

Attualità in tema di controllo e gestione del rischio cardiovascolare

Antonia Pravettoni

Controllare i fattori di rischio, in particolare l'ipertensione arteriosa, gestire le situazioni cliniche ad essa associate e, quando l'evento è ormai avvenuto, prevenire nuovi eventi sono tutt'ora le principali sfide della medicina cardiovascolare: una panoramica su alcuni dei più moderni approcci

È noto che gli obiettivi più importanti per ridurre la mortalità e morbilità cardiovascolari sono il controllo dei fattori di rischio (come l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il fumo di sigaretta) e la gestione della malattia conclamata per prevenire nuovi eventi. Per quanto riguarda il primo punto, il trattamento dell'ipertensione arteriosa è sicuramente una delle principali sfide che occorre affrontare, sia per l'enorme diffusione di questa condizione, sia per le difficoltà che richiede il raggiungimento dei target pressori e il controllo delle condizioni ad essa frequentemente associate, in particolare il danno d'organo. Le strade in questo senso possono prevedere il ricorso alla terapia di associazione, che permette una più efficace azione sui livelli pressori, e la scelta di farmaci in grado anche di proteggere gli organi bersaglio che la patologia ipertensiva tende a danneggiare. Tra questi un ruolo crescente è attribuito ai calcio-antagonisti, da soli o in associazione. In prevenzione secondaria, in pazienti con un pregresso infarto miocardico, ictus ischemico o attacchi ischemici transitori, la terapia antiaggregante, in modo particolare con aspirina, risulta ancora cruciale per ridurre in modo significativo il rischio di successivi eventi vascolari. Questi, in sintesi, gli argomenti discussi in un simposio dal titolo "Attualità in tema di controllo e gestione del rischio cardiovascolare" svoltosi nell'ambito del congresso "Conoscere e curare il cuore 2009", tenutosi a Firenze dal 13 al 15 marzo scorsi a cui hanno partecipato in veste di relatori la D.ssa Maddalena Lettino

(Pavia), la Prof.ssa Maria Lorenza Muiesan (Brescia) e il Prof. Gianfranco Parati (Milano).

■ Ipertensione arteriosa: l'importanza di una corretta misurazione

L'ipertensione arteriosa è considerata il principale fattore di rischio per le malattie cardiovascolari, al punto che per l'OMS lo stato ipertensivo rappresenta la prima causa di mortalità al mondo (*J Hypertens* 2007, 25: 1105-87). Un requisito essenziale per una corretta gestione dell'ipertensione è sicuramente l'accurata misurazione della pressione arteriosa (PA),

che può essere realizzata con metodiche diverse. I cut-off pressori per la definizione di ipertensione sono diversi a seconda che la pressione arteriosa sia misurata con metodica sfigmomanometrica (140/90 mmHg), come pressione ambulatoria sulle 24 ore (125/130 mmHg in media) o come pressione domiciliare (tabella 1) (*J Hypertens* 2007, 25: 1105-87).

Considerata l'importanza della questione e le problematiche ad essa correlate, riguardanti per esempio la precisione degli strumenti e la necessità di fornire dati quanto più ripetibili e indicativi della situazione pressoria, sono state realizzate da parte della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa (*Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare* 2008; 15: 63) e dell'European Society of Hypertension (*J Hypertens* 2008; 26: 1505-30) vere e proprie linee guida sulla misurazione pressoria, con particolare attenzione al ruolo dell'automisurazione a domicilio e del monitoraggio ambulatorio.

