

## LINEE GUIDA

# Linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica (versione 2012)

Quinta Task Force congiunta della Società Europea di Cardiologia e di altre Società sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica (costituita da rappresentanti di nove società e da esperti invitati)

redatte con il contributo straordinario dell'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare (EACPR)\*

### *Autori/Membri della Task Force*

Joep Perk (Chairperson) (Svezia), Guy De Backer<sup>1</sup> (Belgio), Helmut Gohlke<sup>1</sup> (Germania), Ian Graham<sup>1</sup> (Irlanda), Zeljko Reiner<sup>2</sup> (Croazia), W.M. Monique Verschuren<sup>1</sup> (Olanda), Christian Albus<sup>3</sup> (Germania), Pascale Benlian<sup>1</sup> (Francia), Gudrun Boysen<sup>4</sup> (Danimarca), Renata Cifkova<sup>5</sup> (Repubblica Ceca), Christi Deaton<sup>1</sup> (UK), Shah Ebrahim<sup>1</sup> (UK), Miles Fisher<sup>6</sup> (UK), Giuseppe Germanò<sup>1</sup> (Italia), Richard Hobbs<sup>1,7</sup> (UK), Arno Hoes<sup>7</sup> (Olanda), Sehnaz Karadeniz<sup>8</sup> (Turchia), Alessandro Mezzani<sup>1</sup> (Italia), Eva Prescott<sup>1</sup> (Danimarca), Lars Ryden<sup>1</sup> (Svezia), Martin Scherer<sup>7</sup> (Germania), Mikko Syväne<sup>9</sup> (Finlandia), Wilma J.M. Scholte Op Reimer<sup>1</sup> (Olanda), Christiaan Vrints<sup>1</sup> (Belgio), David Wood<sup>1</sup> (UK), Jose Luis Zamorano<sup>1</sup> (Spagna), Faiez Zannad<sup>1</sup> (Francia)

### *Altri esperti che hanno contribuito ad alcune parti delle linee guida*

Marie Therese Cooney (Irlanda)

### *Comitato per le Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC*

Jeroen J. Bax (Chairman) (Olanda), Helmut Baumgartner (Germania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgio), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israele), Arno Hoes (Olanda), Paulus Kirchhof (UK), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgio), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (Francia), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Michal Tendera (Polonia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Francia), Stephan Windecker (Svizzera)

### *Revisori del Documento*

Christian Funck-Brentano (Coordinatore CPG) (Francia), Per Anton Sirnes (Coordinatore CPG) (Norvegia), Victor Aboyans (Francia), Eduardo Alegria Ezquerro (Spagna), Colin Baigent (UK), Carlos Brotons (Spagna), Gunilla Burell (Svezia), Antonio Cerullo (Spagna), Johan De Sutter (Belgio), Jaap Deckers (Olanda), Stefano Del Prato (Italia), Hans-Christoph Diener (Germania), Donna Fitzsimons (UK), Zlatko Fras (Slovenia), Rainer Hambrecht (Germania), Piotr Jankowski (Polonia), Ulrich Keil (Germania), Mike Kirby (UK), Mogens Lytken Larsen (Danimarca), Giuseppe Mancina (Italia), Athanasios J. Manolis (Grecia), John McMurray (UK), Andrzej Pajak (Polonia), Alexander Parkhomenko (Ucraina), Loukianos Rallidis (Grecia), Fausto Rigo (Italia), Evangelista Rocha (Portogallo), Luis Miguel Ruilope (Spagna), Enno van der Velde (Olanda), Diego Vanuzzo (Italia), Margus Viigimaa (Estonia), Massimo Volpe (Italia), Olov Wiklund (Svezia), Christian Wolpert (Germania)

### *Società*

<sup>1</sup>European Society of Cardiology (ESC), <sup>2</sup>European Atherosclerosis Society (EAS), <sup>3</sup>International Society of Behavioural Medicine (ISBM), <sup>4</sup>European Stroke Organisation (ESO), <sup>5</sup>European Society of Hypertension (ESH), <sup>6</sup>European Association for the Study of Diabetes (EASD), <sup>7</sup>European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA), <sup>8</sup>International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe), <sup>9</sup>European Heart Network (EHN)

G Ital Cardiol 2013;14(5):328-392

© 2012 ESC

Tradotto da Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2012;33:1635-701.

Si ringraziano la dr.ssa Simona Giampaoli e il dr. Diego Vanuzzo per la gentile collaborazione offerta nella revisione della traduzione.

\*Altri organismi dell'ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: European Association of Echocardiography (EAE), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), European Heart Rhythm Association (EHRA), Heart Failure Association (HFA).

Gruppi di Lavoro: Acute Cardiac Care, e-Cardiology, Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Hypertension and the Heart.

Comitati: Basic Cardiovascular Science, Cardiology Practice, Cardiovascular Imaging, Cardiovascular Nursing and Allied Professions, Cardiovascular Primary Care.

