Burnier M, Bakris G, Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019 Aug;37(8):1574-1586. doi: 10.1097/HJH.0000000000002088. PMID: 30882593; PMCID: PMC6615933.
8. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies. *Drug Saf*. 2001;24(15):1155-65. doi: 10.2165/00002018-200124150-00006. PMID: 11772148.
9. Engberink RHO, Frenkel WJ, van den Bogaard B, et al. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2015 May;65(5):1033-40. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.05122. Epub 2015 Mar 2. PMID: 25733241.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
11. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2016 Oct 14;37(39):2999-3058.
12. Sever PS, Messerli FH. Hypertension management 2011: optimal combination therapy. *European Heart Journal* 2011;32, 2499-2506.
13. 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;14:137-14.
14. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:895-906.
15. Rapporto Nazionale OsMed 2019 sull'uso dei farmaci in Italia. <https://www.aifa.gov.it/-/rapporto-osmed-2019>
16. Colivicchi F, Abrignani MG, Santini M. Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto. *G Ital Cardiol* 2010; 11 (5 Suppl 3): 124S-127S.
17. Rizzi A, Mammarella L, Necozone S, et al. Looking at intrahospital non COVID-19 mortality among elderly patients during COVID-19 pandemic. *Arch Gerontol Geriatr*. 2020 Sep-Oct;90:104173. doi: 10.1016/j.archger.2020.104173. Epub 2020 Jul 3. PMID: 32652368; PMCID: PMC7332954
18. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2431-2440. doi: 10.1056/NEJMoa2006923. Epub 2020 May 1. PMID: 32356627; PMCID: PMC7206933.
19. Berry JD, Dyer A, Cai X, et al. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2012 Jan 26;366(4):321-9.

Lorena va... dove la porta il rischio: un caso clinico

Giovambattista Desideri

Professore Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi dell'Aquila, Dipartimento MeSVA,
Direttore Unità Operativa Complessa di Geriatria, Ospedale SS Filippo e Nicola, Avezzano

La gestione ottimale delle malattie cardiovascolari presuppone un inquadramento globale del paziente che tenga conto del diverso livello di rischio e dei diversi determinanti che compongono il rischio medesimo. Non di rado, tuttavia, il clinico si trova di fronte a un sistema a scatole cinesi che porta a definire un livello di rischio ben più impegnativo di quello che ad una prima impressione si può immaginare. Il caso che segue rappresenta un'esemplificazione gestionale di una tipologia di pazienti con cui il clinico si confronta quotidianamente nell'esercizio della sua professione.

Caso Clinico

La signora Lorena, di 58 anni, impiegata di banca, è preoccupata per la sua salute. Giunge all'osservazione del medico curante a seguito del riscontro di aumentati valori pressori (154/94 mmHg), rilevati in occasione di una visita da parte del medico del lavoro. Non è la prima volta che il medico del lavoro rileva valori pressori moderatamente aumentati, ma Lorena non ha mai posto particolare attenzione al problema o ai consigli che il medico le ha fornito in più occasioni. **Questa volta, però, si è preoccupata** perché ha avuto notizia di una sua amica coetanea, recentemente ricoverata per ictus. Lorena ha sempre goduto di buona salute, nega problematiche cliniche degne di rilevanza e non assume farmaci.

Tuttavia, Lorena presenta una familiarità per malattie cardiovascolari; in particolare, il padre è deceduto all'età di 54 anni per infarto miocardico, il cugino paterno è stato sottoposto a una procedura di rivascolarizzazione miocardica all'età di 50 anni ed il nonno paterno diabetico è deceduto all'età di 65 anni a seguito di un evento coronarico. Lorena ha anche un fratello di 50 anni, fumatore e iperteso ed un secondo fratello di 55 anni ipercolesterolemico ed ipertrigliceridemico. Infine, Lorena ha due figli, entrambi ipercolesterolemici, ed uno anche ipertrigliceridemico. Dal punto di vista della dieta, Lorena consuma spesso pasta e carne ai pasti, mangia poche verdure, abitualmente non fa spuntini e beve un bicchiere di vino al giorno. Le

sue giornate lavorative sono molto lunghe, ma un paio di volte a settimana riesce ad andare in piscina e durante il week-end spesso esce in bicicletta.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo evidenzia:

