

Dalle carte del rischio alle linee guida: gli strumenti per la valutazione e la gestione del rischio cardiovascolare

From risk charts to guidelines: tools for evaluation and management of cardiovascular risk

Cristina Castello¹, Furio Colivicchi², Mariagrazia Sclavo³,
Massimo Uguccioni⁴, Alberto Genovesi Ebert⁵, Maurizio G. Abrignani⁶,
Pompilio Faggiano⁷, Carmine Riccio⁸

ABSTRACT: *From risk charts to guidelines: tools for evaluation and management of cardiovascular risk. C. Castello, F. Colivicchi, M.G. Sclavo, M. Uguccioni, A. Genovesi Ebert, M.G. Abrignani, P. Faggiano, C. Riccio.*

Despite the wide improvement of diagnostic techniques and the introduction of effective pharmacological and instrumental therapeutic strategies aimed to the treatment of cardiovascular diseases, their incidence and lethality are still elevated, with economic implications increasingly less sustainable by the public medical systems.

The modern practice of cardiovascular prevention requires, thus, that diagnostic and therapeutic interventions, both at population level and on the single patient, should be more and more precise, effective, and appropriate. From

this point of view, a correct global cardiovascular risk stratification assumes a preponderant relevance, in order to allow an adequate therapeutical response. For this purpose several work instruments, as risk charts and guidelines, namely dedicated to arterial hypertension and dyslipidemias, were developed and offered to clinicians interested in cardiovascular prevention.

The aim of this review is to illustrate, in synthesis, those instruments, aiming to facilitate their implementation, thus reducing the actual gap between theoretical indications and the real world.

Keywords: risk charts, guidelines, cardiovascular prevention.

Monaldi Arch Chest Dis 2006; 66: 20-43.

¹ Cardiologa, AUSL Verona.

² Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliera "S. Filippo Neri", Roma.

³ U.O. di Cardiologia, ASL Valle d'Aosta, Aosta.

⁴ U.O. di Cardiologia, Ospedale "CTO A. Alesini", Roma.

⁵ U.O. di Cardiologia, Spedali Riuniti, Livorno.

⁶ U.O. di Cardiologia, A.O. S. Antonio Abate, Trapani.

⁷ U.O. di Cardiologia, A.O. Spedali Riuniti, Brescia.

⁸ U.O. di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, A.O. S. Sebastiano, Caserta.

Introduzione

Nonostante che i dati epidemiologici abbiano dimostrato come l'aumento dell'aspettativa di vita osservato negli ultimi decenni nei paesi occidentali sia in larga misura dovuto agli effetti favorevoli del vistoso miglioramento delle tecniche diagnostiche e dell'introduzione di efficaci strategie terapeutiche farmacologiche e strumentali per il trattamento delle malattie cardiovascolari, l'incidenza e la letalità di queste ultime continuano a rimanere elevate a causa sia dell'invecchiamento della popolazione generale, con la conseguente prolungata esposizione agli stress psico-fisici, sia delle sfavorevoli modificazioni dello stile di vita associate all'urbanizzazione ed all'industrializzazione. Pertanto il carico globale di malattia legato alle patologie cardiovascolari continua a crescere in modo drammatico con risvolti economici sempre meno sostenibili per i sistemi sanitari pubblici, a causa dei crescenti costi relativi alle tecnologie diagnostiche avanzate, alle ospedalizzazioni, alle terapie farmacologiche ed alle pro-

cedure strumentali, nonché della crescente domanda di salute da parte della popolazione.

La prevenzione della comparsa e della progressione della malattia aterosclerotica costituisce nel contempo sia una risposta a questo scenario sia un problema aggiuntivo, in quanto comporta un ulteriore costo in sistemi con possibilità di consumo di risorse sempre minore. La moderna pratica della prevenzione cardiovascolare richiede pertanto che gli interventi (percorsi diagnostici e terapeutici) a livello sia di popolazione sia del singolo cittadino siano sempre più precisi, efficaci ed appropriati. In quest'ottica assume rilevanza preponderante la corretta stratificazione del rischio cardiovascolare, cui deve conseguire un'adeguata risposta terapeutica. A tale scopo sono stati messi a disposizione dei clinici interessati alla prevenzione diversi strumenti di lavoro, ed in particolare alcune carte del rischio e differenti linee guida, di grande importanza scientifica e culturale ma presentanti spesso notevoli complessità e difficoltà di trasferimento alla gestione clinica dei singoli pazienti.

Questa review si prefigge di illustrare sinteticamente quanto emerge dai più aggiornati di tali strumenti, e precipuamente da quelli rivolti alle dislipidemie ed all'ipertensione arteriosa, prescelti a causa della larghissima diffusione di queste condizioni e del loro alto impatto sul rischio cardiovascolare, allo scopo di facilitare la loro implementazione e di contribuire a ridurre il gap oggi esistente tra quanto dovrebbe essere fatto e quanto invece avviene nella realtà clinica.

Le Carte del Rischio

La malattia aterotrombotica cardiovascolare rappresenta una condizione caratterizzata da un'eziopatogenesi complessa e multifattoriale. Gli interventi volti a prevenire l'insorgere delle manifestazioni cliniche di tale patologia non dovrebbero quindi considerare i singoli fattori predisponenti (ipertensione, dislipidemie, diabete mellito, eccesso ponderale, inattività fisica, fumo, etc.), ma dispiegarsi in ragione del profilo complessivo di rischio del paziente [1]. Nella pratica clinica, un approccio coerente alla prevenzione delle malattie cardiovascolari richiede dunque al medico significative capacità di sintesi e può risultare di particolare difficoltà nel caso singolo. Il medico pratico, infatti, prima di ipotizzare un qualsiasi piano d'intervento, deve riconoscere la probabilità che il proprio paziente ha di incorrere in eventi cardiovascolari avversi a breve, medio e lungo termine. Tale valutazione preliminare non è sempre facile, in quanto richiede la raccolta sistematica di dati anamnestici, obiettivi e di laboratorio e la loro coerente integrazione in un quadro complessivo e sintetico. In questo contesto sono stati sviluppati e proposti alla comunità medica numerosi strumenti come algoritmi, programmi informatici e soprattutto carte del rischio, con l'intento di facilitare i processi di definizione del rischio cardiovascolare individuale nel campo della prevenzione primaria, a partire da semplici informazioni cliniche immediatamente disponibili "sul campo".

Il rischio globale assoluto e le carte del rischio in prevenzione primaria

Fino alla fine degli anni ottanta le linee guida per la prevenzione primaria della malattia aterosclerotica cardiovascolare erano indirizzate prioritariamente al trattamento dei singoli fattori di rischio, quali soprattutto l'ipertensione e le dislipidemie [2]. Tuttavia, i risultati degli studi epidemiologici osservazionali e dei grandi trial d'intervento nel campo di questi fattori di rischio hanno sostanzialmente mutato tale approccio selettivo [1]. In epoca recente l'identificazione degli individui con aumentato rischio cardiovascolare, potenziali candidati ad interventi preventivi di maggiore impegno, ha quindi conosciuto una significativa innovazione metodologica attraverso l'introduzione del concetto di "rischio cardiovascolare globale assoluto", introdotto per la prima volta nella pratica clinica nel 1993 in Nuova Zelanda [3] e successivamente ripreso da varie Consensus Conference e linee guida. Tale parametro è un indicatore dell'incidenza della malattia in determinate categorie di individui e risulta potenzialmen-

te prevedibile sulla base dei livelli dei principali fattori di rischio nel singolo individuo. Nel dettaglio, il termine rischio cardiovascolare globale è impiegato per indicare la probabilità che ha un singolo individuo, appartenente ad una specifica popolazione, di essere colpito da una delle possibili manifestazioni della malattia aterotrombotica cardiovascolare nell'arco di un definito intervallo temporale, successivo all'osservazione clinica iniziale, in genere compreso tra i cinque ed i dieci anni [4].

Il riferimento al rischio cardiovascolare globale ha il vantaggio di rispettare l'eziologia multifattoriale della malattia aterotrombotica e quindi di favorire la definizione di diverse possibili opzioni terapeutiche sulla base del profilo clinico individuale, facilitando anche un'eventuale considerazione delle preferenze del paziente. In pratica, la determinazione del rischio viene operata nel singolo individuo tenendo conto dell'età, del sesso di appartenenza, di molteplici fattori di ordine metabolico (colesterolemia totale, colesterolemia-LDL, colesterolemia-HDL, diabete mellito) e biologico (pressione arteriosa), nonché delle caratteristiche dello stile di vita individuale (fumo di sigaretta, sedentarietà). Si pone tuttavia il problema per il medico pratico di quantificare il rischio cardiovascolare globale utilizzando l'insieme delle informazioni a sua disposizione. In questo contesto le carte del rischio sono state quindi ideate come strumenti pratici in grado di offrire la possibilità di integrare il peso di pochi significativi elementi clinici di facile rilevazione, consentendo una stima quantitativa ed obiettiva, ancorché approssimata, del rischio cardiovascolare globale individuale del paziente. Questi strumenti possono dunque aiutare in modo significativo il medico nel processo decisionale che deve necessariamente precludere alle scelte di intervento.

Aspetti metodologici generali

Lo sviluppo di una specifica carta del rischio per la prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari consegue ad una complessa serie di passaggi metodologici, che ha inizio con l'identificazione della popolazione di riferimento. Questo primo momento è di particolare importanza, in quanto la carta che verrà sviluppata avrà valore e sarà applicabile solo nella popolazione prescelta. Infatti, specifiche popolazioni possono differire in modo sostanziale in termini di prevalenza dei singoli fattori di rischio, interazione con elementi ambientali ed incidenza delle manifestazioni cliniche di malattia [5]. Pertanto, i dati raccolti, come pure le analisi sviluppate in una particolare realtà, non possono essere semplicemente trasposti ad una diversa popolazione. I soggetti selezionati, che costituiscono la coorte di studio, un campione di dimensioni significative, ritenuto adeguatamente rappresentativo della popolazione di interesse, verranno sottoposti ad una valutazione iniziale volta alla rilevazione di tutti quei fattori che possono avere un potenziale ruolo nell'eziopatogenesi delle malattie cardiovascolari. Successivamente tale coorte verrà seguita, in assenza di specifici interventi clinici, per un lungo periodo di tempo, in genere di durata superiore ai 10 anni (studio longitudinale osservazionale di coorte). Durante

tale periodo verranno registrati tutti gli eventi cardiovascolari avversi che si verificano nella coorte e che sono stati preliminarmente riconosciuti come rilevanti (end-point dell'indagine). A partire dai dati relativi all'incidenza degli end-point prescelti si procederà quindi allo sviluppo della carta del rischio attraverso una serie di complessi passaggi statistici. Si ricorrerà, infatti, all'analisi statistica multivariata per identificare i potenziali fattori eziologici degli eventi cardiovascolari avversi che si verificano nel contesto della coorte di studio ed al successivo sviluppo delle cosiddette "funzioni di rischio". Tali costruzioni matematiche includono tre elementi fondamentali, che rendono le funzioni di rischio, e quindi le carte da esse derivate, specifiche per popolazione:

1. i livelli specifici dei singoli fattori di rischio nella popolazione in esame (ad esempio la media dei valori di colesterolemia della popolazione);
2. i coefficienti derivanti dall'analisi multivariata, che attribuiscono il "peso" eziologico ad ogni singolo fattore nella popolazione considerata;
3. l'incidenza delle manifestazioni cliniche della malattia nella popolazione in esame.

Inoltre, si deve rilevare che i diversi studi epidemiologici hanno considerato differenti end-point cardiovascolari nelle loro coorti di osservazione. Ad esempio negli studi di Framingham e Seven Countries Study Italia [5, 6] sono stati considerati gli eventi coronarici fatali e non fatali, nello studio PROCAM l'infarto miocardico acuto fatale e non fatale [7] e nel progetto europeo SCORE la mortalità cardiovascolare totale [8]. Conseguentemente le carte del rischio che derivano da tali studi non sono

precisamente confrontabili, in quanto stimano il rischio assoluto per diversi end-point predefiniti.

Applicazione delle funzioni di rischio

La funzione di rischio che è stata impiegata in passato con maggiore frequenza per le popolazioni nordamericane ed europee è quella derivante dallo studio di Framingham [6], che in particolare, contiene le seguenti variabili: età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia HDL, fumo di sigarette (presenza/assenza) e diabete mellito (presenza/assenza). I vantaggi di questa funzione sono rappresentati da: 1) lunga durata del follow-up, 2) disponibilità di dati relativi ad entrambi i sessi, 3) utilizzo di variabili cliniche di facile rilevazione.

Le raccomandazioni congiunte delle principali società scientifiche europee (European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society, European Society of Hypertension, International Society of Behavioural Medicine, European Society of General Practice/Family Medicine ed European Heart Network) [1] del 1998 facevano appunto riferimento alla funzione di rischio di Framingham. In effetti, la versione europea (figura 1) rappresenta una semplificazione della proposta originale ed è stata costruita senza tenere conto della colesterolemia HDL, che viene arbitrariamente fissata a valori di 39 mg/dl per gli uomini e di 43 mg/dl per le donne.

Tuttavia, si deve rilevare che l'uso della funzione di rischio di Framingham in popolazioni diverse da quella per cui essa è stata originariamente svilup-

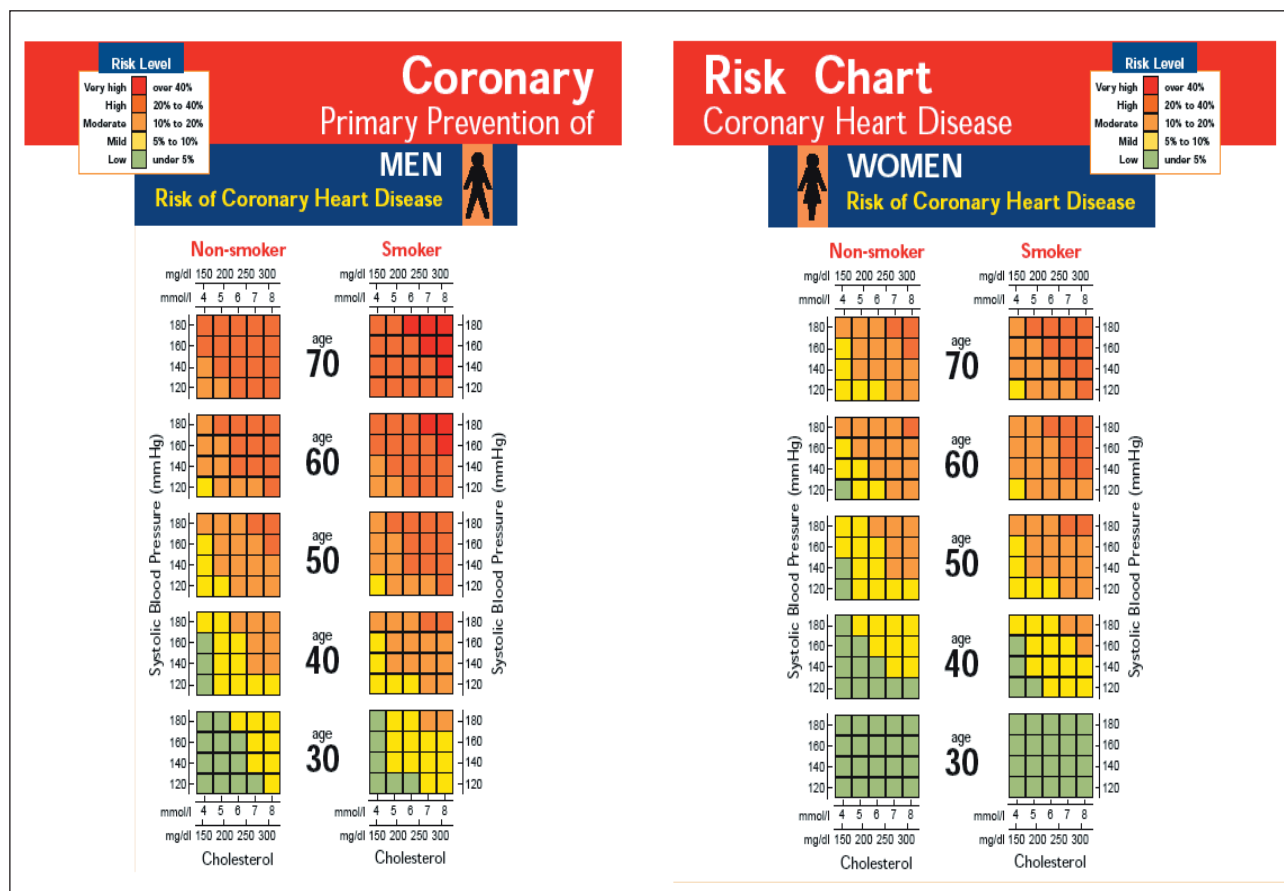


Figura 1. - Carta del rischio delle Società Scientifiche Europee (1998) [1].

pata, e che presentano un rischio cardiovascolare verosimilmente inferiore, è stato ripetutamente oggetto di fondate critiche [9]). I lavori comparativi hanno dimostrato, infatti, che, se essa è approssimativamente applicabile nelle popolazioni nordeuropee [10], determina invece una consistente sovrastima del rischio cardiovascolare globale nelle popolazioni dell'area mediterranea [11]. Al fine di superare queste difficoltà l'International Task Force on Coronary Heart Disease Prevention ha proposto un'altra funzione di rischio, derivata dallo studio tedesco PROCAM [7]. In questa seconda funzione sono utilizzati, oltre alle variabili incluse nella funzione di Framingham, altri due fattori di rischio: la familiarità per evento coronarico precoce (sotto i 60 anni) ed i trigliceridi ematici. Inoltre, la colesterolemia totale è stata sostituita con la colesterolemia LDL.