L'automisurazione della pressione arteriosa (SBPM, Self Blood Pressure Measurement) è particolarmente opportuna in alcune tipologie di soggetti, come nei pazienti con PA borderline o alta, nei pazienti con sospetta ipertensione da camice bianco o mascherata, anziani, diabetici, nelle donne in gravidanza e nei soggetti con ipertensione resistente. La scelta dell'apparecchio per la misurazione è cruciale per avere dati attendibili: sono preferibili i dispositivi semiautomatici elettronici che misurano la PA a livello del braccio, perché affidabili e più facili da usare. È importante che il medico segua e guidi il paziente

Tabella 1

Soglie diagnostiche per il monitoraggio dell'ABPM nell'adulto

Soglie compatibili con PA ambulatoria normale

- 24 ore <125/80 mmHg
- Periodo di veglia o diurno <130/85 mmHg
- Durante il sonno o periodo notturno <120/70 mmHg

Soglie compatibili con PA ambulatoria elevata

- 24 ore ≥130/80 mmHg
- Periodo di veglia o diurno ≥135/85 mmHg
- Durante il sonno o periodo notturno ≥120/70 mmHg

Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare 2008; 15: 63

nell'automisurazione, fornendo indicazioni sulla corretta modalità e sulla frequenza con cui realizzare le misurazioni. Oggi sta prendendo sempre più piede anche il telemonitoraggio della PA, un sistema di trasmissione delle misurazioni pressorie (attraverso internet o la linea telefonica) che, mediante un'analisi centralizzata, referti dettagliati e un supporto attivo alla decisione medica, permette un rapido feedback e aggiornamento del medico curante sullo stato di salute del paziente, con significativi vantaggi in termini di controllo pressorio (figura 1) (*J Hypertens* 2009; 27: 198-203).

Il monitoraggio ambulatorio (ABPM, Ambulatory Blood Pressure Measurement) è invece consigliato per i pazienti con sospetta ipertensione da camice bianco (alta PA misurata convenzionalmente e bassa PA al monitoraggio ambulatorio), sospetta ipertensione mascherata (bassa PA misurata convenzionalmente e alta PA al monitoraggio ambulatorio), sospetta ipertensione notturna, ipertensione resistente, pazienti anziani, diabetici, ipertensione durante la gravidanza, valutazione dell'ipertensione e come valutazione del trattamento ipertensivo (*Ipertensione e Prevenzione Cardiovascolare* 2008; 15: 63). Questa tecnica permette infatti di valutare non solo il calo pressorio, ma anche la durata e l'omogeneità dell'effetto antipertensivo nelle 24 ore: alcuni farmaci infatti garantiscono una ridu-

zione omogenea della PA durante l'intera giornata, altri, invece, perdono l'effetto terapeutico nelle ultime ore precedenti la somministrazione successiva (valle) o producono un'eccessiva riduzione pressoria al momento del massimo effetto (picco). La scelta di farmaci a lunga durata d'azione e in grado di contenere la variabilità pressoria quotidiana, come per esempio nifedipina GITS e altri farmaci con azione costante lungo tutte le 24 ore, può essere d'uso per assicurare al paziente un adeguato controllo pressorio lungo tutto l'arco della giornata.

■ Quale antipertensivo? Ruolo dei calcioantagonisti

L'obiettivo ultimo del trattamento antipertensivo è quello di ottenere la massima riduzione del rischio di mortalità e morbilità cardiovascolari. Per ottenere tale risultato è essenziale raggiungere i target pressori, oltre che controllare tutti gli altri fattori che contribuiscono ad aumentare il rischio cardiovascolare.

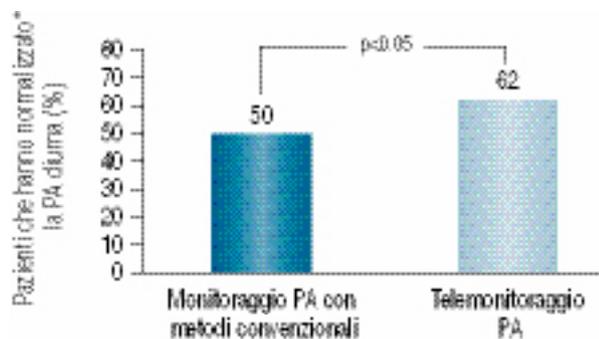
Nella maggior parte dei pazienti sono spesso necessari due o più farmaci antipertensivi in associazione per raggiungere il target pressorio (PA <140/90 mmHg), soprattutto in quelli con un elevato rischio cardiovascolare (PA <130/80 mmHg). Le combinazioni possibili tra farmaci antipertensivi sono molteplici, ma in linea di massima i calcioantago-

nisti sono quelli che offrono la maggiore possibilità di combinazione con le altre classi (figura 2) (*J Hypertens* 2007; 25: 1105-87).