LINEE GUIDA EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

Abbreviazioni ed acronimi	330	4.4 Attività fisica	361
1. Cos'è la prevenzione delle malattie cardiovascolari?	330	4.4.1 Introduzione	361
1.1 Introduzione	330	4.4.2 Razionale biologico	361
1.2 Elaborazione delle linee guida	331	4.4.3 Individui sani	362
1.3 Metodi di valutazione	332	4.4.4 Pazienti con malattia cardiovascolare nota	362
1.4 La combinazione dei metodi di valutazione	332	4.5 Trattamento dei fattori psicosociali	363
2. Perché è necessaria la prevenzione delle malattie cardiovascolari?	333	4.5.1 Introduzione	363
2.1 L'entità del problema	333	4.5.2 Interventi specifici atti a contrastare la depressione, l'ansia e il senso di disagio	364
2.2 Prevenzione delle malattie cardiovascolari: un approccio che dura tutta la vita	334	4.6 Peso corporeo	364
2.3 La prevenzione delle malattie cardiovascolari è vincente	335	4.6.1 Introduzione	365
2.4 Ampi margini di miglioramento	336	4.6.2 Peso corporeo e rischio	365
3. Chi può trarne beneficio?	336	4.6.3 Quale indice di obesità è il miglior predittore di rischio cardiovascolare?	365
3.1 Strategie e stima del rischio	336	4.6.4 Il paradosso dell'obesità in pazienti con coronaropatia accertata	366
3.1.1 Introduzione	337	4.6.5 Trattamento	366
3.1.2 Strategie	337	4.7 Pressione arteriosa	367
3.1.3 Stima del rischio	338	4.7.1 Introduzione	367
3.2 Genetica	344	4.7.2 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa	368
3.3 Età e genere	344	4.7.3 Valutazione diagnostica	368
3.4 Fattori di rischio psicosociali	345	4.7.4 Misurazione della pressione arteriosa	368
3.4.1 Fattori di rischio	345	4.7.5 Misurazione sfigmomanometrica o clinica della pressione arteriosa	368
3.4.2 Raggruppamenti ( <i>cluster</i> ) di fattori di rischio psicosociali e meccanismi biocomportamentali	346	4.7.6 Monitoraggio ambulatoriale e domiciliare della pressione arteriosa	368
3.4.3 Valutazione dei fattori di rischio psicosociali	346	4.7.7 Stratificazione del rischio nel paziente iperteso	369
3.5 Altri marker biochimici di rischio	347	4.7.8 Quali pazienti trattare e quando iniziare la terapia antipertensiva	370
3.5.1 Marker biochimici di infiammazione: proteina C-reattiva ad alta sensibilità e fibrinogeno	348	4.7.9 Come trattare	371
3.5.2 Marker biochimici di trombosi	348	4.7.9.1 Stile di vita	371
3.6 Metodiche di imaging nella prevenzione delle malattie cardiovascolari	348	4.7.9.2 Farmaci antipertensivi	371
3.6.1 Identificazione precoce dei pazienti asintomatici affetti da malattia cardiovascolare mediante risonanza magnetica	349	4.7.9.3 Terapia di associazione	372
3.6.2 Calcio coronarico	349	4.7.9.4 Obiettivi pressori	372
3.6.3 Ultrasonografia carotidea	350	4.7.9.5 Trattamento dell'ipertensione in specifiche condizioni cliniche	372
3.6.4 Indice caviglia-braccio	350	4.7.9.6 Durata del trattamento	373
3.6.5 Oftalmoscopia	350	4.7.9.7 Farmaci ipolipemizzanti	373
3.7 Altre patologie associate ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari	350	4.7.9.8 Terapia antiaggregante piastrinica	373
3.7.1 Stato influenzale	351	4.8 Obiettivi terapeutici nei pazienti con diabete di tipo 2	373
3.7.2 Insufficienza renale cronica	351	4.8.1 Introduzione	373
3.7.3 Apnea ostruttiva del sonno	351	4.8.2 Evidenze a supporto delle attuali raccomandazioni sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici	373
3.7.4 Disfunzione erettile	351	4.8.3 Controllo glicemico	374
3.7.5 Malattie autoimmuni	351	4.8.4 Obiettivi glicemici	374
3.7.5.1 Psoriasi	351	4.8.5 Metanalisi e revisioni sistematiche	375
3.7.5.2 Artrite reumatoide	352	4.8.6 Pressione arteriosa	375
3.7.5.3 Lupus eritematoso	352	4.8.7 Dislipidemie	375
3.7.6 Periodontite	352	4.8.8 Terapia antitrombotica	376
3.7.7 Vasculopatia da radiazioni	352	4.8.9 Microalbuminuria e interventi multifattoriali	376
3.7.8 Vasculopatia da trapianto	352	4.9 Lipidi	376
4. Come può essere applicata la prevenzione delle malattie cardiovascolari?	352	4.9.1 Introduzione	376
4.1 Principi alla base delle modifiche comportamentali	352	4.9.2 Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità	376
4.1.1 Introduzione: perché è così difficile modificare il proprio stile di vita?	352	4.9.3 Apolipoproteina B	377
4.1.2 Comunicazione efficace e strategie cognitivo-comportamentali quali strumenti per modificare lo stile di vita	353	4.9.4 Trigliceridi	377
4.1.3 Interventi comportamentali e multimodali	353	4.9.5 Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità	378
4.2 Abitudine al fumo	354	4.9.6 Lipoproteina(a)	378
4.2.1 Introduzione	354	4.9.7 Rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1	378
4.2.2 Dose e tipo	354	4.9.8 Calcolo dei parametri correlati al profilo lipidico	378
4.2.3 Fumo passivo	354	4.9.9 Esclusione di forme secondarie di dislipidemia	378
4.2.4 Meccanismi mediante i quali il fumo di tabacco determina un aumento del rischio	354	4.9.10 Quali pazienti trattare e con quali obiettivi terapeutici	378
4.2.5 Cessazione del fumo	355	4.9.11 Pazienti con arteriopatia periferica	379
4.2.6 Ausili farmacologici	355	4.9.12 Prevenzione dell'ictus	380
4.2.7 Altri interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo	357	4.9.13 Pazienti con nefropatia	380
4.3 Alimentazione	357	4.9.14 Pazienti trapiantati	380
4.3.1 Introduzione	357	4.9.15 Pazienti con sindrome coronarica acuta	380
4.3.2 Nutrienti	357	4.9.16 Farmaci	380
4.3.2.1 Acidi grassi	357	4.9.17 Terapia d'associazione	381
4.3.2.2 Minerali	358	4.9.18 Aferesi delle lipoproteine a bassa densità	381
4.3.2.3 Vitamine	358	4.10 Antitrombotici	381
4.3.2.4 Fibre	359	4.10.1 Terapia antiaggregante piastrinica nei soggetti senza malattia cardiovascolare conclamata	381
4.3.3 Alimenti e gruppi di alimenti	359	4.10.2 Terapia antiaggregante piastrinica in pazienti con malattia cardiocerebrovascolare conclamata	382
4.3.4 Alimenti funzionali	359	4.10.3 Terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale	383
4.3.5 Modelli alimentari	360	4.11 Aderenza alla terapia	383
		4.11.1 Motivi della mancata aderenza alla terapia farmacologica prescritta	383