- Altezza 175 cm, peso 89 Kg, BMI pari a 29,6 kg/m² e circonferenza vita 97 cm
- **Pressione arteriosa** 164/90 mmHg, rilevata in due misurazioni distinte, e frequenza cardiaca 68 bpm
- Toni cardiaci ritmici, parafonici, non soffi vascolari, polsi periferici validi e simmetrici
- Addome trattabile e non dolente; fegato palpabile a 2 cm dall'arcata costale, non dolente
- Nulla di rilevante a livello polmonare

Esami di laboratorio a seguito della recente visita presso il medico del lavoro

Esami del sangue con presenza di valori anomali

- 01: Colesterolo totale = 234 mg/dl
- 02: Colesterolo-LDL = 143 mg/dL
- 03: Colesterolo-HDL = 38 mg/dl
- 04: Trigliceridi = 212 mg/dL
- 05: ALT = 65 U/L
- 06: Glicemia = 132 mg/dL
- 07: Proteinuria = 135 mg/24 ore

Caratteristiche del profilo lipidico nelle differenti forme di dislipidemia

	Dislipidemia	Assetto Lipidico
1	Ipercolesterolemia familiare	↑↑ LDL, ≅ TG, ≅ HDL
2	Ipertrigliceridemia familiare	↑↑ TG, ± LDL TG, ≅ HDL
3	Iperlipidemia combinata familiare	↑ LDL-C e/o ↑ TG, ↓ HDL-C, ↑ Apo B (fenotipi variabili nello stesso individuo nonchè nei familiari)
4	Iperlipidemia secondaria: diabete, ipotiroidismo, insufficienza renale, obesità, ecc.	

Rappresentazione grafica di dati presenti nel testo (1)

Tabella 1

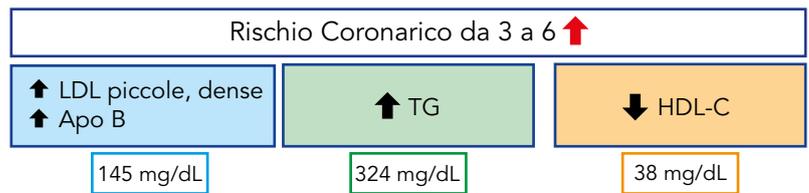
Lorena presenta un **profilo metabolico alterato ed una spiccata familiarità per malattie cardiovascolari ad insorgenza precoce e dislipidemia**. Sulla base dei dati di laboratorio e dell'anamnesi familiare appare plausibile che la paziente sia affetta da iperlipemia combinata familiare (Tabella 1) (1). La paziente presenta un profilo lipidemico spiccatamente aterogeno, associato ad un notevole incremento di rischio coronarico (Figura 1) (1,3).

La terapia

Lorena non ha mai effettuato in precedenza accertamenti strumentali, indagini che a questo punto del percorso clinico appaiono assolutamente inderogabili ai fini di un adeguato inquadramento delle sue condizioni cliniche (1,2):

- **ECG:** ritmo sinusale, ritmico, frequenza cardiaca 61 bpm; intervalli PR e QTc nei limiti; indice di Sokolow-Lyon 20 mm; Indice di Cornell 22 mm (Figura 2);
- **Ecocolordoppler cardiaco:** Ipertrafia ventricolare sinistra di tipo concentrico, ventricolo sinistro con diametro telediastolico di 44 mm, diametro telesistolico di 34 mm; setto 12 mm, parete posteriore 10 mm; massa ventricolare sin indicizzata 128 g/m²; spessore parietale relativo (RWT) pari a 0,40. Cavità destre nella norma; frazione eiezione globale (frazione di eiezione 62%) e cinesi regionale nella norma; disfunzione diastolica I grado;