Recentemente inoltre è stata resa disponibile una funzione di rischio italiana, che deriva dall'analisi della coorte italiana del Seven Countries Study [11]. Tale funzione deriva dall'analisi di coorte di gruppi di uomini abitanti nei comuni di Montegiorgio (AN) e Crevalcore (BO), che sono stati reclutati ed inclusi nello studio negli anni sessanta. Si tratta dunque di una popolazione rurale di sesso maschile, in cui le coorti sono relative a generazioni oggi molto anziane.

Infine, per completare il quadro relativo alle diverse funzioni di rischio ed alle relative carte, nel mese di giugno 2003 è stato pubblicato sull'European Heart Journal il report finale del progetto europeo SCORE [8], in cui un gruppo di ricercatori europei ha raccolto ed assemblato i dati derivanti da 12 studi longitudinali di coorte europei, per un totale di 205.178 soggetti (88.080 donne e 117.098 uomini). Dall'analisi complessiva di questi dati è stata costruita una funzione di rischio "europea" in grado di

consentire la stima del rischio assoluto di "patologia cardiovascolare fatale" a 10 anni. Il progetto SCORE ha portato alla costruzione di due carte del rischio, una basata sui livelli di colesterolo totale ed una sul rapporto colesterolo totale/colesterolo HDL, ulteriormente differenziate per regioni europee ad alto e basso (figura 2) rischio di eventi cardiovascolari. Si deve tuttavia rilevare come questo studio differisca sostanzialmente dai precedenti dal punto di vista metodologico, avendo ricompreso dati solo in parte omogenei e derivanti da coorti selezionate in tempi sostanzialmente diversi (dal 1972 al 1988).

Nella tabella 1 sono riportate le caratteristiche fondamentali delle principali carte del rischio citate.

Un discorso a parte in questo specifico contesto deve esser riservato al Progetto CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità. Tale iniziativa si è proposta di arrivare alla formulazione di una carta del rischio specifica per la popolazione italiana. Lo studio ha fatto riferimento al follow-up di 17 coorti, arruolate tra la metà degli anni ottanta e gli anni novanta, seguite longitudinalmente fino al dicembre 1998 (15 coorti avevano arruolato soggetti provenienti dalla popolazione generale italiana e 2 includevano soggetti provenienti da popolazioni lavorative). Le coorti avevano in comune la metodologia di raccolta delle informazioni clinico-strumentali di base ed hanno incluso 39.146 soggetti (16.658 uomini e 22.488 donne, d'età compresa tra 20 e 84 anni), che sono stati seguiti in media rispettivamente per 10 gli uomini e per 5 anni le donne. I dati longitudinali di queste coorti hanno consentito lo sviluppo di carte del rischio specifiche per il rischio di primo evento coronarico (end-point predefinito) entro 10 anni per gli uomini e 5 per le donne (figura 3). I risultati del Progetto CUORE sono stati pubblicati sull'Italian

Heart Journal [12] e presentati alla comunità dei clinici attraverso il sito web dell'Istituto Superiore di Sanità (www.cuore.iss.it).

Carte del rischio e stratificazione del rischio

La definizione delle funzioni di rischio e la conseguente creazione delle carte rende possibile il riconoscimento della probabilità di ammalarsi di una particolare malattia cardiovascolare in un determinato periodo di tempo. In particolare, il valore soglia utilizzato nelle linee guida europee ed americane per l'identificazione dei soggetti con rischio più elevato è rappresentato da una probabilità di eventi avversi uguale o

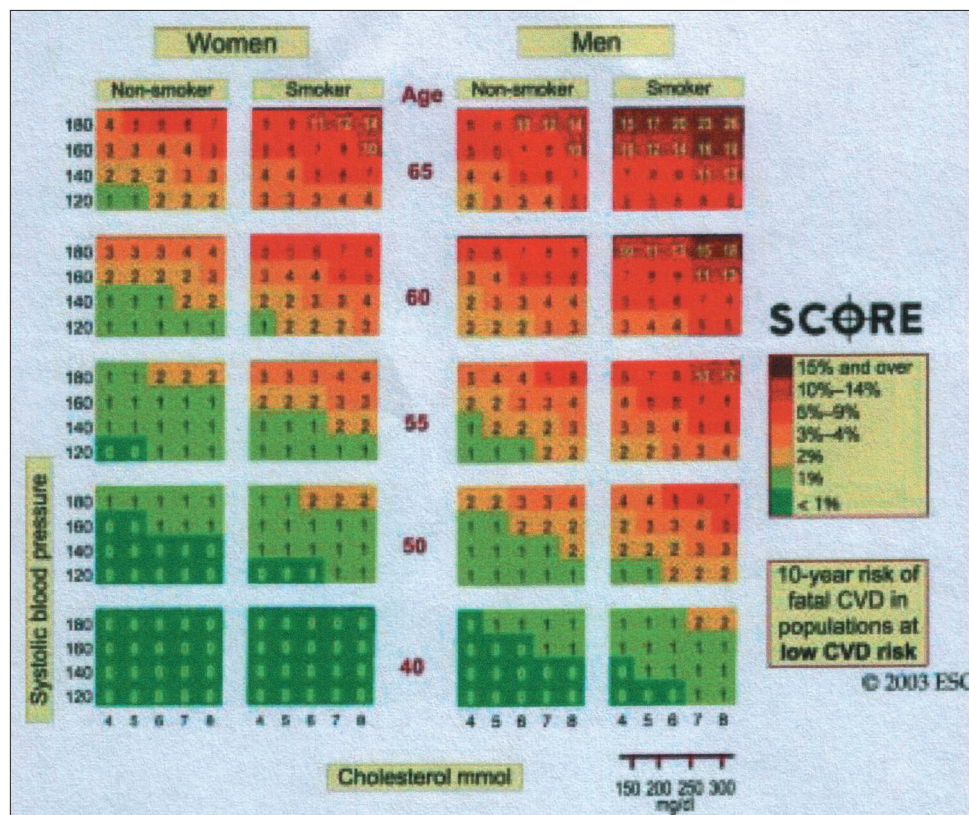


Figura 2. - Carta del rischio europea SCORE per le regioni a basso rischio (2003) [8].

Tabella 1. - Caratteristiche di alcuni studi epidemiologici che hanno originato carte del rischio.

	Framingham USA	PROCAM Germania	SCS Italia	Progetto SCORE Italia
Uomini	2489	4407	1712	117098*
Donne	2586	-	-	88080*
Età	30-74 anni	40-65 anni	40-59 anni	45-64 anni
Arruolamento	1971-74	1979	1960	1972-1988
Follow-up	12 anni	10 anni	25 anni	10 anni
End-point	Eventi coronarici fatali e non fatali	Infarto miocardico fatale e non fatale	Eventi coronarici fatali e non fatali	Qualsiasi decesso riconducibile a patologie cardiovascolari

* dati relativi dalla sommatoria di 12 diversi studi di coorte.



Figura 3. - Carta del rischio del progetto CUORE (2004) [12].

superiore al 20% nei successivi 10 anni. La scelta del valore soglia del 20% è arbitraria, ma deve la sua origine alla valutazione dei risultati dei grandi studi clinici d'intervento con statine. In questi trial, infatti, i risultati ottimali in termini di rapporto tra rischi e benefici sono stati raggiunti per valori di rischio cardiovascolare globale prossimi al 1,5% annuo [13, 14]. Il limite del 20% in 10 anni segna dunque il passaggio ad una categoria di rischio in cui l'intervento è chiaramente appropriato.

Impiego pratico delle carte

La carta del rischio del progetto CUORE [12] è divenuta di grande attualità nel nostro paese a seguito del suo utilizzo da parte della Commissione Unica del Farmaco (CUF) nella stesura della nuova "nota 13" [15]. Tale provvedimento ministeriale stabilisce i criteri di rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti nel trattamento farmacologico delle dislipidemie. A tale proposito, occorre tuttavia precisare che la "nota 13", pur avendo il merito di introdurre il concetto di rischio cardiovascolare globale e di proporre l'uso della carta del rischio "CUORE", può causare confu-

sione in quanto considera la stessa uno strumento per stimare il rischio "cardiovascolare". Diversamente, la carta in questione stima invece il solo rischio "coronarico" (eventi coronarici fatali e non).

La carta può essere utilizzata per stimare il rischio solo in soggetti che non hanno avuto un evento cardiovascolare o altra malattia di natura aterosclerotica (regime di prevenzione primaria). Per stimare il rischio cardiovascolare assoluto nei successivi 10 anni è necessario prendere inizialmente in considerazione il sesso e l'eventuale presenza di diabete mellito. Sono, infatti, disponibili 4 tabelle diverse per uomini e donne e per soggetti diabetici e non diabetici. All'interno di ciascuna tabella bisogna individuare quindi la casella che corrisponde alla combinazione di: decennio d'età, esposizione al fumo (fumatore/non fumatore), livello di colesterolemia totale (in mg/dl o in mmol/l), valore della pressione arteriosa sistolica (in mmHg) (figura 3). Vengono considerati a rischio elevato i soggetti che hanno un rischio maggiore del 20% di incorrere in un evento cardiovascolare nei successivi 10 anni.

In base al testo della "nota 13", che attualmente rappresenta il documento di riferimento sull'appro-

priatezza economica della prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti, in regime di prevenzione primaria sono rimborsabili i farmaci ipolipemizzanti per quei pazienti che hanno un rischio assoluto maggiore del 20% di sviluppare un evento coronarico nei successivi 10 anni sulla base della carte del rischio del progetto CUORE. La dislipidemia deve essere valutata dopo un adeguato intervento dietetico. Fanno eccezione i pazienti affetti da dislipidemia familiare, per i quali la "nota 13" prevede la rimborsabilità delle statine e degli altri farmaci con effetto sui lipidi plasmatici indipendentemente dalla stima del rischio sulla base della carta del rischio.

La carta può essere anche utilizzata, empiricamente, per valutare come si modifica il livello del rischio nei decenni successivi, se rimane costante l'esposizione ai fattori di rischio. L'effetto indotto dai cambiamenti della colesterolemia, dei valori della pressione arteriosa e della condizione di fumatore sulla modificazione del rischio può essere valutato confrontando le caselle che corrispondono a diversi valori di ciascun fattore di rischio. Questo tipo d'utilizzo della carta, sia pure non precisamente corretto dal punto di vista metodologico, può risultare particolarmente utile negli interventi di counseling ed educazione sanitaria. Il medico, ricorrendo alla carta del rischio, può, infatti, mostrare direttamente al paziente l'effetto che può essere ottenuto mediante la riduzione (per la pressione arteriosa o la colesterolemia) o l'eliminazione (per il fumo) di uno o più fattori di rischio. Infine, la carta del rischio può essere anche utilizzata allo scopo di rassicurare adeguatamente i soggetti a basso rischio.

In conclusione, le carte del rischio rappresentano uno strumento semplice ed obiettivo per stimare la probabilità del singolo paziente di andare incontro ad eventi coronarici negli anni successivi alla valutazione iniziale. È tuttavia importante tenere presente che esse sono valide nei soggetti che non hanno avuto precedenti eventi cardiovascolari, per i range di età impiegati negli studi di coorte e solo se i fattori di rischio sono misurati seguendo una metodologia corretta. Inoltre, l'uso di carte del rischio derivate da popolazioni differenti da quelle in cui vengono applicate può comportare errori nell'identificazione degli individui ad aumentato rischio. Per questo motivo è particolarmente importante l'introduzione della carta del rischio italiana derivante dal Progetto CUORE e sviluppata dall'Istituto Superiore di Sanità.

Linee guida per la diagnosi ed il trattamento delle dislipidemie

Allo stato attuale sono disponibili diverse linee guida sulla gestione dell'ipercolesterolemia in particolare e delle dislipidemie più in generale, elaborate da enti internazionali o nazionali.

Attualmente i principali documenti statunitensi ed europei di riferimento sono i seguenti:

- National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) Guidelines - 2001 [16, 17];
- Linee guida Europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica. Terza Task Force congiunta di Società europee

ed altre società sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica - 2003 [18].

I contenuti di questi documenti, oggetto della successiva trattazione, sono stati ripresi in Italia dall'Istituto Superiore di Sanità per la stesura del "Documento di indirizzo: Colesterolo. L'uso delle carte di rischio per identificare gli individui a rischio coronarico aumentato. Filosofia, vantaggi, limiti e applicabilità" [19], elaborato nell'ambito del Programma Nazionale Linee Guida e dalla Commissione Unica del Farmaco.

Il presente capitolo analizza in dettaglio le due linee guida.

National Cholesterol Education Program's (NCEP's) ATP III

Il National Cholesterol Education Program (NCEP), programma nazionale di educazione sul colesterolo degli Stati Uniti d'America, è stato lanciato nel 1985 dal National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) dei National Institutes of Health (NIH) allo scopo di contribuire a ridurre la morbilità e la mortalità causate dalla malattia coronarica attraverso la riduzione della percentuale di cittadini americani con ipercolesterolemia. Tra i diversi gruppi di esperti che operano nell'ambito del NCEP, l'Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults o, in modo abbreviato, Adult Treatment Panel (ATP), ha il compito di produrre periodicamente, sulla base delle prove di efficacia prodotte nel corso della ricerca scientifica sulle dislipidemie, linee guida per la rilevazione, la valutazione ed il trattamento dell'ipercolesterolemia nell'adulto. L'ATP viene periodicamente rinnovato e ciascun gruppo presenta in forma di rapporto le proprie raccomandazioni [20].

Ciascun rapporto dell'ATP rappresenta un'evoluzione del precedente e si caratterizza per un maggior livello d'approfondimento. L'ATP I ha delineato una strategia per la prevenzione primaria nei confronti della cardiopatia ischemica in persone con livelli molto alti di colesterolo LDL o con valori limite ma associati a due o più fattori di rischio. L'ATP II ha affermato l'importanza di quest'approccio ed ha aggiunto un nuovo aspetto: il controllo intensivo del colesterolo LDL in persone con accertata cardiopatia ischemica. Per questi pazienti l'ATP II ha fissato un nuovo target per i valori di LDL al di sotto di 100 mg/dl. L'ultimo ATP, il terzo dall'istituzione del NCEP (ATP III), ha pubblicato il proprio rapporto nel maggio 2001 in forma d'Executive Summary [16] e nel dicembre 2002 [17] in forma completa. In seguito alla pubblicazione di cinque importanti trials clinici, i cui risultati hanno rilevanti implicazioni nella gestione dei pazienti dislipidemici, in particolare ad alto rischio [21-25], il panel di esperti dell'ATP III, con un articolo pubblicato nel 2004 [26] è stato in grado di ampliare sia gli scopi sia l'intensità del trattamento ipocolesterolemizzante in soggetti ad alto rischio.