QUINTA TASK FORCE CONGIUNTA DELL'ESC E DI ALTRE SOCIETÀ SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

5. Dove devono essere forniti i programmi di prevenzione . . . . .	384	GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation
5.1 Prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria: ruolo degli infermieri . . . . .	385	HDL	lipoproteina ad alta densità
5.1.1 Efficacia dei programmi di prevenzione a gestione infermieristica nei vari sistemi sanitari . . . . .	385	HF-ACTION	Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training
5.1.2 Sono necessari contatti costanti per favorire le modifiche dello stile di vita . . . . .	385	HR	hazard ratio
5.2 Prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica della medicina generale . . . . .	386	HbA <sub>1c</sub>	emoglobina glicata
5.2.1 Identificazione dei soggetti a rischio . . . . .	386	HOT	Hypertension Optimal Treatment Study
5.2.2 Utilizzo dei sistemi per la stima del rischio nella pratica clinica . . . . .	386	HPS	Heart Protection Study
5.2.3 Ostacoli all'implementazione della valutazione routinaria del rischio . . . . .	387	hsPCR	proteina C-reattiva ad alta sensibilità
5.2.4 Metodi per accrescere la consapevolezza e l'implementazione della stima del rischio . . . . .	387	HYVET	Hypertension in the Very Elderly Trial
5.2.5 Un miglior trattamento dei fattori di rischio . . . . .	388	IC	intervallo di confidenza
5.3 La prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria: ruolo del cardiologo . . . . .	388	IMC	indice di massa corporea
5.3.1 Il cardiologo nel contesto della medicina generale: ruolo di consulente . . . . .	388	IMT	spessore medio-intimale
5.3.2 Implementazione della medicina basata sull'evidenza . . . . .	388	INR	international normalized ratio
5.3.3 Migliorare l'assistenza sanitaria utilizzando i record elettronici . . . . .	388	IRC	insufficienza renale cronica
5.4 Programmi di auto-aiuto basati sull'assistenza primaria . . . . .	389	IVS	ipertrofia ventricolare sinistra
5.5 Programmi basati sull'ospedale: i servizi ospedalieri . . . . .	389	JTF	Task Force congiunta
5.5.1 Raccomandazioni basate sull'evidenza in fase di dimissione ospedaliera ai fini dell'ottimizzazione della terapia . . . . .	390	LDL	lipoproteina a bassa densità
5.5.2 I programmi sistematici di miglioramento della qualità sono fondamentali . . . . .	390	Lp(a)	lipoproteina(a)
5.6 Programmi basati sull'ospedale: centri specializzati per la prevenzione . . . . .	390	LpPLA2	fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine
5.6.1 I centri di riabilitazione cardiaca contribuiscono a migliorare lo stile di vita . . . . .	390	MATCH	Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke
5.6.2 La riabilitazione cardiaca è costo-efficace . . . . .	391	MCV	malattia cardiovascolare
5.6.3 Le sfide della riabilitazione cardiaca: sesso femminile e comorbidità . . . . .	391	MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
5.6.4 Più sessioni riabilitative migliorano l'aderenza . . . . .	391	MET	equivalente metabolico
5.7 I programmi delle organizzazioni non governative . . . . .	391	MONICA	Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease
5.8 Azioni a livello politico europeo . . . . .	392	ndr	nota dei revisori
Bibliografia . . . . .	392	NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
		NRT	terapia sostitutiva della nicotina
		NSTEMI	infarto miocardico senza soprallivellamento del tratto ST
		OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
		OR	odds ratio
		PAD	arteriopatia periferica
		PAS	pressione arteriosa sistolica
		PCI	procedura coronarica percutanea
		PCR	proteina C-reattiva
		PROactive	Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events
		QOF	Quality and Outcomes Framework
		RCT	trial clinico randomizzato
		RM	risonanza magnetica
		RR	rischio relativo
		SCA	sindrome coronarica acuta
		SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
		SHEP	Systolic Hypertension in the Elderly Program
		STEMI	infarto miocardico con soprallivellamento del tratto ST
		Syst-Eur	Systolic Hypertension in Europe
		TNT	Treating to New Targets
		UE	Unione Europea
		UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
		VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
		VLDL	lipoproteina a densità molto bassa

**ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI**

ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ABI	indice caviglia-braccio
ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
AHA	American Heart Association
apoA1	apolipoproteina A1
apoB	apolipoproteina B
BPAC	bypass aortocoronarico
CAPRIE	Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events
CARDS	Collaborative AtoRvastatin Diabetes Study
CHARISMA	Clopidogrel for High Athero-thrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance
CI	cardiopatia ischemica
CCNAP	Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions
COMMIT	Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
DALY	anno di vita aggiustato per disabilità
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	filtrato glomerulare stimato
EHN	European Heart Network
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition
ESC	Società Europea di Cardiologia
FA	fibrillazione atriale
GFR	filtrato glomerulare
GOSPEL	Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI

**1. COS'È LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI?**

**1.1 Introduzione**

Le malattie cardiovascolari (MCV) di natura aterosclerotica sono patologie croniche che possono svilupparsi in modo insidioso lungo l'intero arco della vita e che progrediscono generalmente verso stadi avanzati dal momento dell'esordio della sintomatologia. Ancora oggi rappresentano la causa principale delle morti premature in Europa, nonostante negli ultimi decenni si sia registrata una considerevole diminuzione della mortalità cardiovascolare in molti paesi europei. Si stima che oltre l'80% della mortalità totale per MCV si verifichi attualmente nei paesi in via di sviluppo.

Le MCV comportano una disabilità di massa: nei prossimi decenni si prevede un incremento degli anni di vita aggiustati per disabilità (DALY), passando da una perdita di 85 milioni di

DALY del 1990 ad una perdita di ~150 milioni di DALY nel 2020 a livello mondiale, confermandosi quindi la maggiore causa somatica (non psichica) responsabile della perdita di produttività<sup>1</sup>.

Le MCV sono strettamente connesse allo stile di vita, in particolar modo all'uso di tabacco, alle scorrette abitudini alimentari, alla sedentarietà e allo stress psicosociale<sup>2</sup>, tanto che l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato che oltre tre quarti della mortalità cardiovascolare globale può essere prevenuta mediante l'attuazione di adeguate modifiche dello stile di vita. La prevenzione cardiovascolare, che rappresenta tuttora una delle maggiori sfide tanto per la popolazione generale quanto per i decisori politici e gli operatori sanitari, viene definita come una serie di azioni coordinate, a livello pubblico e individuale, volte a debellare, eliminare o ridurre al minimo l'impatto delle MCV e delle relative disabilità. Le fondamenta della prevenzione sono da ricercare nell'epidemiologia cardiovascolare e nella medicina basata sull'evidenza<sup>3</sup>.

Lo scopo di queste linee guida da parte della Quinta Task Force congiunta (JTF) delle Società Europee sulla Prevenzione delle Malattie Cardiovascolari nella Pratica Clinica è quello di fornire ai medici e agli operatori sanitari un aggiornamento delle attuali conoscenze in materia di cardiologia preventiva. Questo documento differisce per diversi aspetti dalla precedenti linee guida pubblicate nel 2007, in quanto si focalizza maggiormente sulle nuove acquisizioni scientifiche e vengono utilizzati sistemi di classificazione [adottati dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) e dal GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)] che consentono di adattare meglio le raccomandazioni basate sull'evidenza alle esigenze della pratica clinica.

I lettori potranno trovare risposte agli interrogativi fondamentali che riguardano la prevenzione delle MCV in cinque sezioni: cos'è la prevenzione delle MCV, perché è necessaria, chi può trarne beneficio, come può essere applicata la prevenzione delle MCV, e quando è il momento giusto per agire e, infine, dove devono essere forniti i programmi di prevenzione.

Da una ricerca della letteratura, sono state identificate oltre 1900 pubblicazioni relative a linee guida cliniche dedicate alla valutazione del rischio cardiovascolare nella pratica clinica. Quando queste sono state valutate utilizzando lo strumento AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation), solamente sette hanno raggiunto il livello di "rigore considerevole". Ci sono troppe linee guida e con uno scarso impatto? Come evidenziato da recenti indagini come l'EUROASPIRE III<sup>5</sup>, il divario tra lo stato dell'arte delle conoscenze e la loro attuazione nella pratica clinica è tuttora ampio. Verosimilmente, i medici di famiglia sono inondati da raccomandazioni nella vasta area della medicina generalista, e trovare il tempo di leggere ed attuare la moltitudine di linee guida può rivelarsi un compito soverchiante nell'ambito di un affollato ambulatorio medico o di un centro ospedaliero regionale.

Nelle raccomandazioni del 2012 la Task Force ha scelto di limitare le dimensioni delle linee guida adottando il livello di sintesi dei riassunti esecutivi delle precedenti pubblicazioni della JTF. Il relativo materiale di riferimento è disponibile sul sito web dell'ESC ([www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)) nella pagina dedicata alle Linee Guida sulla Prevenzione delle MCV. Verrà fornita una singola pagina riassuntiva di tutte le raccomandazioni classificate come "forti" secondo il sistema GRADE, in modo da incentivarne possibilmente l'attuazione, così come sarà disponibile una versione tascabile ad uso clinico quotidiano.

## 1.2 Elaborazione delle linee guida

Le prime raccomandazioni congiunte (1994) riflettevano la necessità di una dichiarazione di consenso da parte dell'ESC, della Società Europea dell'Aterosclerosi e della Società Europea dell'Iperensione Arteriosa, e patrocinavano il principio della valutazione del rischio globale in prevenzione primaria. Nella successiva revisione del documento del 1998 ad opera della seconda JTF sono state coinvolte anche la Società Europea di Medicina Generale/Medicina di Famiglia, l'European Heart Network (EHN) e la Società Internazionale di Medicina Comportamentale.