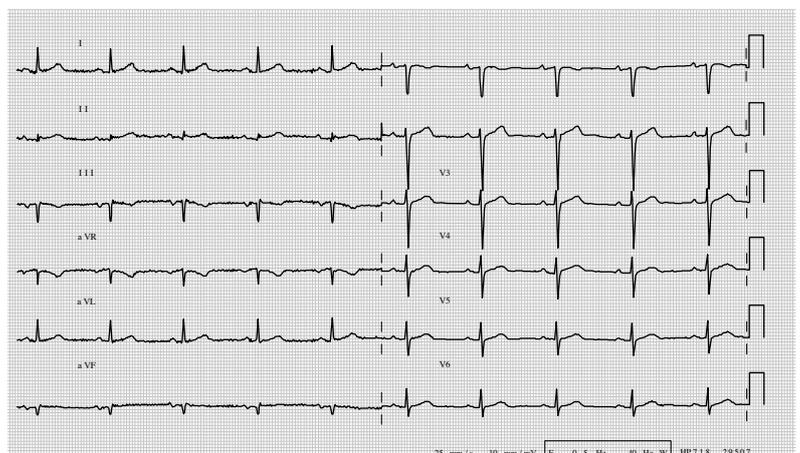
Profilo Lipidico Aterogeno



Rappresentazione grafica di dati presenti nel testo (1)

Figura 1

ECG: ritmo sinusale; FC 61 bpm; PR e QTc nei limiti; Indice di Sokolow-Lyon 20 mm. Indice di Cornell 22 mm



- ▶ Cornell Voltage: $S_{V3} + R_{aVL} > 28$ mm (M) o 20 mm (W)
- ▶ Sokolow-Lyon voltage: $S_{V1} + R_{V5/V6} \geq 35$ mm

Elaborazione grafica a cura dell'autore

Figura 2

Categorie di rischio cardiovascolare nei pazienti con diabete^a

Rischio molto alto	Pazienti con DM e CVD accertata <ul style="list-style-type: none"> • altri danni agli organi bersaglio^b • tre o più fattori di rischio principali^c • T1DM ad esordio precoce di lunga durata (> 20 anni)
Rischio alto	Pazienti con durata del DM ≥10 anni senza danno d'organo bersaglio più qualsiasi altro fattore di rischio aggiuntivo
Rischio moderato	Pazienti giovani (T1DM ed età <35 anni o T2DM ed età <50 anni) con durata DM <10 anni, senza altri fattori di rischio <10 anni, senza altri fattori di rischio

CV = cardiovascolare; CVD = malattia cardiovascolare; DM = diabete mellito; T1DM = diabete mellito di tipo 1; T2DM = diabete mellito di tipo 2.

^a Modificato dalle linee guida europee 2016 sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica.

^b Proteinuria, compromissione renale definita come eGFR <30 ml/min /1,73 m² ipertrofia ventricolare sinistra o retinopatia.

^c Età, ipertensione, dislipidemia, fumo, obesità.

Rappresentazione grafica da ref. 1

Tabella 2

- **Ecocolordoppler carotideo e renale:** placca ipoecogena a margini irregolari, origine carotide comune che si estende alla carotide interna sinistra, stenosi del 30-35%; non evidenza di alterazioni di flusso a carico delle arterie renali;
- **Ecografia epatica:** fegato lievemente aumentato di volume con ecostruttura diffusamente iper-riflettente e finemente disomogenea come per steatosi epatica.

Il riscontro di un'alterata **glicemia a digiuno** non va sottovalutata perché potrebbe essere indicativo della presenza di diabete mellito di tipo 2. Le linee guida ESC/EASD raccomandano che la diagnosi di diabete mellito venga posta sulla scorta della glicemia a digiuno (>126 mg/dL) e dell'emoglobina glicata (>6,5%), ricorrendo al test da carico orale di glucosio solo nei casi dubbi (4). La determinazione dell'emoglobina glicata, opportunamente richiesta dal medico curante, evidenzia un valore pari a 6,9%, a conferma del sospetto diagnostico di diabete mellito.