L'ATP III (tabella 2) rinforza la necessità di una terapia più intensiva di riduzione delle LDL in gruppi selezionati, in accordo alle prove più recenti derivanti da studi clinici. Se da una parte l'ATP III mantiene alta l'attenzione sul trattamento intensivo dei

Tabella 2. - Novità introdotte dall'ATP III

Focalizzazione su Fattori di Rischio Multipli

- considera i pazienti con diabete che non hanno malattia coronarica - la maggior parte dei quali presenta multipli fattori di rischio - equivalenti ai pazienti con malattia coronarica;
- usa le proiezioni di Framingham di rischio assoluto di malattia coronarica ai dieci anni (cioè la probabilità di avere un evento di cardiopatia ischemica entro dieci anni) per identificare determinati pazienti con multipli (2 o più) fattori di rischio per un più intensivo trattamento;
- identifica persone con multipli fattori di rischio metabolici (sindrome metabolica) come candidati per dei cambiamenti terapeutici dello stile di vita particolarmente radicali.

Modificazioni della Classificazione dei Lipidi e delle Lipoproteine

- identifica un valore ottimale di colesterolo inferiore a 100 mg/dl;
- innalza il livello minimo di HDL da 35 mg/dl a 40 mg/dl
- abbassa i punti critici nella classificazione dei trigliceridi per dare più attenzione a moderati innalzamenti.

Aiuto alla Realizzazione del Trattamento

- raccomanda un profilo completo delle lipoproteine (colesterolo totale, LDL e HDL, trigliceridi) come test iniziale preferenziale, piuttosto che il solo screening del colesterolo totale e HDL;
- incoraggia l'uso di stanoli e steroli vegetali e fibre (solubili) come opzioni dietetiche terapeutiche per favorire la riduzione del colesterolo LDL;
- presenta strategie per promuovere l'adesione a cambiamenti terapeutici nello stile di vita e terapie farmacologiche;
- raccomanda un trattamento che vada oltre la riduzione del colesterolo LDL in persone con trigliceridi >200 mg/dl.

pazienti coronaropatici, la sua maggiore novità consiste nell'essersi focalizzato sulla prevenzione primaria delle persone con due o più fattori di rischio. Molti di questi soggetti hanno un rischio relativamente alto di cardiopatia ischemica e trarranno beneficio da un intervento di riduzione delle LDL più intenso rispetto a quanto raccomandato dall'ATP III. Il documento dell'ATP III presenta pertanto una continuità con i precedenti, è basato sulle prove d'efficacia e si propone di informare, non di sostituire, il giudizio clinico del medico che deve, in ultima analisi, stabilire il trattamento più adeguato per ogni individuo.

Gli aspetti di maggior rilevanza per la gestione dell'ipercolesterolemia riportati nell'ATP III verranno di seguito esposti secondo il medesimo ordine presentato nel riassunto del documento [16].

Riduzione del colesterolo LDL: obiettivo primario della terapia

I risultati della ricerca clinica indicano che i livelli elevati di colesterolo LDL rappresentano la maggior causa di cardiopatia ischemica. Gli studi clinici dimostrano inoltre che la riduzione delle LDL con interventi terapeutici riduce il rischio di cardiopatia ischemica. Per queste ragioni anche l'ATP III, come i precedenti, mantiene la riduzione dell'elevato tasso di colesterolo LDL come obiettivo primario della terapia.

Stratificazione del rischio: primo passo nella gestione del rischio

In accordo al principio base della prevenzione secondo cui l'intensità del trattamento si deve basare sul rischio assoluto, il primo passo per la gestione del rischio cardiovascolare è l'inquadramento del livello di rischio di una persona, attraverso la misura del colesterolo LDL e l'identificazione della presenza di fattori di rischio concomitanti.

In tutti gli adulti dopo i 20 anni, il profilo delle lipoproteine a digiuno (colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi) deve essere valutato ogni 5 anni. Se il test non viene eseguito a digiuno, saranno utili solo i valori di colesterolo totale e HDL. In tal caso, se il colesterolo totale è uguale o maggiore di 200 mg/dl oppure quello HDL è minore o uguale a 40 mg/dl, è necessario una valutazione ulteriore del profilo lipoproteico per garantire un appropriato controllo basato sulle LDL.

Poiché la relazione tra i livelli di colesterolo LDL e il rischio di coronaropatia è lineare per un ampio tratto di valori di LDL, l'ATP III adotta ai fini della gestione del rischio cardiovascolare la classificazione dei livelli di colesterolo LDL (tabella 3),

Tabella 3. - Classificazione dei valori (in mg/dl) di colesterolo totale, LDL, HDL e trigliceridi secondo l'ATP III

Colesterolo LDL	
<100	Ottimale
100-129	Quasi ottimale
130-159	Valore limite
160-189	Alto
>190	Molto alto
Colesterolo totale	
<200	Valore desiderabile
200-239	Valore limite
>240	Alto
Colesterolo HDL	
<40	Basso
>60	Alto
Trigliceridi	
<150	Normali
150-199	Borderline elevati
200-400	Elevati
>500	Molto elevati

integrata dalla classificazione dei livelli di colesterolo totale e HDL e di trigliceridi.

I determinanti del rischio, oltre al colesterolo LDL, sono rappresentati da:

- presenza o assenza di cardiopatia ischemica;
- presenza di altre forme cliniche di malattia aterosclerotica;
- presenza di fattori di rischio maggiori, diversi rispetto ai livelli di LDL (tabella 4).

L'ATP III identifica 3 categorie di rischio che modificano gli obiettivi terapeutici e le modalità per la riduzione del colesterolo LDL, costituite dalle modificazioni dello stile di vita e dalla terapia farmacologica (tabella 5).

Ogni paziente con fattori di rischio correlati allo stile di vita è naturalmente un candidato per le modificazioni dello stile di vita indipendentemente dai valori di colesterolo LDL. Va inoltre sottolineata l'importanza della riduzione del peso corporeo e dell'aumento dell'attività fisica.

Categorie di rischio

CATEGORIA A RISCHIO MAGGIORE

La categoria a rischio maggiore è costituita dai pazienti con cardiopatia ischemica o con un rischio

Tabella 4. - Fattori di rischio maggiori (escluso il colesterolo LDL) che modificano i valori di LDL da raggiungere con la terapia*

- fumo di sigaretta;
- ipertensione (paziente con pressione arteriosa $\geq 140/90$ mmHg o in trattamento antiipertensivo);
- livelli ridotti di colesterolo HDL (< 40 mg/dl)**;
- storia familiare di cardiopatia ischemica prematura (in parenti maschi di primo grado < 55 anni; in parenti femmine di primo grado < 65 anni);
- età (uomini ≥ 45 anni; donne ≥ 55 anni)

** un valore di colesterolo HDL ≥ 60 mg/dl rappresenta un fattore protettivo, cioè elimina il peso di un fattore di rischio dal conteggio totale;

* il diabete è una condizione di rischio che equivale ad avere una cardiopatia ischemica.

equivalente. Quest'ultima condizione comporta una probabilità di eventi coronarici maggiori pari a quella della presenza di una cardiopatia ischemica accertata, ovvero maggiore del 20% a dieci anni. Condizioni equivalenti alla presenza di coronaropatia comprendono:

- altre forme cliniche di malattia aterosclerotica (arteriopatia periferica, aneurisma dell'aorta addominale, patologie sintomatiche della carotide);
- diabete mellito;
- 2 o più fattori di rischio che diano una probabilità di ammalare entro dieci anni superiore al 20%.

Il diabete è considerato condizione di rischio equivalente alla presenza di cardiopatia ischemica in quanto determina un'elevata probabilità di sviluppare tale patologia a dieci anni (in parte a causa della sua frequente associazione con altri fattori). Una strategia di prevenzione più intensiva nelle persone con diabete è inoltre giustificata dal fatto che, in caso di infarto miocardico, esse presentano un tasso di mortalità insolitamente alto, sia a breve che a lungo termine.

In questa categoria la riduzione delle LDL riduce nettamente il rischio di eventi coronarici con un rapporto costo/beneficio molto elevato.

Le persone con cardiopatia ischemica o con rischio equivalente hanno i valori più bassi come obiettivo per il colesterolo LDL (< 100 mg/dl). Per i pazienti a rischio molto elevato, valori obiettivo di riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dl o comunque una riduzione di almeno il 30-40% delle LDL rappresentano una nuova opzione terapeutica raccomandata dall'aggiornamento 2004 [26].

Per i pazienti a rischio elevato con alti livelli di trigliceridi plasmatici o ridotti valori plasmatici di colesterolo HDL, una scelta terapeutica può essere rappresentata dalla combinazione di un fibrato con una statina.

CATEGORIA A RISCHIO INTERMEDIO

La seconda categoria è costituita da persone con 2 o più fattori di rischio tra quelli riportati in tabella 6, per le quali la probabilità di cardiopatia ischemica a dieci anni è $\leq 20\%$ (stimata sulla base delle tabelle di Framingham).

I valori obiettivo di colesterolo LDL per le persone con 2 o più fattori di rischio sono < 130 mg/dl.

Tabella 5. - Livelli obiettivo di colesterolo LDL e valori soglia per la modificazione terapeutica dello stile di vita (TLC) e per la terapia farmacologica nelle differenti categorie di rischio

Categoria di rischio	Obiettivo LDL (mg/dl)	Inizio TLC (mg/dl)	Inizio terapia farmacologica (mg/dl)
Cardiopatia ischemica o equivalenti di rischio (rischio a 10 anni $> 20\%$)	< 100 (opzionale: < 70)	≥ 100	≥ 100 (< 100 : opzione farmacologica)
2 o + fattori di rischio (rischio a 10 anni tra 10 e 20%)	< 130 (opzionale: < 100)	≥ 130	≥ 130 (< 100 : opzione farmacologica)
2 o + fattori di rischio (rischio a 10 anni $< 10\%$)	< 130	≥ 130	≥ 160
0 - 1 fattori di rischio	< 160	≥ 160	≥ 190 (160-189: opzione farmacologica)

Tabella 6. - Indicazioni all'intervento farmacologico per la riduzione del colesterolo LDL

- presenza di un solo fattore di rischio, ma rilevante:
 - forte fumatore
 - ipertensione poco controllata
 - storia familiare di cardiopatia ischemica precoce
 - livelli troppo bassi di HDL
- fattori di rischio vari legati ad abitudini di vita e fattori di rischio emergenti
- rischio a 10 anni che si avvicina al 10%

FATTORI DI RISCHIO MULTIPLI (2 O PIÙ) E RISCHIO A DIECI ANNI DEL 10-20%

Lo scopo della terapia è ridurre i rischi di cardiopatia ischemica a breve ed a lungo termine ed i livelli obiettivo di colesterolo LDL sono <130 mg/dl. Tuttavia, l'aggiornamento 2004 dell'ATP III prevede un'opzione terapeutica con livelli obiettivo <100 mg/dl sulla base di prove di efficacia nella riduzione del rischio ottenute in trial di prevenzione primaria [26].

Se i livelli di colesterolo LDL sono ≥ 130 mg/dl, la modificazione dello stile di vita deve essere iniziata e proseguita per un periodo di 3 mesi. Se il colesterolo LDL rimane ≥ 130 dopo 3 mesi, si deve valutare una terapia farmacologica per il raggiungimento dei valori obiettivo di colesterolo LDL <130 mg/dl.

Per i pazienti con livelli di colesterolo LDL basali o dopo interventi sullo stile di vita compresi tra 100 e 129 mg/dl, l'inizio di una terapia per raggiungere livelli di colesterolo LDL <100 mg/dl rappresenta un'opzione proposta dall'aggiornamento 2004 [26]. Anche in questa categoria è consigliabile applicare un'intensità di terapia tale da garantire una riduzione dei valori di colesterolo LDL di almeno il 30-40%.

Per pazienti ≥ 65 anni è necessaria una specifica valutazione clinica. Diverse variabili, comprese le patologie concomitanti, lo stato di salute generale ed i costi sociali, possono condizionare il trattamento e suggerire un atteggiamento più conservativo.

FATTORI DI RISCHIO MULTIPLI (2 O PIÙ) E RISCHIO A DIECI ANNI <10%

La finalità terapeutica è principalmente la riduzione del rischio a lungo termine. L'obiettivo di colesterolo LDL è sempre <130 mg/dl. Se i valori sono ≥ 130 mg/dl, si deve iniziare la modificazione dello stile di vita. Se il colesterolo LDL ≥ 160 mg/dl la terapia farmacologica rappresenta un'opzione per raggiungere l'obiettivo; il rapporto costo/beneficio è modesto, ma il trattamento può essere giustificato dal rallentamento dello sviluppo di aterosclerosi coronarica e dalla riduzione del rischio a lungo termine di cardiopatia ischemica.

CATEGORIA A RISCHIO MINORE

La terza categoria consiste di persone con ≤ 1 fattore di rischio. Salvo poche eccezioni, i soggetti ap-

partenenti a questa categoria hanno una probabilità inferiore al 10% di ammalare a dieci anni. Lo scopo principale della terapia è rallentare lo sviluppo dell'aterosclerosi coronarica e ridurre quindi il rischio a lungo termine. L'obiettivo di colesterolo LDL per le persone con ≤ 1 fattore di rischio è <160 mg/dl.

Per i pazienti con livelli di colesterolo LDL inferiori ai valori obiettivo alla prima visita, è necessario fornire indicazioni per uno stile di vita appropriato, controlli periodici e per la rimozione di eventuali altri fattori di rischio.

Se il colesterolo LDL è >160 mg/dl, il primo intervento sarà sullo stile di vita. Se dopo 3 mesi il colesterolo LDL è <160 mg/dl, si deve proseguire tale intervento. Se invece il colesterolo LDL è 160-189 mg/dl, si deve considerare la terapia farmacologica, Il rapporto costo/beneficio deve essere valutato alla luce della clinica (tabella 7).

Se il colesterolo LDL è ≥ 190 mg/dl nonostante gli interventi non farmacologici, il ricorso ad una terapia farmacologica deve essere fortemente considerato per raggiungere livelli di LDL <160 mg/dl.

Ruolo degli altri fattori nella valutazione del rischio

La tabella 4 riporta i fattori di rischio "maggiori" che l'ATP III considera basilari per una prima valutazione. L'ATP III riconosce inoltre che il rischio di sviluppare una cardiopatia ischemica è influenzato anche da ulteriori fattori. Tra questi ci sono fattori di rischio comportamentali quali l'obesità, l'inattività fisica ed una dieta aterogena e fattori di rischio emergenti quali la lipoproteina (a), l'omocisteina, fattori protrombotici e proinfiammatori, ridotta tolleranza ai carboidrati e presenza di una malattia aterosclerotica subclinica.

I fattori di rischio comportamentali devono essere affrontati con interventi clinici, perché potenziano il rischio di coronaropatia. Essi possono essere utili per modulare le decisioni terapeutiche, ma non modificano gli obiettivi di colesterolo LDL da raggiungere.

SINDROME METABOLICA

L'ATP III definisce infine la sindrome metabolica come target della terapia di riduzione del rischio secondario al target primario, rappresentato dal colesterolo LDL.

Tabella 7. - Definizione di rischio assoluto elevato per lo sviluppo di un evento cardiovascolare fatale

1. Pazienti con malattia cardiovascolare accertata
2. Pazienti asintomatici che presentano:
 - 2.1. Fattori di rischio multipli corrispondenti a un rischio in 10 anni $\geq 5\%$ relativo al presente o estrapolato all'età di 60 anni;
 - 2.2. Livelli marcatamente elevati di fattori di rischio singoli: colesterolo totale ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl), colesterolo LDL ≥ 6 mmol/l (240 mg/dl), pressione sanguigna $\geq 180/110$ mmHg;
 - 2.3. Diabete di tipo 2 e di tipo 1 con microalbuminuria

RAPPORTO TRA LA VALUTAZIONE DEL RISCHIO ED IL RAPPORTO COSTO/EFFICACIA

Nell'ATP III è posta particolare enfasi alla relazione tra intensità della riduzione dei livelli di LDL e rischio cardiovascolare assoluto. Ogni paziente con livelli elevati di colesterolo LDL deve essere trattato con modifiche dello stile di vita in grado di ridurre i valori della colesterolemia. I pazienti a rischio più elevato sono inoltre candidati al trattamento farmacologico, sicuramente efficace ma significativamente più costoso.