In considerazione della necessità di un ambito più esteso di competenze, la terza JTF si è ulteriormente estesa fino ad includere la partecipazione di otto società, con l'aggiunta dell'Associazione Europea per lo Studio del Diabete e la Regione Europea della Federazione Internazionale del Diabete. La terza JTF ha evidenziato il passaggio dalla prevenzione della cardiopatia ischemica (CI) a quella delle MCV ed ha introdotto il concetto di valutazione del rischio cardiovascolare globale utilizzando il database del progetto SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation).

Sono state elaborate specifiche carte del rischio basate sul sistema SCORE per i paesi sia a basso che ad alto rischio che hanno ottenuto ampi consensi in tutta Europa. Il concetto di prevenzione primaria e secondaria è stato superato dal riconoscimento che l'aterosclerosi è un processo continuo. Le priorità sono state proposte a quattro diversi livelli: pazienti con MCV clinicamente nota, soggetti asintomatici ad alto rischio per mortalità cardiovascolare, parenti di primo grado di pazienti con MCV precoce, e altri soggetti che si incontrano nella pratica clinica di routine.

Nell'aggiornamento del 2007, la quarta JTF era l'espressione del consenso di nove organismi scientifici, essendosi aggiunta la partecipazione dell'European Stroke Initiative. Per conto dell'ESC, l'Associazione Europea per la Prevenzione e Riabilitazione Cardiovascolare ha contribuito con la collaborazione di esperti nell'area dell'epidemiologia, della prevenzione e della riabilitazione. L'elemento innovativo era costituito da una maggiore considerazione dei riscontri derivanti dalla pratica dei medici di medicina generale e del personale infermieristico dedicato, avendo questi un ruolo fondamentale nell'attuazione della prevenzione. Inoltre, è stata attribuita maggiore importanza al counseling comportamentale ed è stato rivisto l'approccio al rischio cardiovascolare nei soggetti giovani, utilizzando una carta del rischio relativo basata sul sistema SCORE.

L'attuale aggiornamento della quinta JTF riflette il consenso su tutti gli aspetti più rilevanti di prevenzione cardiovascolare da parte delle nove organizzazioni partecipanti. Per direttive più dettagliate viene fatto riferimento alle specifiche linee guida di ciascuna società partecipante, che sono totalmente in accordo con quanto pubblicato in questo documento.

Le società partner collaborano al Joint Societies Implementation Committee, che si prefigge di promuovere la diffusione e la condivisione delle linee guida a livello nazionale, nonché la formazione di consorzi nazionali volti a traslare le raccomandazioni nella pratica clinica. Il programma "Call for Action" è una delle iniziative realizzate da tale Comitato<sup>6</sup>.

L'implementazione di queste linee guida è stata accolta positivamente a livello politico europeo dopo il lancio della Carta Europea per la Salute del Cuore presso il Parlamento Europeo avvenuto nel giugno 2007<sup>6</sup>. Tale dichiarazione, volta a preservare la salute pubblica, ha ottenuto l'adesione della maggior parte

QUINTA TASK FORCE CONGIUNTA DELL'ESC E DI ALTRE SOCIETÀ SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

degli Stati membri dell'Unione Europea (UE) e definisce gli elementi necessari al conseguimento della salute cardiovascolare:

- astenersi dal fumare,
- praticare un'attività fisica appropriata: almeno 30 min 5 volte alla settimana,
- adottare una corretta alimentazione,
- evitare il sovrappeso,
- mantenere la pressione arteriosa al di sotto di 140/90 mmHg,
- mantenere i livelli di colesterolo al di sotto di 5 mmol/l (190 mg/dl),
- conseguire la normalizzazione del metabolismo glucidico,
- evitare gli stress eccessivi.

**1.3 Metodi di valutazione**

Delle linee guida ben formulate costituiscono un importante strumento per migliorare i servizi assistenziali e gli esiti dei pazienti<sup>7</sup> e quando basate su evidenze attendibili hanno una maggiore probabilità di essere attuate nella pratica clinica<sup>8</sup>. Questo documento è stato redatto in conformità a specifici criteri di qualità che sono stati definiti per l'elaborazione delle linee guida e che possono essere visionati sulla pagina web [www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules).

Brevemente, gli esperti delle nove organizzazioni hanno eseguito un'approfondita disamina ed una valutazione critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, nonché del rapporto rischio-beneficio ad esse associato. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni a favore o contro un particolare trattamento sono stati soppesati e classificati sulla base delle raccomandazioni ESC (Tabelle 1 e 2).

Le dichiarazioni dei conflitti di interesse da parte del *writing panel* sono disponibili sul sito web dell'ESC. Qualsiasi variazione nei conflitti di interesse che si sia verificata durante il periodo di stesura del documento è stata notificata.

La preparazione la pubblicazione del report della quinta JTF è stato finanziato dall'ESC senza alcuna compartecipazione dell'industria farmaceutica. Il documento, dopo essere stato ultimato dagli esperti della quinta JTF, è stato sottoposto ad un'approfondita revisione da parte di specialisti esterni. In seguito a tale revisione, il documento è stato approvato dal Comitato per le Linee Guida Pratiche dell'ESC e dalle organizzazioni partecipanti della quinta JTF ed è stato successivamente pubblicato.