A supporto della capacità dei calcioantagonisti di ridurre efficacemente la PA e il rischio cardiovascolare sia in monoterapia che in combinazione sono particolarmente importanti i risultati ottenuti in studi clinici che hanno valutato l'effetto di nifedipina GITS (GastroIntestinal Therapeutic System). In pazienti ipertesi con almeno un fattore di rischio addizionale lo studio INSIGHT ha dimostrato che nifedipina GITS 30 mg presenta un'elevata efficacia antipertensiva, analoga a quella ottenuta con co-amilozone (idrocrotiazide 25 mg + amiloride 2.5 mg) e riduce, in termini di rischio assoluto, la mortalità e la morbilità cardio e cerebrovascolare, con un buon profilo di tollerabilità (*Lancet* 2000; 356: 366-72). Lo studio ACTION ha inoltre dimostrato che, anche nei pazienti con malattia coronarica e angina pectoris, nifedipina GITS riduce in modo significativo l'incidenza di eventi cardiovascolari rispetto a quelli trattati con placebo (*Lancet* 2004; 364: 849-57). Tali effetti possono almeno in parte essere spiegati con le evidenze sulla capacità di nifedipina di preservare la funzione endoteliale e di ridurre la progressione dell'aterosclerosi carotidea e generalizzata, di proteggere dal danno d'organo renale, di intervenire sul rimodellamento arteriolare.

Figura 1

Studio TeleBPCare: normalizzazione della pressione arteriosa ambulatoriale diurna

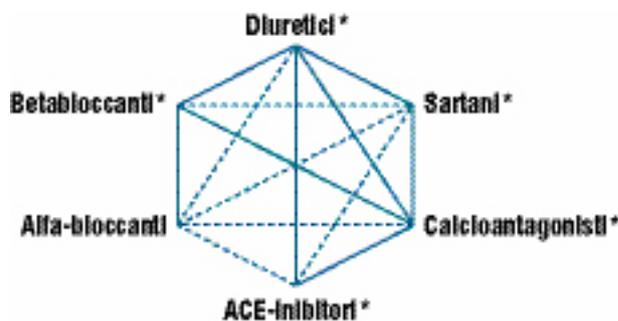


* PA diurna normalizzata <math>< 130/80</math> mmHg

J Hypertens 2009; 27: 198-203

Figura 2

Possibili associazioni tra diverse classi di farmaci antipertensivi



— combinazioni più razionali

* classi di farmaci con evidenza di beneficio

Moda da *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87

■ Associazione calcioantagonisti/ARBs

Tra le associazioni con calcioantagonisti, particolare interesse sta ora suscitando la combinazione con antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARBs). Questi ultimi hanno mostrato gli stessi effetti a lungo termine degli ACE-inibitori sia sulla riduzione della pressione arteriosa che su altri outcome (morte, eventi cardiovascolari, qualità di vita, livelli lipidici, progressione del diabete, massa o funzione ventricolare sinistra e malattia renale), ma sono in genere meglio tollerati (*Ann Intern Med* 2008; 148: 16-29; *J Hypertens* 2008; 26: 819-24).

Da uno studio che ha valutato l'efficacia e la sicurezza della monoterapia con nifedipina GITS 20 mg/die o losartan 50 mg/die e la combinazione dei due farmaci in pazienti ipertesi, è emerso che la terapia di combinazione migliora il controllo dei valori pressori sistolici e diastolici rispetto alle singole monoterapie nell'arco dell'intera giornata (*figura 3*) (*J Cardiovasc Pharmacol* 2004; 43: 300-5).