Lorena si è recata dal medico di famiglia "soltanto" per il riscontro di aumentati livelli pressori. L'inquadramento clinico globale rivela, invero, un **profilo di rischio cardiovascolare molto elevato**, in ragione della presenza di diabete mellito associato a danno d'organo cardiaco

Target di pressione sistolica (PAS) e diastolica (PAD) nell'iperteso diabetico

età	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
18-65 anni	130*	70-79
65-79 anni	130-139**	70-79
≥80 anni	130-139**	70-79

* o inferiore se tollerata ma non <120 mmHg

** se tollerata

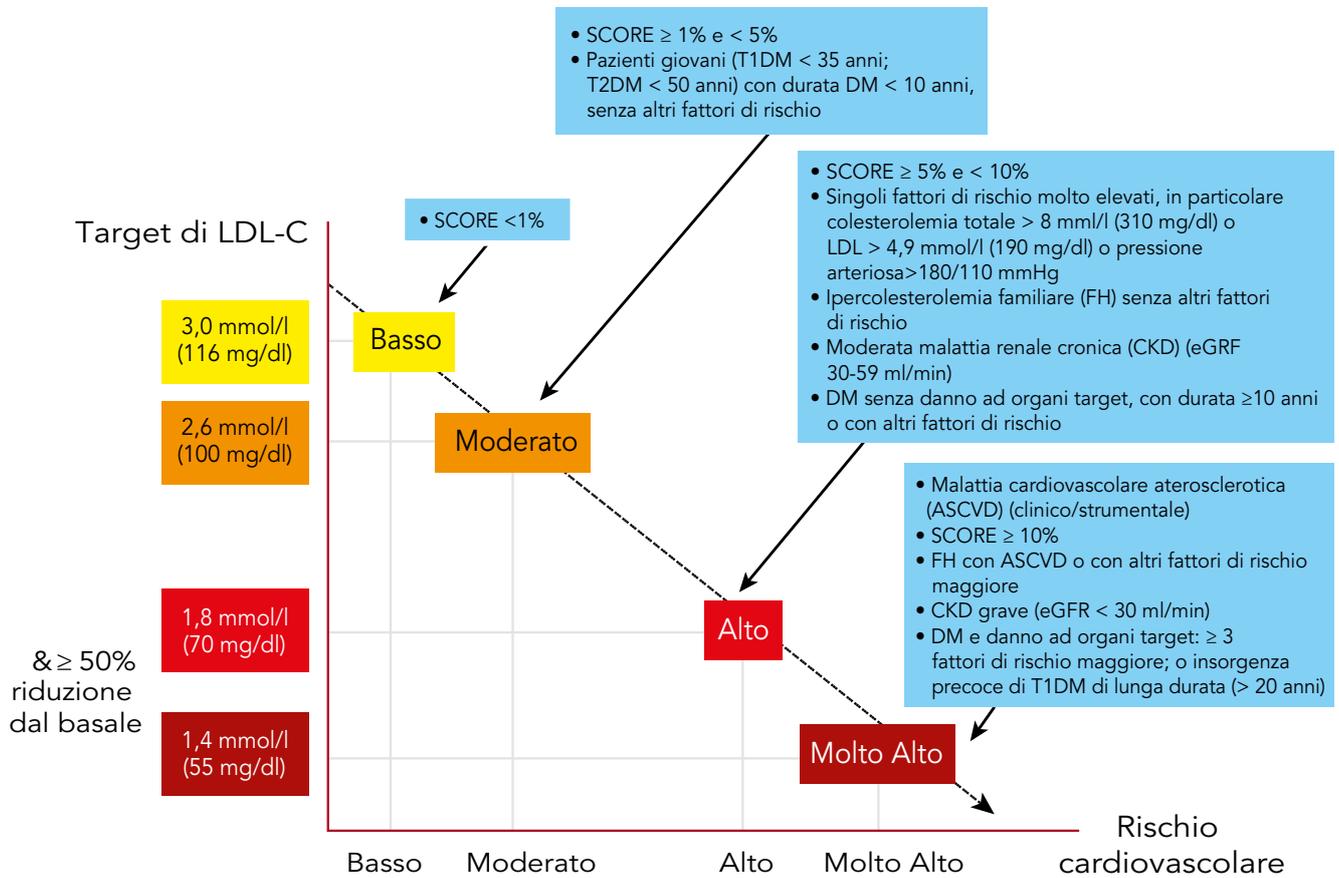
Rappresentazione grafica da ref. 2

Tabella 3

(Tabella 2), ipertensione ed iperlipemia familiare combinata (1,2,4). L'ottimizzazione del controllo dei fattori di rischio appare quantomai opportuna, al fine di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare globale.

Come **target di pressione arteriosa**, è indicata una riduzione della pressione arteriosa sistolica al di sotto dei 140 mmHg o anche meno (tra 130 e 139 mmHg) se tollerata e della pressione diastolica tra 70 e 79 mmHg (Tabella 3) (2);

Target di colesterolo LDL in relazione al diverso profilo di rischio



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

Rappresentazione grafica da ref. 1

Figura 3

Invece, come **target di colesterolemia**, la presenza di un livello di rischio cardiovascolare molto elevato suggerisce di raggiungere un livello di colesterolo LDL < 55 mg/dL e di ottenerne concomitantemente una riduzione > 50% (Figura 3) (1).

Trattamento

Il medico curante opportunamente suggerisce alla paziente di **modificare lo stile di vita**, riducendo l'introito calorico, aumentando il consumo di fibre ed intensificando al meglio delle sue possibilità l'attività fisica. Lorena non ha mai assunto in precedenza farmaci antipertensivi; il medico decide comunque di iniziare da subito il **trattamento antipertensivo con una associazione preconstituita**, per raggiungere il prima possibile