**1.4 La combinazione dei metodi di valutazione**

Nell'esaminare la qualità delle evidenze e nel formulare le relative raccomandazioni è stata introdotta una novità importante

**Tabella 2.** Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

che consiste nell'aver utilizzato sia il metodo di valutazione raccomandato dall'ESC sia il sistema di classificazione GRADE<sup>9</sup>. A differenza delle linee guida del 2007, la JTF ha deciso di fornire un orientamento avvalendosi di entrambi i sistemi, cosicché nelle tabelle che riportano le raccomandazioni combinate i lettori che hanno maggiore dimestichezza con il metodo precedente e quelli che preferiscono il GRADE potranno trovare le direttive adattate alle loro esigenze ma pur sempre congruenti.

La JTF ha scelto di introdurre il sistema GRADE con il quale la qualità dell'evidenza viene valutata mediante un procedimento rigoroso e trasparente volto a determinare se ulteriori ricerche potrebbero modificare o meno la fiducia nella stima dell'effetto di un intervento o nell'accuratezza diagnostica<sup>10</sup>. Gli indicatori di qualità specifici, che comprendono i limiti dello studio, l'incoerenza dei risultati, le evidenze indirette, il grado di imprecisione e la distorsione (*bias*) da pubblicazione (Tabella 3), vengono applicati a ciascun esito ritenuto dagli estensori delle linee guida di

**Tabella 3.** La qualità dell'evidenza utilizzata nel sistema GRADE<sup>9</sup>.

Limiti dello studio	Insufficiente attenzione ad un'assegnazione in cieco al braccio di trattamento o controllo; mancata adozione di procedure che garantiscano la cecità nella valutazione degli esiti; perdita al follow-up di una quota importante di pazienti; mancata conduzione di analisi per <i>intention-to-treat</i> .
Incoerenza dei risultati	Variabilità dovuta a differenze nella composizione delle popolazioni studiate, nel tipo di trattamento e negli esiti valutati.
Evidenza indiretta	I confronti testa a testa sono diretti; la valutazione dell'intervento A vs controllo e dell'intervento B vs controllo consente solo un confronto indiretto di A con B.
Risultati imprecisi	I risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti producendo stime con ampi intervalli di confidenza.
Distorsione ( <i>bias</i> ) da pubblicazione	Generalmente gli studi che non dimostrano un beneficio dell'intervento non vengono pubblicati o sono pubblicati su riviste locali non indicizzate.

**Tabella 1.** Classi delle raccomandazioni.

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

importanza critica ai fini decisionali (ad es. una riduzione degli eventi clinici è generalmente considerata un risultato cruciale, laddove solitamente non lo sono le alterazioni biochimiche). In base al giudizio espresso su tali indicatori, la qualità dell'evidenza disponibile viene classificata in alta (cioè è improbabile che ulteriori ricerche possano modificare la fiducia nella stima dell'effetto), moderata, bassa o molto bassa (cioè qualsiasi stima dell'effetto è molto incerta). Tale giudizio viene espresso sulla qualità dell'evidenza in riferimento ai soli esiti ritenuti critici ai fini decisionali e non a quelli che non sono considerati critici.

Il valore di questo nuovo approccio risiede nel fatto che l'evidenza derivante da revisioni sistematiche o da trial clinici randomizzati (RCT) che sia ritenuta *biased* (letteralmente: distorta in senso statistico), incoerente o imprecisa può essere declassata da evidenza di alta qualità ad evidenza di moderata o bassa qualità. In maniera analoga, i dati derivanti da studi osservazionali di coorte o caso-controllo possono essere riclassificati ad un livello superiore con un incremento della qualità dell'evidenza da moderata o bassa (tipica di quando si utilizzano i vecchi livelli di evidenza) ad alta qualora non sussistano *bias* ed i risultati siano coerenti e precisi. Questo procedimento è estremamente utile per valutare l'evidenza nell'ambito della prevenzione cardiovascolare, dove gli RCT sui comportamenti salutari sono difficili da condurre e possono rivelarsi fuorvianti.

Il sistema GRADE distingue la qualità dell'evidenza dalla forza della raccomandazione<sup>9</sup>. Un'evidenza forte non implica automaticamente una raccomandazione forte. Le raccomandazioni sono basate sulla qualità dell'evidenza, sul grado di incertezza circa la *magnitudo* del beneficio atteso e gli svantaggi di un intervento, i valori e le preferenze del paziente e se un determinato intervento risponda ad un utilizzo giudizioso delle risorse. Anziché prevedere un range di classi di raccomandazione (ad es. dalla classe I alla classe III), il GRADE utilizza solo due categorie – forte e debole (vale a dire discrezionale, condizionale). Una raccomandazione forte implica che i pazienti ben informati optino per l'intervento consigliato (o ne vogliamo discutere nel caso non siano stati edotti), che i medici si assicurino che i pazienti ricevano l'intervento e che la raccomandazione sia adottata come linea di condotta dalle organizzazioni sanitarie. Viceversa, una raccomandazione debole implica che solo una minima parte dei pazienti desideri ricevere l'intervento, che i medici aiutino i pazienti a compiere una scelta in base ai loro valori e alle loro preferenze e che i decisori politici richiedano di discuterne tra le parti coinvolte per addivenire ad una decisione sul ruolo dell'intervento.

L'approccio GRADE può essere applicato in maniera analoga alle strategie diagnostiche, fatte salve per alcune piccole modifiche dei criteri di qualità utilizzati<sup>9</sup>, e può anche essere impiegato in concomitanza di valutazioni sull'uso delle risorse e di costo-efficacia<sup>10</sup>. Tuttavia, in considerazione del fatto che la stima delle risorse differisce fra i vari paesi europei, in queste linee guida non è possibile formulare dei giudizi sull'uso appropriato delle risorse per ognuno degli interventi o delle strategie diagnostiche presi in considerazione.