I livelli soglia di colesterolo LDL per l'inizio del trattamento farmacologico sono basati soprattutto sulle considerazioni di rischio/beneficio e di costo/beneficio correntemente accettati, essendo più probabile che coloro che hanno un rischio più elevato traggano benefici maggiori.

Le modifiche dello stile di vita rappresentano l'intervento meno costoso in termini di costo-efficacia nel ridurre il rischio di cardiopatia ischemica. Tuttavia, per raggiungere il massimo beneficio, molte persone avranno comunque bisogno di farmaci per la riduzione dei valori di LDL.

L'ATP III inoltre riconosce che le persone con elevato rischio a lungo termine possono essere candidate alla terapia farmacologica per la riduzione delle LDL, anche se tale terapia può presentare un rapporto costo/efficacia sfavorevole secondo gli standard attuali.

LA PREVENZIONE PRIMARIA CON LA TERAPIA DI RIDUZIONE DELLE LDL

La prevenzione primaria offre la migliore opportunità per ridurre il peso della coronaropatia in una comunità. La prevenzione primaria consiste innanzitutto in un approccio di sanità pubblica basato su modifiche degli stili di vita in grado di garantire una ridotta assunzione di grassi saturi e colesterolo, un aumento dell'attività fisica ed il controllo del peso corporeo, allo scopo di ridurre i livelli del colesterolo nella popolazione e di conseguenza il rischio di cardiopatia ischemica. In tale contesto, l'approccio clinico intensifica le strategie preventive nelle persone ad alto rischio. Uno degli scopi della prevenzione primaria è ridurre il rischio a lungo termine (oltre i 10 anni), oltre che quello a breve termine (minore o uguale a 10 anni).

Gli obiettivi di riduzione dei livelli di LDL nella prevenzione primaria sono basati sul rischio assoluto di cardiopatia ischemica di una persona (cioè la probabilità di avere un evento coronarico a breve o a lungo termine): più alto il rischio, più basso sarà il livello di LDL colesterolo da raggiungere.

Sebbene le modifiche terapeutiche dello stile di vita rappresentino l'intervento di base della prevenzione primaria, l'ATP III riconosce che le persone ad alto rischio possono essere candidate alla terapia farmacologica per la riduzione dei livelli di LDL. Le recenti sperimentazioni nell'ambito della prevenzione primaria dimostrano che i farmaci che abbassano le LDL riducono, anche a breve termine, il rischio di eventi coronarici maggiori e di morte coronarica.

Tutte le persone con elevati livelli di colesterolo LDL o altra forma di iperlipidemia devono essere

sottoposte ad una valutazione clinica o di laboratorio per escludere una dislipidemia secondaria prima di iniziare una terapia per la riduzione della dislipidemia. Una volta escluse cause secondarie o, se necessario trattate, devono essere stabiliti gli obiettivi della terapia di riduzione delle LDL, secondo la categoria di rischio del paziente (tabella 5).

LA PREVENZIONE SECONDARIA MEDIANTE TERAPIA DI RIDUZIONE DELLE LDL

Recenti sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che la riduzione terapeutica dei valori di LDL riduce la mortalità totale, quella coronarica, gli eventi coronarici maggiori, il numero degli interventi di rivascularizzazione coronarica e gli infarti in persone con coronaropatia diagnosticata.

Come mostrato in tabella 3, i valori ottimali di colesterolo LDL sono inferiori ai 100 mg/dl. L'ATP III definisce pertanto un livello di LDL inferiore ai 100 mg/dl come obiettivo della terapia nella prevenzione secondaria. Lo stesso obiettivo dovrebbe essere applicato anche alle persone con rischio equivalente alla cardiopatia ischemica. Quando un paziente viene ricoverato per sindromi coronariche acute o per intervento chirurgico alle coronarie, la misurazione dei livelli dei lipidi dovrebbe essere effettuata al momento del ricovero o comunque entro le prime 24 ore, per consentire di orientare le decisioni del medico sull'inizio di una terapia di riduzione delle LDL prima o al momento della dimissione. Aggiustamenti della terapia possono rendersi necessari dopo 12 settimane.

GLI INTERVENTI SULLO STILE DI VITA NELLA TERAPIA DI RIDUZIONE DEI LIVELLI DI COLESTEROLO LDL

L'ATP III propone un articolato programma basato sui cambiamenti dello stile di vita, definito come Therapeutic Lifestyle Changes, ovvero modifiche terapeutiche delle abitudini di vita, per ridurre il rischio di cardiopatia ischemica. Le caratteristiche più rilevanti di tale programma sono:

- riduzione dell'introito di acidi grassi saturi (<7% delle calorie totali) e di colesterolo (<200 mg/die);
- supporti terapeutici per favorire la riduzione delle LDL, come per esempio stanoli vegetali/steroli (2 gr/die) ed aumento delle fibre solubili (10-25 gr/die);
- riduzione del peso corporeo;
- incremento dell'attività fisica;

Nella figura 4 è mostrato un modello di terapia non farmacologica.

Terapia farmacologica

PREVENZIONE SECONDARIA

Nei pazienti ricoverati per un evento coronarico, il colesterolo LDL deve essere misurato al momento del ricovero o entro le 24 ore successive poiché comincia a ridursi nelle prime ore dopo l'evento, è significativamente più basso rispetto al basale dopo le 24 e 48 ore e può rimanere basso per molte settimane. L'obiettivo terapeutico è ottenere un livello di

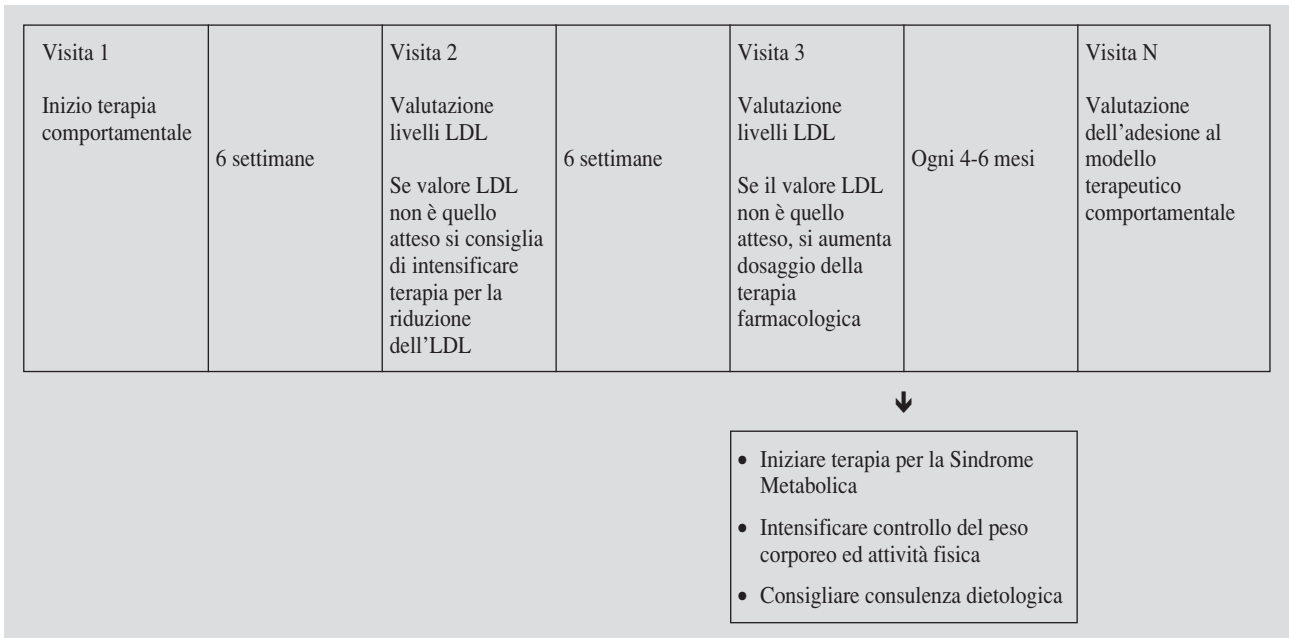


Figura 4. - Modello sequenziale della Terapia Comportamentale.

colesterolo LDL <100 mg/dl (tabella 5). In generale, i pazienti ospedalizzati per evento coronarico o procedure coronariche devono essere trattati con terapia farmacologica se il colesterolo LDL è ≥130 mg/dl. Se il colesterolo LDL è tra 100 e 129 mg/dl, si deve usare il giudizio clinico per decidere se iniziare un trattamento farmacologico alla dimissione.

Alcuni esperti ritengono che la terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata ogni volta che un paziente ospedalizzato per malattia correlata a cardiopatia ischemica presenta un colesterolo LDL maggiore di 100 mg/dl. L'inizio della terapia farmacologica al momento della dimissione ospedaliera ha due vantaggi. Primo, in quel momento i pazienti sono particolarmente motivati a sottoporsi ad interventi che riducano il rischio; secondo, non iniziare una terapia precocemente è una delle cause della diffusa

“interruzione del trattamento”, perchè il follow-up del malato esterno è spesso meno appropriato e più frammentario e perchè il paziente ritiene meno importante una terapia che non gli sia stata prescritta alla dimissione.

PREVENZIONE PRIMARIA

La tabella 5 mostra i livelli di colesterolo LDL da utilizzare per decidere l'inizio di un trattamento farmacologico nella prevenzione primaria. L'approccio generale per la gestione della terapia farmacologica per la prevenzione primaria è evidenziato nella figura 5. Quando si considera appropriata la terapia farmacologica per la prevenzione primaria, la terza visita rappresenta tipicamente quella d'inizio della terapia farmacologica. Tuttavia, anche dopo

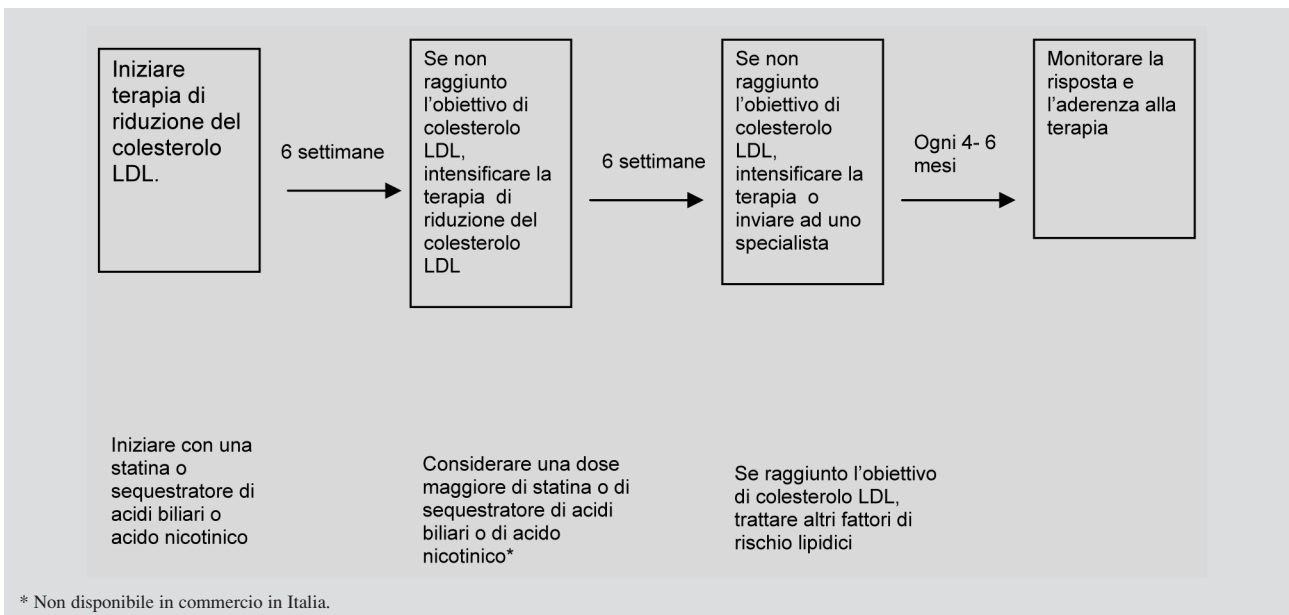


Figura 5. - Progressione della terapia farmacologia nella prevenzione primaria.

l'inizio della terapia farmacologica, la modificazione dello stile di vita deve essere proseguita.

La priorità della terapia farmacologica è raggiungere i valori obiettivo di colesterolo LDL. In genere il farmaco è rappresentato da una statina, ma quali alternative possono essere usati un sequestrante degli acidi biliari o l'acido nicotinico (non disponibile in Italia). Nella maggior parte dei casi la statina deve essere iniziata a dose moderata. In molti pazienti i valori obiettivo di colesterolo LDL vengono raggiunti e non sono pertanto necessarie dosi più elevate. La risposta del paziente dovrebbe essere valutata dopo circa 6 settimane dall'inizio della terapia farmacologica. Se i valori obiettivo sono stati raggiunti, la dose corrente può essere mantenuta. Come in altre circostanze, se l'obiettivo non è stato raggiunto, la terapia può essere intensificata, sia aumentando la dose della statina sia combinando la statina con un sequestrante dell'acido biliare o con l'acido nicotinico.

Dopo 12 settimane di terapia farmacologica, si dovrebbe nuovamente valutare la risposta alla terapia. Se i valori obiettivo di colesterolo LDL non sono ancora raggiunti, bisognerà considerare un'ulteriore intensificazione della terapia ed, eventualmente, sarà utile consultare uno specialista. Una volta raggiunto l'obiettivo di colesterolo LDL, l'attenzione sarà spostata sugli altri fattori di rischio lipidici e non lipidici. Quindi si dovrà monitorare la risposta terapeutica del paziente ogni 4-6 mesi o più spesso se necessario.

LA SINDROME METABOLICA COME OBIETTIVO SECONDARIO DELLA TERAPIA

Il rapporto dell'ATP III rileva come si siano accumulate evidenze che il rischio di coronaropatia può essere ulteriormente ridotto, rispetto alla riduzione del colesterolo LDL, intervenendo su altri fattori di rischio. Uno dei potenziali obiettivi secondari della terapia è la sindrome metabolica, che rappresenta un insieme di fattori lipidici e non lipidici d'origine metabolica. La diagnosi della sindrome metabolica, secondo l'ATP III, è posta qualora siano presenti tre o più delle seguenti condizioni:

1. circonferenza vita >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne;
2. trigliceridi sierici ≥ 150 mg/dl ($\geq 1,7$ mmol/l);
3. colesterolo HDL <40 mg/dl (<1 mmol/l) negli uomini o <50 mg/dl (<1,3 mmol/l) nelle donne;
4. pressione arteriosa $\geq 130/85$ mmHg;
5. glucosio plasmatico ≥ 110 mg/dl ($\geq 6,1$ mmol/l).

La gestione della sindrome metabolica ha un duplice scopo: (1) ridurre la causa di base (ovvero l'obesità e l'inattività fisica) (2) trattare i fattori di rischio associati di natura lipidica e non.

GESTIONE DI SPECIFICHE FORME DI DISLIPIDEMIA

Livelli di colesterolo LDL ≥ 190 mg/dl

Generalmente d'origine genetica, i pazienti con tale forma richiedono una terapia farmacologica combinata per raggiungere i livelli obiettivo di colesterolo LDL.

Elevata trigliceridemia

Recenti meta-analisi di studi prospettici indicano che elevati livelli di trigliceridi rappresentano un fattore di rischio indipendente per coronaropatia. Nella pratica clinica, livelli elevati di trigliceridi si osservano nei pazienti con sindrome metabolica, anche se fattori genetici o secondari possono far aumentare i valori dei trigliceridi. L'ATP III adotta la classificazione delle ipertrigliceridemie riportata in tabella 3.