un adeguato controllo pressorio (2); la sua scelta ricade sulla **combinazione ACE-inibitore + calcio antagonista in associazione preconstituita**. La storia di Lorena non è suggestiva di una natura secondaria dell'ipertensione arteriosa; la normalità del flusso a livello delle arterie renali e l'assenza di alterazioni del profilo elettrolitico sembrano confortare il medico curante nella sua interpretazione di natura "essenziale" della condizione ipertensiva. Il giusto scrupolo, tuttavia, lo porterà a riconsiderare nel tempo questa ipotesi interpretativa per non privare la paziente della possibilità, sia pur remota, di un intervento "curativo" dell'ipertensione arteriosa, nell'ipotesi, invero piuttosto remota, che possa evidenziarsi una natura "secondaria" dell'ipertensione arteriosa. Lorena non ha mai assunto in precedenza far-

maci ipolipidemizzanti; il medico decide comunque di iniziare il trattamento con una **statina ad alta efficacia a dosaggio congruo**, per ottenere una riduzione della colesterolemia LDL > 50% (1). Il medico curante decide, inoltre, di prescrivere aspirina 100 mg, in ragione del profilo di rischio cardiovascolare molto elevato. La decisione appare condivisibile e supportata dalle linee guida che suggeriscono l'uso di aspirina a basse dosi nei pazienti diabetici con rischio cardiovascolare elevato o molto elevato con un livello di raccomandazione IIb - A (4).

Prima visita di follow-up

Lorena torna a controllo **dopo 3 mesi**, riferendo di sentirsi meglio sia fisicamente che psicologicamente, soprattutto perché è riuscita a perdere 4,5 kg e ha potuto apprezzare un notevole miglioramento dei valori di pressione (142/88 mmHg), di colesterolo (colesterolemia LDL pari a 74 mg/dL) e trigliceridi (165 mg/dL) ed anche l'emoglobina glicata ha mostrato un incoraggiante trend verso la riduzione (6,4%).