## 2. PERCHÉ È NECESSARIA LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI?

### Messaggi chiave

- Le MCV, in particolar modo la CI, rappresentano tuttora la principale causa di morte prematura nel mondo.

- Le MCV colpiscono tanto il genere maschile quanto quello femminile; di tutte le morti che avvengono prima dei 75 anni in Europa, il 42% è dovuto a MCV nelle donne e il 38% negli uomini.
- La mortalità cardiovascolare si sta modificando, con una diminuzione dei tassi standardizzati per età nella maggior parte dei paesi europei, ma che permangono elevati nell'Europa dell'Est.
- Attività preventiva: oltre il 50% della riduzione osservata nella mortalità per CI è dovuta alla modificazione dei fattori di rischio e il 40% al miglioramento dei presidi terapeutici.
- Gli interventi preventivi devono protrarsi per tutta la vita, a partire dalla nascita (se non prima) fino all'età avanzata.
- Le strategie preventive rivolte alla popolazione generale e ai pazienti ad alto rischio sono complementari, in quanto un approccio limitato ai soli soggetti ad alto rischio risulterebbe meno efficace e sono pertanto necessari programmi di educazione della popolazione.
- Fermo restando le lacune nelle nostre conoscenze, esistono tuttavia numerose evidenze che giustificano l'attuazione di misure preventive intensive a livello individuale e di comunità.
- Ci sono ancora ampi margini di miglioramento nel controllo dei fattori di rischio, anche nei soggetti a rischio molto elevato.

### 2.1 L'entità del problema

“La CI è attualmente la principale causa di morte nel mondo; è in aumento ed è divenuta una vera e propria epidemia che non conosce confini”. Questa affermazione del 2009 che si trova sul sito web dell'OMS<sup>11</sup> non è poi così differente dall'allarme lanciato nel 1969 dallo stesso Comitato Esecutivo dell'OMS: “La maggiore epidemia dell'umanità: la CI ha raggiunto proporzioni enormi colpendo un numero sempre maggiore di soggetti anche in giovane età. Nei prossimi anni diventerà la più grande epidemia che l'umanità abbia mai dovuto affrontare a meno che non si riesca ad invertire la tendenza mediante un'intensificazione degli studi volti a ricercarne le cause e le modalità di prevenzione”<sup>12</sup>. Dopo la CI, l'ictus rappresenta la seconda più importante MCV responsabile di elevati tassi di mortalità e disabilità. Per questo motivo, le linee guida della quinta JTF fanno riferimento al carico (*burden*) globale delle MCV.

La scelta di considerare il carico globale delle MCV potrebbe dare l'impressione che non sia cambiato nulla negli ultimi 40 anni, ma questo non corrisponde a verità. Al contrario, l'epidemia è stata ed è ancora oggi estremamente dinamica, essendo influenzata sia dalla variazione dei fattori di rischio cardiovascolare sia dalle maggiori opportunità di interventi mirati alla prevenzione e al trattamento delle MCV. Questo si traduce in fluttuazioni della morbosità e mortalità cardiovascolare nell'arco di periodi relativamente brevi con un'ampia variabilità in tutto il mondo, compresi i paesi in via di sviluppo dove si concentrano oggi la maggior parte degli eventi. In diverse parti del mondo, la dinamica dell'epidemia varia considerevolmente in termini di forma, entità e tempistica<sup>13</sup>. In Europa il carico rimane elevato: le MCV sono la principale causa di morte prematura e di perdita di DALY – un composito di morte prematura e di convivenza con la malattia. Non è ampiamente riconosciuto che le MCV rappresentano la principale causa di morte prematura nelle donne: in Europa, la mortalità degli individui di età <75 anni è dovuta a MCV nel 42% delle donne e nel 38% de-

gli uomini<sup>14</sup>. Ciononostante, tra gli anni '70 e '90 si è assistito in molti paesi europei ad un declino dei tassi di mortalità cardiovascolare e per CI standardizzati per età, *in primis* sia in ordine di tempo che di grandezza nei paesi più benestanti, il che suggerisce il potenziale per la prevenzione della morte prematura e per l'allungamento dell'aspettativa di vita in buona salute. Tuttavia, in alcuni paesi dell'Europa orientale la mortalità cardiovascolare e per CI risulta ancora elevata<sup>15</sup>.

È importante che i decisori politici siano a conoscenza dell'andamento dei maggiori determinanti della morbosità e mortalità come le MCV e, al fine di indirizzare e supportare le politiche sanitarie, occorre che sia continuamente disponibile una descrizione efficace ed aggiornata dello stato dell'epidemia in base al luogo, al tempo e alle caratteristiche individuali.

Allo stato attuale non esistono fonti standardizzate di dati sulla morbosità cardiovascolare in Europa. I risultati del progetto MONICA (Multinational MONitoring of trends and determinants in Cardiovascular disease) hanno evidenziato un *trend* variabile nell'incidenza di CI in Europa tra gli anni '80 e '90<sup>16</sup> che può essersi successivamente modificato, tanto che studi recenti indicano un graduale allineamento della mortalità e morbosità per CI, specie nei soggetti adulti più giovani<sup>17,18</sup>. Occorre altresì rendersi conto che, in ragione dell'invecchiamento della popolazione e della riduzione della letalità per eventi coronarici acuti, cresce di contro la quota complessiva di soggetti affetti da CI. Nella maggior parte di questi pazienti la patologia si sviluppa in età avanzata, portando ad una compressione della morbosità nel grande anziano e ad un allungamento dell'aspettativa di vita in buona salute. Il database dell'Osservatorio sulla Salute Globale dell'OMS (<http://apps.who.int/ghodata/?vid=2510>) fornisce i dati relativi agli attuali tassi di mortalità cardiovascolare a livello mondiale.