La strategia terapeutica nei confronti dell'ipertrigliceridemia dipende dalle sue cause e dalla sua intensità. Per tutti i pazienti con trigliceridi borderline-elevati o elevati, lo scopo primario della terapia è raggiungere i valori obiettivo di colesterolo LDL.

Nei pazienti ad alto rischio, in presenza di trigliceridi elevati (≥ 200 mg/dl) il colesterolo non-HDL (ovvero colesterolo VLDL + colesterolo LDL, calcolabile empiricamente sottraendo il colesterolo HDL dal colesterolo totale) rappresenta un obiettivo secondario di terapia. Il valore obiettivo della terapia di riduzione del colesterolo non-HDL è di 30 mg/dl superiore al valore obiettivo per il colesterolo LDL.

Nei rari casi di trigliceridi molto elevati (>500 mg/dl) l'obiettivo iniziale della terapia è la prevenzione della pancreatite acuta attraverso la riduzione dei trigliceridi, ottenibile con interventi dietetici e farmacologici. Solo dopo aver risolto questo aspetto, l'attenzione dovrebbe concentrarsi sulla riduzione del colesterolo LDL.

Ridotto livello di colesterolo HDL

Un ridotto livello di colesterolo HDL plasmatico, indicato nell'ATP III come valore <40 mg/dl, più alto del valore di <35 mg/dl precedentemente indicato dall'ATP II, rappresenta un forte predittore indipendente di cardiopatia ischemica. Nell'ATP III un ridotto livello di colesterolo HDL modifica i valori obiettivo della terapia di riduzione del colesterolo LDL ed è utilizzato come fattore di rischio per la stima del rischio di cardiopatia ischemica a 10 anni. L'ATP III non indica in modo specifico un obiettivo di innalzamento dei livelli di colesterolo HDL. Nonostante i risultati di sperimentazioni cliniche suggeriscano che tale incremento riduca il rischio, le evidenze sono insufficienti per indicare un obiettivo terapeutico. I fibrati hanno dimostrato di essere in grado di determinare un modesto aumento del colesterolo HDL e pertanto possono avere un ruolo nel trattamento di pazienti con elevata trigliceridemia e ridotti livelli plasmatici di colesterolo HDL, soprattutto in combinazione con le statine. Un altro farmaco che aumenta i livelli di colesterolo HDL è rappresentata dall'acido nicotinico.

Adesione alla terapia ipocolesterolemizzante

L'adesione alle linee guida dell'ATP III da parte sia dei pazienti che dei medici è una condizione indispensabile per ottenere i benefici dimostrati dagli studi clinici con la riduzione del colesterolo. Per questo l'ATP III consiglia l'uso dei metodi incentrati sul paziente e dei sistemi per la salvaguardia della

salute al fine di ottenere su tutta la popolazione l'efficacia delle linee guida per una prevenzione primaria e secondaria.

Raccomandazioni della Third Joint Task Force di Società europee ed altre società sulla prevenzione della malattia cardiovascolare nella pratica clinica

La European Atherosclerosis Society, la European Society of Cardiology e la European Society of Hypertension hanno avviato negli anni '90 una collaborazione mirata alla definizione di linee guida per la prevenzione della cardiopatia coronarica nella pratica clinica. Il risultato è una serie di raccomandazioni pubblicate nel 1994 e successivamente riviste e pubblicate nel 1998 dalla Second Joint Task Force [1], che definiva gli standard relativi a stile di vita, fattori di rischio ed obiettivi terapeutici per la prevenzione coronarica. In questo secondo rapporto alle tre società originali si aggiungevano l'European Society of General Practice/Family Medicine, l'European Heart Network e l'International Society of Behavioural Medicine.

Dopo il completamento di questo rapporto, sono stati pubblicati nuovi dati di notevole importanza. Di conseguenza la Third Joint Task Force (TJTF) ha proceduto ad una nuova revisione delle linee guida congiunte europee [18]. Con la TJTF hanno collaborato in quest'occasione anche l'European Association for the Study of Diabetes e l'International Diabetes Federation Europe.

Le linee guida della TJTF differiscono dalle precedenti per vari aspetti importanti elencati di seguito:

- a) **dalla malattia coronarica alla prevenzione cardiovascolare:** Infarto miocardico, ictus ischemico ed arteriopatia periferica riconoscono una simile eziologia, tanto che recenti studi hanno dimostrato che diversi tipi di trattamento possono prevenire non solo gli eventi coronarici e le rivascularizzazioni, ma anche l'ictus ischemico e l'arteriopatia periferica. La decisione sull'opportunità di intraprendere specifiche misure preventive può essere pertanto guidata dalla valutazione del rischio di comparsa di qualsiasi evento vascolare, e non solo degli eventi coronarici,
- b) **la stratificazione del rischio:** Al fine di valutare il rischio cardiovascolare sono stati elaborati diversi modelli multifattoriali di rischio. La Task Force raccomanda l'uso del Modello SCORE e delle Carte del Rischio su questo sviluppate. Un elemento chiave del modello è che il rischio è ora definito in termini di probabilità assoluta in 10 anni di sviluppare un evento cardiovascolare fatale;
- c) **priorità cliniche esplicite:** Come nelle raccomandazioni del 1994 e del 1998, la priorità chiave per i medici è rappresentata dai pazienti con malattia cardiovascolare accertata e dai soggetti ad alto rischio. Questi ultimi possono essere identificati con nuove tecniche di imaging che consentono la visualizzazione dell'arteriosclerosi sub-clinica;
- d) **l'utilizzo dei trial:** Sono state valutate tutte le nuove conoscenze disponibili nel campo della cardiologia preventiva, in particolare i risultati dei più recenti trial che mostrano i benefici cli-

nici delle modifiche del regime alimentare, del buon controllo dei fattori di rischio e dell'utilizzo a fine preventivo di alcuni farmaci.

Le linee guida europee hanno lo specifico scopo di incoraggiare lo sviluppo di raccomandazioni nazionali per la prevenzione della malattia cardiovascolare e la loro applicazione può avvenire solo attraverso la collaborazione tra gruppi professionali diversi a livello nazionale. Le raccomandazioni devono essere considerate come un riferimento all'interno del quale è possibile attuare le necessarie modifiche che riflettano le diverse condizioni politiche, economiche, sociali e mediche dei vari stati. La TJTF evidenzia come queste linee guida, rivolte principalmente ai pazienti ad alto rischio cardiovascolare, debbano essere integrate con strategie dirette a tutti i cittadini a livello nazionale ed europeo per contribuire ad una politica sanitaria pubblica mirata a limitare l'enorme onere economico e sociale imposto dalla malattia cardiovascolare.

RAZIONALE DELLA PREVENZIONE ATTIVA

Il Rapporto della TJTF rileva che il razionale per un approccio attivo alla prevenzione della malattia cardiovascolare è basato su cinque osservazioni:

- La malattia cardiovascolare è la principale responsabile di decessi prematuri in gran parte dei paesi europei ed è una delle maggiori cause di disabilità, oltre a contribuire in larga misura al continuo aumento dei costi dell'assistenza sanitaria.
- La patologia di base è in genere l'aterosclerosi, che si sviluppa in modo insidioso nel corso di molti anni ed è in genere avanzata quando ne compaiono i sintomi.
- La morte, l'infarto miocardico e l'ictus si verificano spesso in modo improvviso e prima che sia disponibile l'assistenza medica e di conseguenza molti interventi terapeutici sono inattuabili o hanno una funzione esclusivamente palliativa.
- La comparsa di malattia cardiovascolare è fortemente correlata allo stile di vita e a fattori fisiologici modificabili.
- È stato dimostrato in modo inequivocabile che la modificazione dei fattori di rischio riduce la mortalità e la morbilità, soprattutto nelle persone con malattia cardiovascolare, sia diagnosticata sia non diagnosticata.

PRIORITÀ MEDICHE

Gli interventi di prevenzione sono maggiormente efficaci quando sono diretti alle persone a rischio più alto. Le raccomandazioni della TJTF definiscono le priorità, nell'ordine seguente, per la prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica:

- (1) pazienti con cardiopatia coronarica, arteriopatia periferica e malattia arteriosclerotica cerebrovascolare accertate;
- (2) soggetti asintomatici ad alto rischio di sviluppo di malattie arteriosclerotiche cardiovascolari a causa di:
 - a. fattori di rischio multipli corrispondenti ad un rischio attuale (o se estrapolato all'età di 60 anni) in 10 anni $\geq 5\%$ di sviluppare un evento cardiovascolare fatale;

- b. livelli notevolmente più alti di fattori di rischio singoli: colesterolo ≥ 8 mmol/l (320 mg/dl), colesterolo LDL ≥ 6 mmol/l (240 mg/dl), pressione arteriosa $\geq 180/110$ mmhg;
 - c. diabete di tipo 2 e diabete di tipo 1 con microalbuminuria;
- (3) soggetti che sono parenti stretti di pazienti con insorgenza precoce di una malattia cardiovascolare arteriosclerotica od individui asintomatici ad alto rischio;
- (4) altri soggetti incontrati nella pratica clinica corrente.

Obiettivi della prevenzione cardiovascolare:

Obiettivo delle raccomandazioni della TJTF è la riduzione dell'incidenza del primo o di successivi eventi clinici dovuti a cardiopatie coronariche, ictus ischemico e arteriopatie periferiche. Il focus è la prevenzione della disabilità e dei decessi precoci. A tale scopo, le raccomandazioni della TJTF trattano il ruolo delle modifiche dello stile di vita, la gestione dei principali fattori di rischio cardiovascolari e l'utilizzo delle varie terapie farmacologiche nella prevenzione cardiovascolare.

È stato dimostrato che end-point intermedi come l'ipertrofia ventricolare sinistra, le placche carotidee e, in misura minore, la disfunzione endoteliale, così come l'alterazione della stabilità elettrica del miocardio, aumentano il rischio di una morbilità cardiovascolare indicando l'importanza di un danno d'organo sub-clinico. Tali misure potrebbero quindi essere incorporate in modelli più sofisticati per valutare il rischio di eventi cardiovascolari futuri.

Gestione del rischio cardiovascolare nella prassi clinica

FATTORI DI RISCHIO LEGATI AL COMPORTAMENTO

Il cambiamento di molti schemi di comportamento abituali è indispensabile per molti pazienti con malattia cardiovascolare accertata o ad alto rischio, anche se studi recenti indicano che esiste un notevole divario tra le raccomandazioni in tal senso e i consigli forniti effettivamente dai medici ai pazienti nella routine clinica. Il controllo dei fattori di rischio legati al comportamento è simile per i pazienti con malattia cardiovascolare e i soggetti ad alto rischio, ma la modifica di abitudini rischiose (dieta inappropriata, fumo, stile di vita sedentario) e praticate per anni necessita di un approccio professionale.

Per molte persone può essere difficile cambiare lo stile di vita per attenersi alle indicazioni del medico. Tali difficoltà sono tipiche soprattutto di persone e pazienti socialmente ed economicamente disagiati, che esercitano uno scarso controllo su attività lavorative monotone e insoddisfacenti o che vivono da sole e non hanno alcun sostegno di tipo sociale. Inoltre i sentimenti negativi, come la depressione, la rabbia e l'ostilità, possono rappresentare un ostacolo per gli interventi di prevenzione, sia nei pazienti che nelle persone ad alto rischio. Il medico può riconoscere tali ostacoli mediante una serie di semplici domande. Anche se la consapevolezza da parte del medico può risultare utile e, in alcuni casi, è di per sé sufficiente,

emozioni persistenti e negative possono richiedere la consulenza di un esperto e una terapia comportamentale o farmacologica. Dato che i fattori di rischio psicosociali sono indipendenti dai fattori di rischio standard, i tentativi volti ad alleviare lo stress e combattere l'isolamento sociale devono essere enfatizzati ogniqualvolta sia possibile.

La linea guida della TJTF tratta quindi in dettaglio gli aspetti relativi a:

- Smettere di fumare tabacco.
- Adottare un'alimentazione sana.
- Aumentare l'attività fisica.

CONTROLLO DI ALTRI FATTORI DI RISCHIO

Relativamente al controllo degli altri fattori di rischio, dopo la trattazione relativa al sovrappeso, all'obesità e alla pressione arteriosa, le linee guida della TJTF affrontano le raccomandazioni per la gestione dell'ipercolesterolemia in particolare, degli elevati livelli di lipidi plasmatici in generale e della sindrome metabolica.

Lipidi plasmatici

In generale, il colesterolo plasmatico totale dovrebbe essere inferiore a 190 mg/dl (5 mmol/l) e il colesterolo LDL dovrebbe restare al di sotto di 115 mg/dl (3 mmol/l). Nel caso di pazienti con malattia cardiovascolare accertata clinicamente e di soggetti diabetici, gli obiettivi terapeutici dovrebbero essere i seguenti: colesterolo totale <175 mg/dl (4,5 mmol/l) e colesterolo LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/l).

Non è stato definito nessun target di trattamento specifico per il colesterolo HDL e i trigliceridi, ma le concentrazioni di queste sostanze vengono utilizzate come indicatori dell'aumento del rischio. Valori di colesterolo HDL <40 mg/dl (1,0 mmol/l) negli uomini e <46 mg/dl (1,2 mmol/l) nelle donne e di trigliceridi a digiuno >150 mg/dl (1,7 mmol/l) sono utilizzati come indicatore di rischio cardiovascolare un più alto e dovrebbero anche essere usati come indicazione per la scelta della terapia farmacologica.

I soggetti asintomatici ad alto rischio cardiovascolare multifattoriale, che presentano valori basali di colesterolo totale e LDL rispettivamente prossimi a 190 e 115 mg/dl (5 e 3 mmol/l), sembrano trarre beneficio da un'ulteriore riduzione del colesterolo totale a meno di 175 mg/dl (4,5 mmol/l) e del colesterolo LDL a meno di 100 mg/dl (2,5 mmol/l) con dosi moderate di farmaci ipolipidizzanti. Questi valori non possono tuttavia essere considerati degli obiettivi per i pazienti con valori basali più elevati, poiché in questo caso per raggiungere i risultati indicati sarebbero necessarie terapie a dosi massime i cui benefici non sono stati ancora documentati.