Lo studio ADVANCE-Combi, in pazienti con ipertensione essenziale, ha mostrato che, dopo 16 settimane di trattamento, sia l'associazione nifedipina a rilascio controllato (CR)/valsartan sia l'associazione amlodipina/valsartan riducevano significativamente la PA, ma nel gruppo nifedipina CR/valsartan si è osservata una riduzione pressoria di maggiore entità ($p < 0.01$) (*figura 4*). L'associazione nifedipina CR/valsartan ha inoltre permesso di ottenere in una percentuale statisticamente maggiore di pazienti ($p < 0.001$) il target pressorio raccomandato dalle ultime linee guida ESH/ESC (*Hypertens Res* 2006; 29: 789-96).

Figura 3

Effetto dell'associazione nifedipina/losartan sulla pressione arteriosa nelle 24 ore

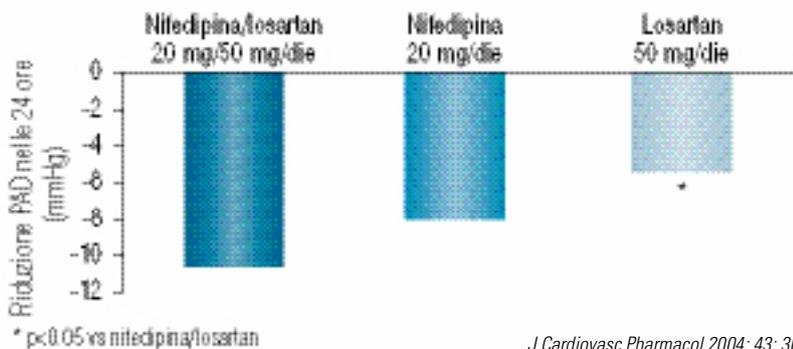
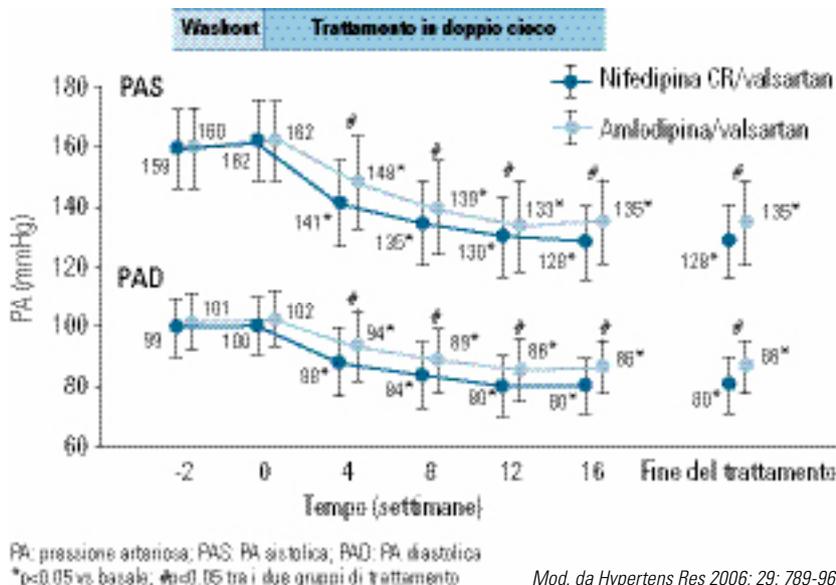


Figura 4

Studio ADVANCE-Combi: effetto sulla pressione arteriosa dell'associazione nifedipina CR/valsartan vs amlodipina/valsartan