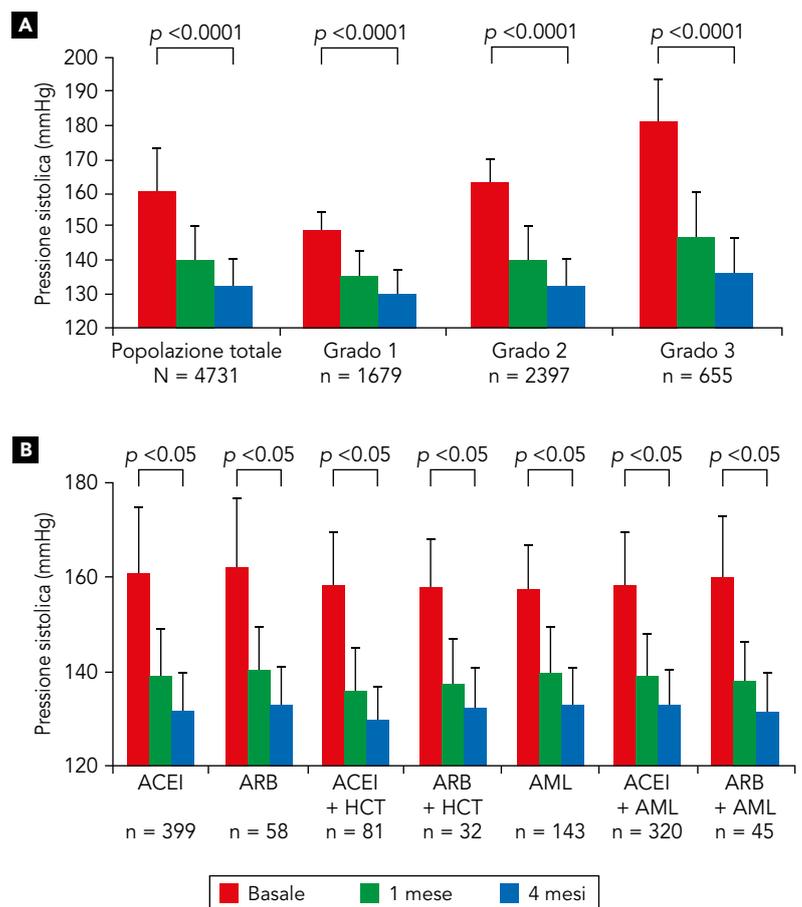
Il medico curante, convinto sostenitore dell'importanza di **sfruttare al meglio le sinergie tra farmaci antipertensivi**, decide di optare per la **triplice terapia di combinazione**, prescrivendo l'**associazione pre-costituita di ACE-inibitore+diuretico+calcio antagonista** (Figura 4). Aggiunge, inoltre, ezetimibe al trattamento con statina, per migliorare ulteriormente il controllo del colesterolo LDL (Figura 5) (5,6). Congeda infine la paziente incoraggiandola a continuare nel percorso virtuoso appena intrapreso e dandole appuntamento a 2 mesi per valutare il raggiungimento ed il mantenimento dei target ottimali di pressione di colesterolo e l'eventuale possibilità, piuttosto concreta, di dover impostare un trattamento con le moderne terapie antidiabete, le quali coniugano una notevole efficacia cardioprotettiva con un ottimale controllo della glicemia (7).

Considerazioni conclusive

Il caso di Lorena appare piuttosto **paradigmatico**: una paziente che, ad una prima valutazione, appariva in buone condizioni generali, ma che ad una valutazione clinica globale presentava un **profilo di rischio "inaspettatamente" molto elevato**. L'ottimizzazione del controllo dei diversi determinanti del profilo di rischio

cardiovascolare globale - ipertensione, ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e diabete mellito - era assolutamente mandatoria per ridurre la probabilità che la paziente sviluppassse eventi cardiovascolari negli anni a venire. Considerando la "modesta" rilevanza del danno d'organo nella nostra paziente, appare concreta la possibilità di "azzerare" il suo livello di rischio, a patto che il controllo dei fattori di rischio sia ottimale e mantenuto nel tempo. **L'attuale disponibilità di asso-**