Negli individui asintomatici, il punto di partenza è la valutazione del rischio cardiovascolare e l'identificazione delle componenti da modificare. Se il rischio di decesso cardiovascolare a 10 anni è <5% e non supera tale valore nel caso in cui la combinazione dei fattori di rischio del soggetto sia proiettata all'età di 60 anni, per mantenere il rischio cardiovascolare a livelli bassi è necessario fornire al paziente dei consigli in merito ad una dieta equilibrata, ad una regolare attività fisica ed all'interruzione del fumo (fig. 6). La valutazione del rischio dovrà in se-

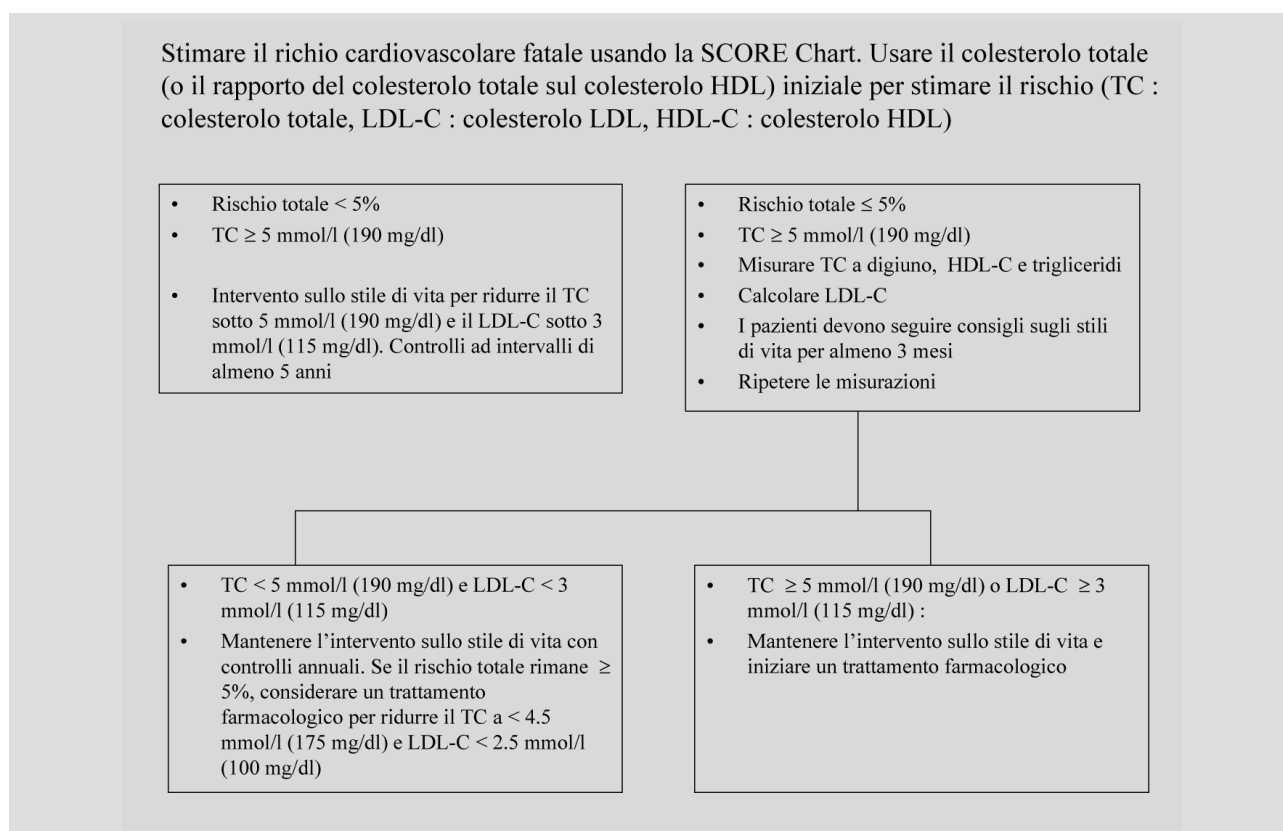


Figura 6. - Algoritmo terapeutico per il trattamento della dislipidemia.

guito essere ripetuta ad intervalli di 5 anni. Bisogna tener presente che la determinazione del rischio complessivo non è adatta ai pazienti con ipercolesterolemia familiare in quanto i valori del colesterolo totale >320 mg/dl (8 mmol/l) e del colesterolo LDL >240 mg/dl (6 mmol/l), per definizione, pongono il soggetto nella categoria di rischio cardiovascolare elevato.

Se il rischio di decesso cardiovascolare a 10 anni è $\geq 5\%$ o supera il 5% quando la combinazione dei fattori di rischio del soggetto è proiettata all'età di 60 anni, si dovrà procedere ad un'analisi completa delle lipoproteine plasmatiche e il soggetto dovrà ricevere rigide raccomandazioni in merito allo stile di vita, soprattutto per quel che concerne l'alimentazione. Se i valori di colesterolo totale e LDL scendono rispettivamente al di sotto di 190 mg/dl (5 mmol/l) e 115 mg/dl (3 mmol/l) e la stima del rischio totale di malattia cardiovascolare corrisponde a meno del 5%, i pazienti in questione devono essere seguiti ad intervalli annuali per accertare che il rischio cardiovascolare resti basso senza bisogno di farmaci. Al contrario, se il rischio cardiovascolare globale rimane $\geq 5\%$, è necessario valutare l'utilizzo di una terapia ipolipemizzante per ridurre ulteriormente colesterolo totale e LDL. L'obiettivo per questi soggetti ad alto rischio persistente è di ridurre il colesterolo totale a meno di 175 mg/dl (4,5 mmol/l) e il colesterolo LDL a meno di 100 mg/dl (2,5 mmol/l). Come indicato in precedenza, questi valori non possono essere considerati obiettivi terapeutici per i soggetti con valori basali più elevati.

I primi trial clinici che hanno documentato i benefici in termini di aumento della sopravvivenza di

una terapia ipolipemizzante con le statine hanno considerato solo pazienti con età <70 anni e colesterolo totale >190 mg/dl (5 mmol/l). Studi pubblicati di recente indicano che questo trattamento può risultare efficace anche nei soggetti più anziani e nelle persone con livelli di colesterolo inferiori [22, 24].

Alcuni individui necessitano di una terapia di combinazione. In caso di pazienti con più patologie che richiedono farmaci diversi, l'utilizzo di numerosi medicinali può diventare un problema risolvibile solo con un trattamento clinico ottimale. In alcuni soggetti gli obiettivi indicati non possono essere raggiunti neppure con la terapia a dosi massimali, ma anche questi pazienti trarranno comunque vantaggio dalla riduzione del colesterolo indotta dal trattamento.

Relativamente al paziente con diabete mellito di tipo 2, la TJTF raccomanda i seguenti obiettivi: colesterolo totale <175 mg/dl (4,5 mmol/l) e colesterolo LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/l).

La sindrome metabolica

La TJTF invita ad utilizzare provvisoriamente nella prassi clinica la definizione fornita dall'ATP III per individuare i pazienti che presentano una sindrome metabolica. Questi pazienti sono in genere ad alto rischio di malattia cardiovascolare. Lo stile di vita ha una forte influenza su tutte le componenti della sindrome metabolica ed è per questo motivo che, nel trattamento di tale condizione, si deve attribuire una particolare importanza ad interventi professionali volti a modificare le abitudini di vita, ridurre il peso corporeo e aumentare l'attività fisica. Fattori quali pressione arteriosa elevata, dislipidemia e diabete mellito possono tuttavia richiedere una

terapia farmacologica aggiuntiva come raccomandato in queste linee guida.

Linee guida sull'ipertensione arteriosa: considerazioni ed indicazioni

Le nuove conoscenze acquisite in ambito di prevenzione cardiovascolare e le più recenti strategie terapeutiche conseguentemente adottate hanno contribuito a ridurre i tassi di mortalità e morbilità nella popolazione, soprattutto nelle fasce d'età più avanzate. In quest'ambito i risultati nella diagnostica e nella terapia dell'ipertensione arteriosa hanno rivestito un ruolo fondamentale e significativo, ma il percorso è oggi ancora ben lungi dall'essere completato: le potenzialità per assicurare maggiore sopravvivenza e salute si realizzeranno anche attraverso la messa in atto di ulteriori ed efficaci strumenti per combattere l'ipertensione.

La pressione arteriosa elevata, sia sistolica che diastolica, mostra una relazione lineare continua e graduata con il rischio di vasculopatia cerebrale [27-29], di eventi coronarici (infarto miocardico in particolare) e di mortalità precoce [30]. La correlazione è presente anche con lo scompenso cardiaco l'insufficienza renale, le vasculopatie periferiche e la retinopatia. Peraltro, nelle regioni europee, la relazione tra pressione arteriosa sistolica (PAS) e rischio di ictus è più stretta che per la patologia coronarica, anche se il rischio attribuibile è maggiore, cioè l'eccesso di morti per causa dell'ipertensione arteriosa, in numeri assoluti, è a carico delle coronaropatie. L'evidenza, tuttavia, dimostra che il controllo pressorio è associato ad una riduzione del 35-40% dell'incidenza di ictus, del 20-25% di IMA e di oltre il 50% di insufficienza cardiaca [31-34]. Una recente revisione della letteratura ha voluto valutare a quali livelli la riduzione della PAS e della pressione arteriosa diastolica (PAD) può contribuire alla prevenzione cardiovascolare [35]. I risultati hanno dimostrato che a fronte di una costante ma quantitativamente differente diminuzione pressoria nelle diverse fasce d'età, il trattamento antipertensivo ha similmente ridotto il rischio di tutti gli eventi cardiovascolari, ictus e infarto miocardico. Il beneficio in termini assoluti aumenta proporzionalmente con l'età, ma soprattutto con la riduzione via via maggiore della pressione sistolica, indipendentemente dalla PAD.

Le Linee Guida del Joint National Committee VII (JNC VII)

Già dall'impatto dei risultati della letteratura precedente al 2003 si era sentita l'urgenza di semplificare la classificazione dell'ipertensione, così come di ridefinire nuove e più chiare e concise raccomandazioni rivolte alla necessità di monitorare i pazienti ipertesi allo scopo di promuovere sia corretti stili di vita sia terapie farmacologiche adeguate a controllare i concomitanti fattori di rischio decisivi nella prognosi, provvedendo a identificare, inoltre, le eventuali malattie cardiovascolari in atto. Pertanto, il National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee, a nome del Joint National Committee VII (JNC VII), ha emesso nel 2003 le

Linee Guida [28] da cui si evidenziano quattro principali linee strategiche che riprendono, rafforzando, i principali concetti enunciati:

- 1) è indispensabile prestare sempre attenzione ai valori pressori: il rischio cardiovascolare mostra una relazione lineare e continua e senza una soglia con i livelli tensivi, indipendentemente dagli altri fattori di rischio: a partire da valori di 115/75 mmHg esso raddoppia ad ogni aumento di 20/10 mmHg. Inoltre soggetti normotesi all'età di 55 anni avrebbero il 90% di probabilità di sviluppare ipertensione arteriosa nel corso degli anni successivi;
- 2) nei soggetti con età maggiore di 50 anni la PAS, se maggiore di 140 mmHg, è un fattore di rischio cardiovascolare molto più importante della PAD; purtroppo spesso il suo controllo presenta elevate difficoltà terapeutiche;
- 3) soggetti definibili come "pre-ipertesi" (PAS 120-139 mmHg o PAD 80-89 mmHg) richiedono quelle modificazioni dello stile di vita capaci di promuovere la salute e in grado di prevenire il progressivo aumento della pressione arteriosa e le patologie cardiovascolari. A questo scopo è necessario, per ottenere l'adeguato controllo pressorio, motivare il paziente nei confronti degli obiettivi di salute e dei propri target pressori costruendo insieme al suo medico un rapporto di relazione e fiducia. In questo gruppo di individui il trattamento farmacologico è giustificato quando il rischio multifattoriale è elevato o se c'è danno d'organo;
- 4) per la maggior parte dei pazienti l'associazione di due o più farmaci risulta più efficace di una monoterapia rispetto al target tensivo <140/90 mmHg in tutti i soggetti e <130/80 mmHg nel caso di pazienti diabetici e nefropatici. I diuretici di tipo tiazidico dovrebbero essere usati inizialmente nel trattamento della maggior parte degli ipertesi non complicati;
- 5) nel documento sono delineate le specifiche condizioni d'alto rischio che costituiscono indicazioni all'utilizzo di altre classi di farmaci antipertensivi (ACE-inibitori, inibitori dei recettori per l'angiotensina II, calcioantagonisti, beta-bloccanti).

Secondo il messaggio di queste raccomandazioni, l'obiettivo di qualunque terapia è la riduzione del rischio cardiovascolare globale [27] e conseguentemente dell'incidenza di mortalità e morbilità. Solo attraverso la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare globale di un paziente, compresa l'identificazione dei markers precoci di patologia cardiovascolare ed aterosclerosi e il danno eventuale degli organi bersaglio, è possibile individuare il livello pressorio ideale da raggiungere (maggiore il rischio e minore il valore ideale di pressione arteriosa) e il tipo di trattamento antipertensivo ottimale rispetto ai valori pressori auspicabili, ottimizzando così il percorso diagnostico e l'approccio terapeutico. I fattori di rischio cardiovascolare includono l'età, il sesso, il livello di lipidi plasmatici, l'indice di massa corporea, l'abitudine al fumo e la storia cardiovascolare familiare e personale. Nella tabella 8 sono espresse le variabili continue e categoriche che determinano il computo del rischio cardiovascolare

Tabella 8. - Fattori che influenzano la prognosi nell'iperteso

Fattori di rischio	Danno d'organo	Condizioni cliniche associate
Fumo di sigaretta	Ipertrofia VS (ECG/ECO)	Vasculopatia Cerebrale (ictus, TIA)
Obesità Addominale*	IMT Carotideo > 0 = 0.9 mm o Placca A.	IMA/Angina
Dislipidemia**	Aumento creatininemia***	CABG
Iperglicemia a digiuno	Microalbuminuria****	Scompenso Cardiaco
Iperglicemia postprandiale		Nefropatia Diabetica
Familiarità (55 e 65)		Insufficienza renale cronica
Età >55 uomini, >65 donne		Vasculopatia periferica
PCR > 0 = 1 mg/dl		Retinopatia di grado severo

* uomini >102 cm, donne >88 cm;

** Colesterolo totale >6.5 mmol/l (>250 mg/dl) o LDL >4.0 mmol/l (>155 mg/dl) o HDL <1.0 mmol/l (40 mg/dl) uomini e 1.2 mmol/l (48 mg/dl) donne;

*** uomini 1.3-1.5, donne 1.2-1.4 mg/dl;

**** 30-300 mg/24h, rapporto albumina/creatinina uomini > 0 = 22, donne > 0 = 31 mg/g;

PCR: Proteina C Reattiva;

IMT: Spessore Medio Intimale;

CABG: Rivascularizzazione Miocardica Chirurgica;

VS: ventricolo sinistro.

Modificata da: 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension, J Hypertens 2003 [27].

globale nell'iperteso e ne ed influenzano la prognosi secondo le recenti linee guida europee [27, 36]. Tra gli esempi significativi di markers precoci di patologia cardiovascolare sono compresi l'eccessiva risposta pressoria al test da sforzo e agli stress mentali e la ridotta tolleranza ai carboidrati, mentre esempi di danno d'organo e, come tali, di markers di aterosclerosi e alterazioni cardiovascolari, sono l'ipertrofia ventricolare sinistra e la microalbuminuria o l'aumento della creatinina [36]. Il danno d'organo dell'ipertensione arteriosa può essere evidenziato non solo a livello cardiaco, ma anche in sede arteriosa periferica, renale ed oculare. In ciascun paziente, pertanto, il tipo e i tempi della decisione terapeutica specifica sono subordinati, al di là dei meri valori pressori, al rischio cardiovascolare globale a medio-breve termine (di cui l'ipertensione è una parte importante) determinabile, oltre che dai valori tensivi, dalla presenza o meno di danno d'organo, degli altri eventuali fattori di rischio associati e delle possibili manifestazioni di malattia aterosclerotica vascolare.