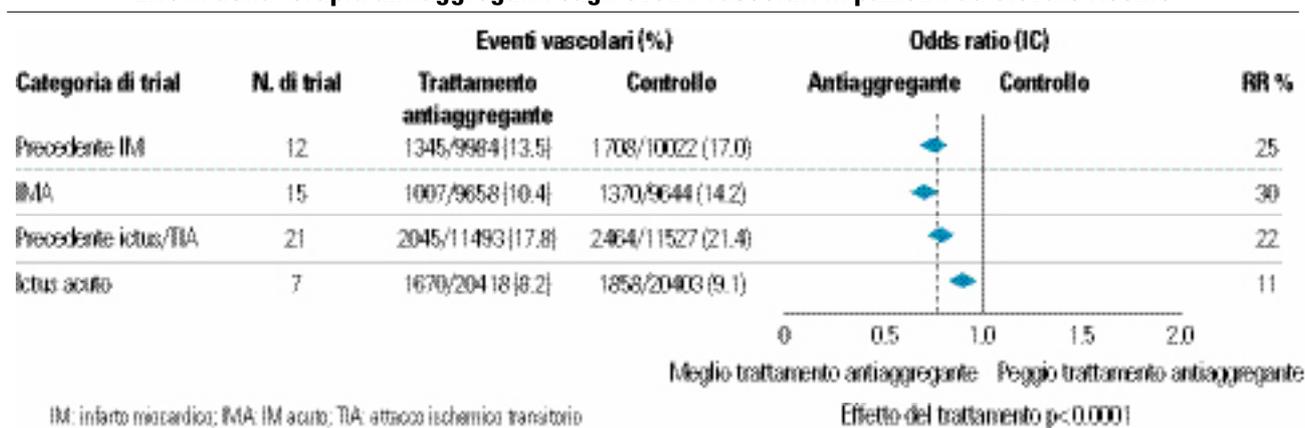
Lo studio NICE Combi ha dimostrato che l'associazione nifedipina RC/candesartan (20 mg/8 mg die), in pazienti con ipertensione essenziale non adeguatamente controllati dalla monoterapia con candesartan 8 mg, ha ridotto la PA in misura statisticamente superiore a candesartan in monoterapia, titolato fino a 12 mg/die. Solo la terapia di associazione ha inoltre ridotto significativamente l'escrezione urinaria di albumina, suggerendo come l'associazione nifedipina CR/candesartan a basse dosi sia superiore della monoterapia con candesartan anche nella protezione renale (*J Hypertens* 2005; 23: 445-53). Le potenzialità dell'associazione tra nifedipina e ARBs sono ancora in fase di approfondimento. Lo studio TALENT, uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, sta ora valutando l'efficacia terapeutica (PA sistolica media delle 24 ore dopo 16 settimane di trattamento rispetto al basale, misurata mediante ABPM) di nifedipina GITS 20 mg/die e di telmisartan 80 mg/die, in monoterapia o in associazione, in 400 pazienti ipertesi con un elevato rischio cardiovascolare, reclutati in 40 centri dell'ipertensione arteriosa italiani e spagnoli.

■ Aspirina: una molecola sempre attuale

In seguito ad un evento vascolare la terapia antiaggregante riveste un ruolo cruciale per la prevenzione di altri eventi. Tra i farmaci che hanno acquisito maggiore solidità nel tempo vi è in primo luogo l'aspirina a basse dosi (75-150 mg/die), la cui posologia più

Figura 5

Effetti della terapia antiaggreganti sugli eventi vascolari in pazienti ad elevato rischio