Nello studio PIANIST la triplice terapia di combinazione con perindopril/indapamide/amlopidina ha determinato una importante riduzione della pressione arteriosa in pazienti con ipertensione non adeguatamente controllata ed a rischio cardiovascolare elevato o molto elevato indipendentemente dal loro grado di ipertensione (pannello A) e dal tipo di trattamento seguito precedentemente (pannello B)



ACEI: ACE-inibitori; ARB: inibitori recettoriali dell'angiotensina; HCT: idroclorotiazide; AML: amlopidina

Rielaborazione grafica da ref. 5

Figura 4

Efficacia della terapia di combinazione tra una statina ad alta efficacia, quale la rosuvastatina, ed ezetimibe

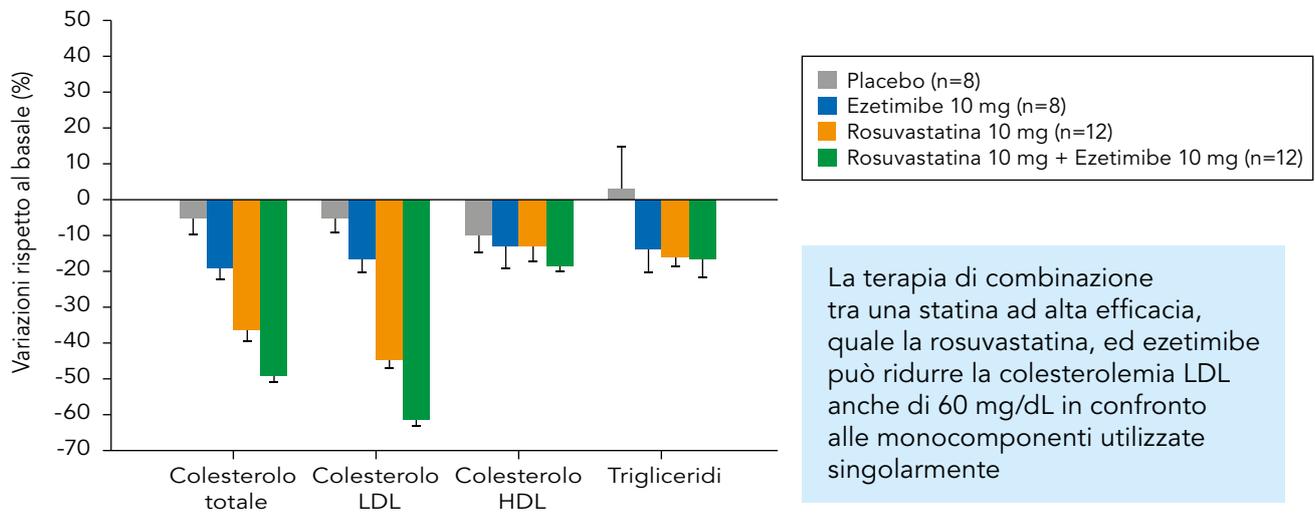


Figura 5

ciazioni precostituite efficaci e ben tollerate, rende questo obiettivo realmente perseguibile, sfruttando al meglio della nostra possibilità la **triangolazione vincente della prevenzione cardiovascolare**, tramite un medico motivato (e conseguentemente poco "inerte"), un paziente convintamente partecipe del proprio progetto terapeutico ed un trattamento semplice, efficace e ben tollerato.

Bibliografia

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
2. Williams B, Mancia G, Spiering W, et. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. J Hypertens. 2018;36(12):2284-2309.

3. Austin MA, King MC, Vranizan KM, et al. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. Circulation. 1990;82(2):495-506.
4. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.
5. 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;14(2):137-45.
6. Kosoglou T, Statkevich P, Yang B, et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. Curr Med Res Opin. 2004;20(8):1185-95.
7. American Diabetes Association. Addendum. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98-S110. Diabetes Care. 2020 Aug;43(8):1979.