I criteri alla base di tutte le recenti Linee Guida, dal JNC VII [28], all'European Society of Hypertension (ESH) e all'European Society of Cardiology (ESC) [27] riprendono alcuni punti fermi già enunciati dal precedente JNC VI per la Prevenzione, Diagnosi, Valutazione e Trattamento dell'ipertensione arteriosa [37] e dalla World Health Organization (WHO) e dalla Società Internazionale per l'Ipertensione (ISH) nel 1999 [38], e sono ispirati principalmente: a) alla valutazione della totalità del rischio piuttosto che dei soli valori pressori così da prevedere una terapia farmacologica anche in caso di pressione arteriosa nel range di normalità, quando sono presenti numerosi fattori di rischio o una malattia cardiovascolare conclamata conclamata; b) alla necessità di correzione simultanea degli altri fattori di

rischio per migliorare la prognosi dei pazienti ipertesi; c) al riconoscimento della PAS, in misura maggiore della PAD, quale significativo determinante del rischio cardiovascolare ed essenziale obiettivo del trattamento, specie nei soggetti anziani; d) alla individualizzazione della terapia antipertensiva secondo il profilo del rischio del singolo paziente con possibilità di scelta tra sei classi farmacologiche e prevenendo la necessità, nella maggior parte dei casi, di una terapia combinata. La principale novità enunciatà è quindi l'obiettivo del raggiungimento di valori tensivi sempre più bassi, rispetto al "vecchio" limite di 140/90 mmHg: secondo questo criterio la pressione ottimale è pari o inferiore a 120/80 mmHg mentre 130/85 mmHg esprimono il limite tra pressione arteriosa normale e "normale alta", indipendentemente dalla metodologia pressoria utilizzata (automisurazione o misurazione nello studio medico, ecc.) [39]. Secondo tali definizioni, valori superiori a 139/89 mmHg si definiscono ipertensione arteriosa (v. tabella 9: i valori basali fanno riferimento ad almeno due misurazioni eseguite in posizione seduta durante due o più visite mediche ambulatoriali). Tuttavia, poiché è nota la costante e continua correlazione tra livelli tensivi e rischio cardiovascolare, ogni classificazione e definizione numerica dell'ipertensione arteriosa è arbitraria: la soglia reale per la definizione di ipertensione dovrebbe, pertanto, essere considerata flessibile e numericamente adattabile al profilo di rischio cardiovascolare totale individuale. In quest'ottica, il Writing Group of the American Society of Hypertension (WG-ASH) nel meeting annuale del maggio 2005 [40] ha ridefinito il concetto di ipertensione arteriosa espandendo la definizione al di là del numero ricavabile dalla/e misurazioni tensive e ribadendo che la loro lettura deve essere inserita nel contesto del rischio globale di un individuo. La nuova definizione della pressione arteriosa, pertanto, include an-

Tabella 9. - Classificazione della pressione arteriosa negli adulti nelle linee guida americane ed europee

JNC VII (U.S.A)			ESC/ESH 2003		
Stadio	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	Stadio	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normale	120	80	ottimale	120	80
preipertensione	120-139	80-89	normale	120-129	80-84
			Normale		
			Alta	130-139	85-89
Stadio 1	140-159	90-99	Stadio 1 (lieve)	140-159	90-99
Stadio 2	160	100	Stadio 2 (moderata)	160-179	100-109
			Stadio 3 (grave)	180	110
			Sistolica isolata	140	90

Modificata da: JNC VII Report: JAMA 2003, 289: 2560-2572 2003 [28], European Society of Hypertension - European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension, J Hypertens 2003 [27].

cora i diversi stadi dell'ipertensione arteriosa, tuttavia tiene conto di altri numerosi fattori che individuano il concetto di rischio su base individuale: incorpora, pertanto, eventuali fattori di rischio e markers precoci di aterosclerosi e di danno d'organo esprimendo più accuratamente le diverse anomalie del sistema cardiovascolare e degli altri organi causate direttamente dall'ipertensione. Ad esempio, un soggetto con pressione arteriosa di 130/80 mmHg può avere segni di danno d'organo a livello cardiaco, renale o retinico ed essere pertanto ad elevato rischio cardiovascolare, al contrario di un altro individuo con gli stessi valori pressori ma senza tali danni d'organo e in condizioni, quindi, di basso rischio globale. Questo approccio è indirizzato al medico affinché la presa di coscienza del problema avvenga in fase più precoce dell'attuale, con l'obiettivo finale di ridurre il rischio cardiovascolare associato a questa patologia. Le più recenti considerazioni del WG-ASH rivedono anche il concetto di "pre-ipertensione" già presente nella classificazione delle Linee Guida del JNC VII [28] e assente, invece, da quelle della Società Europea di Ipertensione (ESH) e della Società Europea di Cardiologia (ESC) [27]. Infatti, la definizione del WG-ASH non include la "pre-ipertensione" perché intende rilevare la stessa labilità del concetto di pressione arteriosa normale e bassa quando coesiste con segni precoci di danno vascolare, andando ad assumere così un significato diverso, quello di rischio elevato, e richiedendo la pronta messa in atto di una strategia terapeutica aggressiva. Al contrario, valori pressori "bassi", in assenza di anomalie vascolari sono qui classificati semplicemente come normali in quanto in questi casi il rischio cardiovascolare globale è paragonabile a quello della popolazione generale. In tale ottica le categorie nominali descritte nelle linee guida possono altrettanto diventare indicatori di rischio relativo liberando l'operatore da obbligati livelli soglia arbitrari, possibile causa di sottostima del beneficio dovuto al trattamento. È chiaro che il trattamento antipertensivo ideale dovrà combinare la riduzione della mortalità/morbilità cardiovascolare con la prevenzione dello sviluppo o la regressione delle alterazioni strutturali a carico del cuore e dei vasi che l'ipertensione arteriosa determi-

na, end-point intermedio della terapia antipertensiva, e non potrà prescindere dal controllo costante e dalla stabilizzazione di valori pressori ottimali nell'arco di tutte le 24 ore. Si sottolinea, infatti, che se non si evidenziano riduzioni dei valori tensivi medi durante il sonno di circa il 10-20%, il rischio cardiovascolare è sicuramente maggiore. In caso di danno d'organo quale la microalbuminuria o l'albuminuria >300 o 200 mg per gr. di creatinina, gli obiettivi terapeutici nella riduzione della pressione arteriosa scendono a valori di 125/75 mmHg o inferiori. La tabella 10 descrive i livelli della strategia terapeutica secondo l'approccio al rischio cardiovascolare: la soglia del trattamento farmacologico e gli obiettivi devono valutare il rischio globale di patologia aterosclerotica dell'individuo, l'eventuale danno d'organo e le comorbilità associate, e prendere in particolare considerazione la PAS. È stato osservato che la riduzione costante nell'arco di 10 anni di 12 mmHg di PAS previene una morte su 11 pazienti ipertesi in stadio 1 senza fattori di rischio ed una su 9 trattati quando è già presente una manifestazione clinica di patologia cardiovascolare o di danno d'organo [1].

Le Linee Guida dell'ESH/ESC

Le Linee Guida dell'ESH/ESC, contemporanee a quelle del JNC VII, ma rivolte alle particolari esigenze socio-sanitarie dell'area europea, sono espresse sulla base di principi educazionali piuttosto che unicamente prescrittivi e non vanno lette nelle differenze delle definizioni utilizzate (pressione arteriosa "ottimale" piuttosto che "normale"), trascurabili dal punto di vista concettuale, bensì con l'occhio al messaggio univoco che emerge da entrambe queste raccomandazioni e dagli obiettivi comuni individuati. In tutte le categorie e per tutti gli individui ipertesi è ribadito, inoltre, che sono indispensabili, per il contenimento e l'ulteriore calo dei valori pressori, e per l'aumento dell'efficacia della terapia farmacologica e la riduzione del rischio cardiovascolare, concomitanti modificazioni dello stile di vita, attraverso: a) il calo ponderale, b) l'adozione di corrette abitudini alimentari a favore di diete ricche di vegetali e supplementi di calcio e di

Tabella 10. - Strategie di trattamento e stratificazione del rischio

PA mmHg	Rischio Gruppo A (No FR; DO/MCV)	Rischio Gruppo B (Almeno 1 FR, eccetto diabete, no DO/MCV)	Rischio Gruppo C (DO/MCV e/o diabete)
Normale alta (130-135 / 85-89)	Modificazione Stile di Vita	Modificazione Stile di Vita	Terapia Farmacologica
Stadio 1 (140-159 / 90-99)	Modificazione Stile di Vita (fino a 12 mesi)	Modificazione Stile di Vita (fino a 6 mesi)	Terapia Farmacologica + Stile di Vita
Stadio 2 - 3 (> o = 160 / > o = 100)	Terapia Farmacologica + Stile di Vita	Terapia Farmacologica + Stile di Vita	Terapia Farmacologica + Stile di Vita

FR: Fattori di Rischio; DO: Danno d'Organo; MCV: Malattia Cardiovascolare.
Modificata da: JNC VII Report: JAMA 2003, 289: 2560-2572 [28].

potassio, povere di sodio (limite massimo 2.4 gr di sodio o 6 gr di NaCl al dì) e con ridotto consumo alcolico (non oltre 2 bicchieri di vino nell'uomo e uno nella donna), c) il mantenimento e l'incremento di una costante, regolare attività fisica, a partire da un'efficace passeggiata a passo sostenuto di almeno 30 minuti al giorno.

Esistono condizioni ad alto rischio in alcuni sottogruppi di popolazione, rappresentate soprattutto dai pazienti diabetici e da quelli con insufficienza renale cronica, per i quali gli obiettivi dell'approccio terapeutico sono riconosciuti peculiari e differenti e sono necessarie speciali considerazioni. La drammatica evoluzione clinica a cui sono esposti tali sottogruppi di soggetti ipertesi necessita di uno specifico approccio terapeutico caratterizzato da strette indicazioni ("compelling indications") a valori pressori irrinunciabilmente inferiori a 130/80 mmHg. In questi pazienti è stato dimostrato [28] che solo una terapia aggressiva in grado di riportare i valori pressori soglia nel tratto iniziale della curva lineare può controllare l'eccesso di rischio cardiovascolare associato a tali patologie. La tabella 11 descrive le modalità terapeutiche nei diversi gradi di ipertensione arteriosa in caso di indicazioni strette o meno, e le scelte delle possibili classi di farmaci. Numerosi studi con follow-up protratto hanno voluto valutare differenti

strategie terapeutiche con farmaci diversamente associati senza poter dimostrare una differenza inequivocabile in favore di una specifica terapia; tuttavia l'interpretazione debitamente cauta è dovuta ai diversi limiti, soprattutto di natura statistica, da essi evidenziati [41]. Pertanto, la selezione di uno specifico farmaco deve essere basata unicamente sul profilo di rischio del paziente e sulle eventuali condizioni di morbilità associata, poiché la riduzione nei valori tensivi è più importante del trattamento specifico.

APPROCCIO TERAPEUTICO NEI SOTTOGRUPPI:

1) Pazienti con diabete mellito

Gli aumentati valori glicemici causano diffuse alterazioni strutturali delle pareti vascolari particolarmente vulnerabili agli alti valori pressori, anche se sono nel cosiddetto range di normalità. La prevalenza dell'ipertensione arteriosa è pertanto maggiore nei pazienti diabetici, fino a raggiungere il 71% nel diabete tipo 2 con normoalbuminuria e il 90% quando è presente microalbuminuria. Quest'ultima, a sua volta, è espressione sia di danno renale sia di aumentato rischio cardiovascolare e nella nefropatia diabetica la progressione del danno renale correla direttamente con i valori tensivi a partire dalla soglia

Tabella 11. - Terapia farmacologica iniziale

	Senza Indicazione Stretta	Con Indicazione Stretta *
Normale		
Pre-Ipertensione	Nessun Farmaco	Farmaci Specifici,
Ipertensione Stadio 1	Diuretici tiazidici (considerare (ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, calcioantagonisti o loro associazioni)	Farmaci Specifici. Altri Farmaci (diuretici, ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, calcioantagonisti)
Ipertensione Stadio 2	Associazione di due farmaci (usualmente diuretici tiazidici e ACE-inibitori o sartani o beta-bloccanti o calcioantagonisti)	Farmaci Specifici. Altri Farmaci (diuretici, ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti, calcioantagonisti)

* trattamento di pazienti con insufficienza renale o diabete ad obiettivi pressori <130/80 mmHg.

Modificata da: JNC VII [28].

di 130/70 mmHg. Pertanto, il primo obiettivo del trattamento antipertensivo nei diabetici è la riduzione pressoria a livelli inferiori a 130/80 mmHg e, quando possibile, la pressione arteriosa ottimale è quella che si raggiunge con i livelli più bassi tollerati. La maggior parte dei trial che hanno paragonato trattamenti più o meno aggressivi, infatti, sono stati eseguiti in pazienti diabetici: a partire dagli studi epidemiologici della coorte MRFIT che dimostrava un'elevata associazione tra PAS e le complicanze cardiovascolari senza valore soglia [42], è stato confermato che i maggiori benefici derivano dalla riduzione della pressione arteriosa ottenuta, in particolare se è presente compromissione della funzione renale. Nello studio HOT [31] erano stati esaminati anche soggetti diabetici d'età 50-80 anni nei tre gruppi di pazienti assegnati ai tre diversi livelli target di PAD (= o <90, 85 e 80 mmHg, rispettivamente): la minore incidenza di eventi cardiovascolari era dimostrata nel gruppo con la PAD media di 82.6 mmHg, ma nei soggetti diabetici si verificava una riduzione del 51% di eventi nel gruppo con target pressorio < o = a 80 mmHg. I risultati dello studio, inoltre, avevano confermato che non esiste il fenomeno della curva J, cioè un aumento paradossale del rischio nel gruppo di pazienti con soglia pressoria inferiore e che, relativamente alle indicazioni sulla scelta farmacologica, la terapia antipertensiva con diuretici e betabloccanti era in grado di ritardare la progressione della nefropatia, anche se nel diabete tipo 1 la migliore protezione era stata ottenuta con ACE-inibitori. Nel diabete tipo 2 recenti evidenze con gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina II ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi e della mortalità cardiovascolare, di quella totale e, come dimostrano i dati dello studio LIFE [43], dell'incidenza di proteinuria, cioè rallentamento nella progressione dell'insufficienza renale. In conclusione, le Linee Guida consigliano l'utilizzo di tutti i farmaci a prova di efficacia e di tollerabilità, generalmente in combinazione, per ridurre preferibilmente la pressione arteriosa ai valori target <130/80 mmHg, e anche oltre, inferiori cioè a 125/75 mmHg se è presente proteinuria >1 gr/die, ma raccomandano per la protezione renale, anche nei casi di pressione arteriosa normale alta, l'inclusione di un antagonista recettoriale dell'angiotensina II e, se presente microalbuminuria sia nel diabete tipo 1 che tipo 2, e indipendentemente dai valori pressori, l'associazione in terapia combinata con un farmaco antagonista del sistema renina-angiotensina. Nello step ulteriore è raccomandato l'uso di un diuretico dell'ansa ed, eventualmente, di un calcio-antagonista. Infine, dati più recenti suggeriscono un duplice blocco del sistema renina-angiotensina con ACE-inibitore e antagonista recettoriale dell'angiotensina II [27].

2) Pazienti con Malattia Renale Cronica

Le complicanze cardiovascolari sono la causa più frequente di mortalità nei pazienti con nefropatia cronica, ma essa stessa, in presenza sia di proteinuria che di filtrato glomerulare ridotto, costituisce un fattore di rischio indipendente per malattie cardiovascolari [44]. Soggetti con filtrato glomerulare <60 ml/min hanno un rischio maggiore, stimato al

16% circa, di mortalità cardiovascolare, mentre nei pazienti con un filtrato <30 ml/min l'aumento del rischio è pari al 30% [45]. Il rischio cardiovascolare mostra una relazione continua con l'albuminuria: se è presente microalbuminuria l'incremento è del 50%, ma lo è del 350% in presenza di macroalbuminuria. Nel JNC VII la nefropatia costituisce indicazione stretta a terapia farmacologica con ACE-inibitori o ad antagonisti recettoriali dell'angiotensina per obiettivi pressori <130/80 mmHg (< o = 125/75 se è presente >1 gr di proteinuria/giorno) [46]: l'inibizione dell'enzima di conversione dell'angiotensina è risultata più efficace che di altri meccanismi antipertensivi nella riduzione del progressivo danno renale [47]. Pertanto l'uso di questo tipo di farmaco ha indicazione stretta nella malattia renale non diabetica insieme ai diuretici, associati, se è richiesto un ulteriore passo, ad un beta-bloccante dimostratosi anch'esso utile nella riduzione della proteinuria e del decadimento della funzione renale.