IMI: infarto miocardico; IMA: IM acuto; TIA: attacco ischemico transitorio

Mod. da BMJ 2002; 324: 71-86

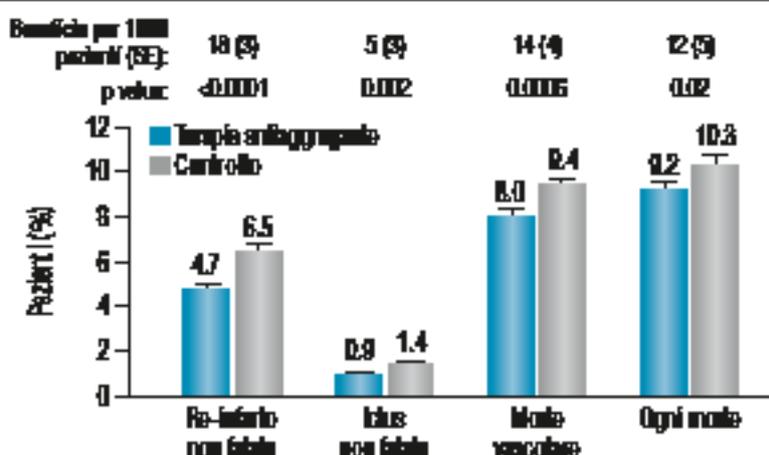
studiata e utilizzata è quella di 100 mg/die. Diversi trial clinici hanno dimostrato la sua efficacia nella prevenzione primaria e secondaria dell'infarto miocardico, dell'ictus e della morte cardiovascolare, e nel trattamento acuto dell'infarto, dell'angina instabile e dell'ictus ischemico. In particolare la metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, che ha rivalutato numerosi studi clinici in cui era stato confrontato un antiaggregante piastrinico (in larga misura rappresentato dall'aspirina) con il placebo, ha mostrato che nei pazienti con un elevato rischio cardiovascolare (precedente infarto miocardico, infarto miocardico acuto, precedente ictus ischemico o TIA, ictus ischemico acuto) si è osservata una riduzione significativa del rischio relativo di nuovi eventi vascolari se assegnati al trattamento farmacologico attivo (figura 5). In particolare nei soggetti con precedente infarto miocardico il trattamento antiaggregante ha ridotto il rischio di nuovi eventi cardio-cerebrovascolari del 25% (p<0.0001) rispetto ai soggetti non trattati (figura 5). La terapia con aspirina ha ridotto sia le recidive di eventi analoghi a quello per cui è stata prescritta, sia la comparsa di altre manifestazioni ischemiche vascolari (figura 6) (BMJ 2002; 324: 71-86). Su queste basi le linee guida raccomandano l'utilizzo di una terapia antiaggregante con aspirina in prevenzione secondaria in pazienti con angina cronica stabile, con sindrome coronarica acuta,

con infarto miocardico acuto ad ST sopraslivellato o con un precedente infarto miocardico, dopo bypass coronarico, con ictus ischemico acuto/TIA o precedente ictus ischemico/TIA, con malattia vascolare periferica, e suggeriscono differenti posologie dalla fase acuta al successivo trattamento cronico (Eur Heart J 2004; 25: 166-81). Negli ultimi anni alcuni studi hanno mostrato che la doppia antiaggregazione con aspirina associata ad un inibitore del recettore piastrinico per l'ADP, come clopidogrel, è in grado di ridurre ulteriormente gli eventi in prevenzione secondaria rispetto alla monoterapia (N Engl J Med 2001; 345: 494-502), suggerendo l'opportunità della doppia antiaggregazione con

aspirina e clopidogrel nel trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome coronarica acuta (Eur Heart J 2004; 25: 166-81), e nei pazienti rivascolarizzati per via percutanea con l'applicazione di uno stent coronarico. La terapia antiaggregante ha oggi un ruolo insostituibile nella pratica clinica, benché esistano ancora aspetti da chiarire, come la variabilità della risposta individuale agli antiaggreganti, per la quale le incertezze vanno dalla definizione diagnostica alle metodiche per evidenziarla, e la gestione del rischio di sanguinamento, che si fa particolarmente importante quando è indicata l'associazione di più farmaci antiplastrinici o dell'antiaggregante con l'anticoagulante orale.

Figura 6

Pazienti con precedente infarto miocardico (2 anni di trattamento)



Mod. da BMJ 2002; 324: 71-86