3) Pazienti Anziani

L'evidenza dei trials clinici randomizzati e delle metanalisi è a favore dei benefici in termini di mortalità e morbilità cardiovascolare del trattamento antipertensivo in questa popolazione, indipendentemente che si tratti di ipertensione arteriosa sistolico-diastolica che sistolica isolata (PAS >160 mmHg, PAD <90 mmHg) [48], quest'ultima presente nel 8-15% di tutti i soggetti con più di 60 anni e dimostrata un importante fattore di rischio. Tuttavia alcuni dati dimostrerebbero che, nei pazienti di 80 anni ed oltre, la mortalità totale non risulta cambiata dal trattamento [49]. L'atteggiamento terapeutico deve seguire le linee guida generali, ma con particolare gradualità per il maggior rischio di effetti sfavorevoli dai farmaci: può essere utile optare per un diuretico, che risulta elettivo in una popolazione più esposta al rischio di insufficienza cardiaca, e/o per un calcioantagonista diidropiridinico. Nello studio ALLHAT [23] è stato osservato che nei soggetti d'età >65 anni l'effetto dei calcioantagonisti e degli ACE-inibitori era sovrapponibile nel beneficio a quello della terapia convenzionale con diuretico e/o betabloccante. Tuttavia, i pazienti ipertesi di 55-80 anni del trial LIFE [43, 51] e portatori di ipertrofia ventricolare sinistra, come quelli di 70 e più anni dello SCOPE [50], hanno mostrato una minore incidenza di eventi cardiovascolari, soprattutto di ictus ed endpoint composito [51], con antagonisti dei recettori di angiotensina II, specificatamente losartan e candesartan, piuttosto che con atenololo o altre classi di farmaci. Nello studio Syst-Eur, disegnato per valutare il rischio d'ictus e di mortalità cardiovascolare sulla popolazione anziana europea, l'aumento della variabilità della PAS notturna risultava un fattore di rischio indipendente per ictus [29] nel gruppo placebo, non in quello in trattamento attivo. Il grado invece, di PAD ottimale è a tutt'oggi controverso: nello studio SHEP [52] su soggetti anziani trattati per ipertensione sistolica, i valori raggiunti di PAD di 70 mmHg, e in particolare se inferiori a 60 mmHg, sembravano identificare un sottogruppo ad alto rischio per esito infausto, probabile indicazione che poteva trattarsi di pazienti sottoposti ad eccesso terapeutico. Si deve considerare infine che in questa

popolazione sono presenti molto frequentemente altri fattori di rischio o espressioni di danno d'organo e patologie cardiovascolari associate: pertanto, la prima linea di terapia è mirata elettivamente verso le indicazioni che queste condizioni comportano.

4) Altri Sottogruppi

Il rischio cardiovascolare, particolarmente coronarico, è significativamente diverso negli uomini e nelle donne: una recente metanalisi dell'INDANA Working Group che analizzava sette trials con soggetti randomizzati di ambo i sessi numericamente sovrapponibili, evidenziava che l'effetto complessivo del trattamento nella riduzione proporzionale del rischio era simile nei maschi e nelle femmine, seppure i primi mostrassero valori significativi per tutte le cause, mentre nelle seconde l'effetto favorevole del trattamento fosse significativo per lo ictus fatale e gli eventi combinati cardiovascolari, ma non per la mortalità coronarica [32]. Nello studio HOT [31] la migliore efficacia nella riduzione degli eventi cardiovascolari era evidenziabile in alcuni gruppi di popolazione ad alto rischio quando la terapia antipertensiva riduceva la PAD al livello soglia di 82 piuttosto che 85 mmHg: tra questi gruppi, insieme ai soggetti diabetici, coronaropatici e anziani >65 anni, erano comprese le donne.

In prevenzione secondaria, gli effetti sfavorevoli dell'ipertensione arteriosa, se non trattata, sono particolarmente rilevanti: gli eventi cardiovascolari mostrano un'incidenza del 17% a 4 anni nei pazienti con pregressa vasculopatia cerebrale, frequentemente ipertesi, ma il rischio diminuisce nella stessa misura (del 26%) con una riduzione intensiva della pressione arteriosa nei sottogruppi degli ipertesi e non-ipertesi [53]. Una significativa riduzione del rischio con una riduzione moderata dei valori pressori per mezzo degli ACE-inibitori è stata osservata nei pazienti con cardiopatia ischemica sia dello studio HOPE [54], anche se classificati nella categoria basale dei "normotesi", che dell'EUROPA [55], a indicazione di un effetto protettivo di questi farmaci nei pazienti ischemici o portatori di altre forme di patologia aterosclerotica. L'uso dei farmaci ACE-inibitori nella prevenzione della morte improvvisa in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra o scompenso dopo infarto miocardico è considerata indicazione in classe I e con livello d'evidenza A [56]. Dal punto di vista epidemiologico, tuttavia, dai 2 Studi EUROASPIRE [57, 58] si evince che, nonostante il miglioramento delle terapie antipertensive tra il 1996 e il 2000 e l'uso delle politerapie, la prevalenza dell'ipertensione arteriosa appare rimane virtualmente immutata (dal 55 al 54%) nei pazienti ischemici, così come altrettanto immutata è la proporzione dei pazienti ipertesi con cardiopatia ischemica e pressione arteriosa controllata (dal 44 al 45%). I risultati del recente INVEST [59] confermano i contenuti delle Linee Guida del 2003 che raccomandano la terapia farmacologica nei pazienti ischemici con PA >130/85 mmHg, indipendentemente dalla classe di farmaco utilizzato: il JNC VII raccomanda, in particolare, nei pazienti ischemici ipertesi i betabloccanti, seguiti dai calcioantagonisti ad azione ritardata, sottolineando l'efficacia della politerapia adattata al livello pressorio e alla presen-

za di comorbidità. Lo studio INVEST dimostra che un buon controllo pressorio nei pazienti ischemici ultracinquantenni si ottiene con un trattamento aggressivo combinato in cui le strategie basate su verapamil ad azione prolungata ed atenololo sono entrambe efficaci ed equivalenti.

Controllo dei Valori Pressori, Adeguatezza del Trattamento

Il problema della consapevolezza e conoscenza delle Linee Guida da parte degli operatori sanitari è proporzionalmente correlato a quello del controllo soddisfacente della pressione arteriosa. Negli studi epidemiologici, infatti, nei pazienti ipertesi, valori pressori "controllati" (inferiori o uguali a 140/90 mmHg) si riscontrano solo in una percentuale molto ridotta, sia che si faccia riferimento alla pressione arteriosa misurata dal medico che al sistema automatico ambulatoriale delle 24 ore [60]. Quando il controllo pressorio è inadeguato, spesso si avverte che l'attenzione del curante e/o dello specialista nella prescrizione delle corrette misure di stile di vita, degli adeguati tipi e dosaggi dei farmaci e delle più appropriate associazioni fra loro, è carente [57, 58]. In Italia, dai dati completi dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC), riportati nell'Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari [61], relativi alla prevalenza dei fattori e delle condizioni di rischio nella popolazione italiana, risultano ammalati di ipertensione grado 1-2 (nel 1998 definita da valori tensivi $\geq 160/95$ mmHg) il 33% degli uomini e il 31% delle donne, maggiormente le donne del Sud e gli uomini del Nord-Est, ma valori pressori considerati, per il 1998, borderline, e cioè compresi tra 140-159 e 90-94 mmHg, sono presenti nel 19% dei maschi e nel 14% delle donne. Tuttavia, solo un terzo soltanto degli ipertesi, esattamente il 28 e il 39%, rispettivamente, dei due sessi, sono trattati "efficacemente" a livelli inferiori alla soglia di 160/95 mmHg, mentre dai dati OEC risultano ancora non trattati ben il 50% e il 34% dei soggetti, con percentuali maggiori nelle regioni di Nord-Est [61]. Queste cifre non si discostano molto da quelle riportate anche dal JNC VII per gli anni 1999-2000 nella popolazione americana, il 30% della quale ignorava di essere iperteso.

Pertanto, nonostante gli sforzi ampiamente diffusi nel mondo occidentale per diagnosticare e trattare efficacemente l'ipertensione arteriosa, questa condizione continua a rimanere un determinante della mortalità e morbilità cardiovascolare, gli obiettivi pressori nelle varie condizioni sono raramente raggiunti. L'esperienza fino ad ora accumulata dimostra che l'impatto delle Linee Guida nella modificazione efficace della pratica clinica è trascurabile. Per tale motivo è auspicabile moltiplicare ed intensificare gli interventi, meglio se polivalenti, per le strategie di informazione e implementare con successo nella pratica quotidiana Linee Guida e Raccomandazioni, attraverso l'intervento concertato della Task Force Europea e delle altre Società per la Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari. I punti critici che meritano ulteriori considerazioni consistono nell'individuazione di criteri relativi sia ai livelli pressori a cui iniziare il trattamento farmacologico sia ai limiti di pressione arteriosa da raggiungere, e

nella ricerca, inoltre, di ulteriori associazioni terapeutiche ottimali per il controllo tensivo. Verso queste direzioni sono già in via di definizione alcuni trials [62], mentre altri, quali l'italiano Cardio-SIS, sono attualmente in corso.

Conclusioni

Il principale obiettivo della prevenzione cardiovascolare, come riconosciuto da tutte le maggiori linee guida, è rappresentato dalla riduzione del rischio cardiovascolare globale e conseguentemente della morbilità e mortalità cardiovascolare. Un approccio clinico integrato, non basato sulla valutazione dei livelli dei singoli fattori di rischio rappresenta la strada più efficace. Le carte del rischio rappresentano sicuramente un aiuto pratico di notevole rilevanza nella determinazione del rischio cardiovascolare globale. Le linee guida in prevenzione cardiovascolare offrono le raccomandazioni più aggiornate per il trattamento dei diversi soggetti a differente rischio cardiovascolare.

Riassunto

Nonostante il vistoso miglioramento delle tecniche diagnostiche e l'introduzione di efficaci strategie terapeutiche farmacologiche e strumentali per il trattamento delle malattie cardiovascolari, l'incidenza e la letalità di queste ultime continuano a rimanere elevate, con risvolti economici sempre meno sostenibili per i sistemi sanitari.

La moderna pratica della prevenzione cardiovascolare richiede pertanto che gli interventi (percorsi diagnostici e terapeutici) a livello sia di popolazione sia del singolo cittadino siano sempre più precisi, efficaci ed appropriati. In quest'ottica assume rilevanza preponderante la corretta stratificazione del rischio cardiovascolare globale assoluto, cui deve conseguire un'adeguata risposta terapeutica. A tale scopo sono stati messi a disposizione dei clinici interessati alla prevenzione diversi strumenti di lavoro, e specificamente alcune carte del rischio e differenti linee guida, rivolti in particolare alle dislipidemie ed all'ipertensione arteriosa, che questa review si prefigge di illustrare sinteticamente, allo scopo di facilitare la loro implementazione e di contribuire a ridurre il gap oggi esistente tra quanto dovrebbe essere fatto e quanto invece avviene nella realtà clinica.

Parole chiave: carte del rischio, linee guida, prevenzione cardiovascolare.

Bibliografia

1. Second Joint Task Force of European and other Societies. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
2. Martin MJ, Hutley SB, Browner WS, *et al.* Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; 2: 933-36.
3. Jackson R, Barham P, Malino T, *et al.* the management of raised blood pressure in New Zealand. *BMJ* 1993; 307: 107-110.
4. Grover SA, Lowensteyn I, Esrey KL, Steinert Y, Joseph L, Abrahamovitz M. Do doctors accurately assess coronary risk in their patients? Preliminary results of the coronary health assessment study. *BMJ* 1995; 310: 975-78.
5. Menotti A, Keys A, Blackburn H, *et al.* Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart disease in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 69-75.
6. Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-98.
7. Assmann G. Results and conclusions of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) Study. In: Lipid metabolism disorders and coronary heart disease: primary prevention, diagnosis and therapy guidelines for general practice. Munchen, MMV-Medizin-Verlag, 1993.
8. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, *et al.* Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
9. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR, Wallis EJ. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of method for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-46.
10. Schulte H, Assmann G. CHD risk equation, obtained from the Framingham heart study, applied to the PROCAM study. *Cardiovasc Risk Factors* 1991; 1: 126-33.
11. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
12. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, *et al.* La carta italiana del rischio cardiovascolare globale. *It Heart J Suppl* 2004; 5: 177-185.
13. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, *et al.* Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-07.
14. Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, Ramsay LE. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467-71.
15. Nota 13. GU Repubblica Italiana del 30 dicembre 2004, serie generale, n. 305
16. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2997.
17. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final reports. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
18. De Backer G, Ambrosioni E, Borch Johnsen K, *et al.* European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
19. Istituto Superiore di Sanità. Programma Nazionale Lineeguida. Documento di indirizzo: Colesterolo (consultato 31 ottobre 2003). Disponibile all'indirizzo <http://www.pnlg.it/LG/005colest/1-intro.htm>.
20. National Heart, Lung, and Blood Institute (consultato il 31.10.2005). Disponibile all'indirizzo http://www.nhlbi.nih.gov/about/ncep/ncep_pd.htm.
21. Heart Protection Study collaborative group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with sim-

- vastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
22. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, *et al.* Prosper Study Group. Pravastatin in elderly at risk of vascular disease (PROSPER): a randomized controlled trial. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
 23. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium-channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997.
 24. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, *et al.* ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
 25. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
 26. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, *et al.*, for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program, Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110; 227-239.
 27. Guidelines Committee 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
 28. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VII Report). *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
 29. Pringle E, Phillips C, Thijs L, *et al.* Systolic blood pressure variability as a risk factor for ictus and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *J Hypertens* 2003; 21 (12): 2251-2257.
 30. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, O'Donnell CJ. Impact of high-normal blood pressure impact on the risk of cardiovascular disease *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
 31. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, *et al.* Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-1762.
 32. Gueyffier F, Boutitie F, Boissel JP, *et al.* The effect of antihypertensive drug treatment on cardiovascular outcomes in women and men. Results from a meta-analysis of individual patient data in randomised controlled trials. *Ann Intern Med* 1997; 126: 761-767.
 33. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-1773.
 34. Whelton PK, He J, Appel LJ, *et al.* Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the national high blood pressure education program. *JAMA* 2002; 288: 1882-1888.
 35. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, *et al.* Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 2005; 45 (5): 907-913.
 36. Cuspidi C, Meani S, Salerno M, *et al.* Cardiovascular risk stratification according to the 2003 ESH-ESC guidelines in uncomplicated patients with essential hypertension: comparison with the 1999 WHO/ISH guidelines criteria. *Blood Press* 2004; 13 (3): 125-126.
 37. Joint National Committee on prevention detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The Sixth Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure (JNC VI). *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-2446.
 38. Guidelines Sub-Committee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151-183.
 39. Volpe M. similarities and differences in hypertension guidelines. The need for one roadmap to lower cardiovascular risk. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2005; 12: 63-66.
 40. The Writing Group of the American Society of Hypertension. www.ash-us.org/annual_meeting/2005/press/0514057.htm
 41. The Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1454-1470.
 42. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823-2828.
 43. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.
 44. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, *et al.* Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a Statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-2169.
 45. Franco V, Oparil S, Carretero OA. Hypertensive Therapy: Part II. *Circulation* 2004; 109: 3081-3088.
 46. Khan NA, McAlister FA, Campbell NR, *et al.* The 2004 Canadian Hypertension Education Program recommendations for the management of hypertension: Part I-Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. *Can J Cardiol* 2004; 20 (1): 31-40.
 47. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, *et al.* Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Ann Intern Med* 2003; 139: 244-252.
 48. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, *et al.* Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
 49. Gueyffier F, Bulpitt C, Boissel JP, *et al.* Antihypertensive drugs in very old people: a subgroup analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 1999; 353: 793-796.
 50. Lithell H, Hansson L, Skogg I, *et al.*, for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-886.
 51. Kjeldsen SE, Dahlof B, Devereux RB, *et al.* Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288: 1491-1498.
 52. Somes GW, Pahor M, Shorr RI, *et al.* The role of diastolic blood pressure when treating isolated systolic hypertension. *Arch Int Med* 1999; 159: 2004-2009.
 53. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomised trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6108 individuals with previous ictus or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.

54. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
55. The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
56. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, *et al*, for the Task Force on Sudden Cardiac Death Society of Cardiology. Update on the guidelines for sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 13-15.
57. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-1582.
58. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-572.
59. Pepine CJ, Conti CR. Managing hypertension in European patients with coronary artery disease: design, results, and clinical implications of INVEST. *Ital Heart J* 2004; 5 (6): 411-416.
60. Mancia G, Sega R, Milesi C, *et al*. Blood-pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997; 349 (9050): 454-457.
61. Atlante italiano delle Malattie Cardiovascolari I edizione 2003. Ed. S. Giampaoli e D. Vanuzzo. *Ital Heart J* 2003; 4 (Suppl 4): 9S-121S.
62. The National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group on Future Directions in Hypertension Treatment. Major Clinical Trials of Hypertension. What should be done next? *Hypertension* 2005; 46: 1-6.