## 2.2 Prevenzione delle malattie cardiovascolari: un approccio che dura tutta la vita

In linea teorica, la prevenzione delle MCV inizia in gravidanza e si protrae fino alla morte. Nella pratica quotidiana, gli interventi di prevenzione sono solitamente indirizzati a uomini e donne di età media o avanzata con MCV accertata (prevenzione secondaria) o ai quei soggetti ad alto rischio che hanno un'elevata probabilità di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare [ad es. uomini e donne che presentano una combinazione di fattori di rischio quali fumo di sigaretta, elevati valori pressori, diabete o dislipidemia (prevenzione primaria)]. Gli interventi di prevenzione cardiovascolare sono invece ancora limitati nei soggetti giovani o molto anziani o in quelli che hanno un rischio solamente lieve o moderato, anche se determinerebbero comunque un beneficio consistente. La prevenzione viene tradizionalmente suddivisa in primaria e secondaria, per quanto nell'ambito delle MCV tale distinzione è del tutto arbitraria tenuto conto dell'evoluzione progressiva del processo aterosclerotico sottostante. Fin dall'insegnamento di Geoffrey Rose di decenni or sono, due sono gli approcci che vengono presi in considerazione per la prevenzione delle MCV, vale a dire la strategia di popolazione e la strategia mirata ai soggetti ad alto rischio<sup>19</sup>.

La strategia di popolazione ha come obiettivo quello di ridurre l'incidenza delle MCV mediante modifiche dello stile di vita ed ambientali che riguardano l'intera popolazione. Questa strategia si realizza per lo più definendo specifici programmi di politica sanitaria e interventi comunitari, come le normative in

materia di divieto del fumo o le misure atte a ridurre il consumo di sale nei cibi. Il vantaggio risiede nel fatto che tale strategia può determinare dei grossi benefici a livello di popolazione, ma di contro ha pochi effetti a livello del singolo individuo. Tale approccio può avere un impatto rilevante sul numero totale degli eventi cardiovascolari dell'intera popolazione, in quanto coinvolge tutti gli individui e buona parte degli eventi si verifica nel gruppo di soggetti che presentano un rischio moderato, proprio perché si tratta di un gruppo molto numeroso.

Nell'approccio mirato alla popolazione ad alto rischio, le misure preventive hanno lo scopo di ridurre il livello dei fattori di rischio nei soggetti compresi nella fascia di rischio più elevata, siano essi individui senza MCV che si collocano nell'estremità superiore della distribuzione del rischio cardiovascolare globale o individui con MCV nota. Sebbene i soggetti interessati da questa strategia abbiano una maggiore probabilità di trarre beneficio dagli interventi preventivi, l'impatto complessivo sulla popolazione è invece limitato, in quanto i soggetti che presentano un rischio così elevato sono poco numerosi. Rispetto all'approccio mirato ai soggetti ad alto rischio, la strategia di popolazione è stata a lungo ritenuta quella maggiormente costo-efficace, anche se in seguito all'introduzione di farmaci ipolipemizzanti altamente efficaci, all'affinamento dei programmi di cessazione del fumo e alla riduzione dei costi dei farmaci antipertensivi hanno di fatto contribuito ad un miglioramento dell'efficacia dell'approccio rivolto ai gruppi ad alto rischio<sup>20</sup>. È opinione condivisa che il massimo effetto preventivo si ottiene con l'associazione delle due strategie.

È importante sottolineare che, da decenni, un numero sempre crescente di evidenze ha dimostrato come il rischio cardiovascolare cominci ad aumentare in giovane (se non giovanissima) età. Persino l'esposizione a fattori di rischio prima della nascita può influire per sempre sul rischio cardiovascolare<sup>21</sup>, come è stato documentato da uno studio effettuato su individui concepiti durante la carestia olandese della Seconda Guerra Mondiale<sup>22</sup>. Anche se i bambini sono a rischio assoluto molto basso di sviluppare una MCV, quelli che mostrano un rischio relativamente alto rispetto ai loro coetanei hanno comunque una maggiore probabilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare nel corso della vita per effetto del cosiddetto "*tracking*" dei fattori di rischio (e cioè i soggetti che fin dai primi anni di vita si collocano nell'estremità superiore della distribuzione di un determinato fattore di rischio tendono a rimanere nella fascia superiore della distribuzione)<sup>23</sup>. Uno stile di vita sano tra i giovani è quindi fondamentale, anche se per motivi etici o di varia natura non esistono forti evidenze derivanti da studi randomizzati a supporto di un effetto favorevole in termini di riduzione dell'incidenza di MCV come conseguenza, ad esempio, di programmi scolastici di educazione sanitaria o di strategie per la cessazione del fumo. Anche la scarsa attenzione nei confronti della prevenzione delle MCV negli anziani si è dimostrata ingiustificata. Diversi studi hanno dimostrato che le misure preventive (quali l'abbassamento dei valori pressori e la cessazione del fumo) sono utili fino ad età avanzate<sup>24,25</sup>. Tutto ciò sta ad indicare che gli interventi rivolti alla prevenzione delle MCV devono protrarsi indefinitamente, purché gli effetti benefici in termini, ad esempio, di una minore incidenza di eventi cardiovascolari fatali o non fatali o di miglioramento della qualità di vita siano sempre attentamente soppesati rispetto ai potenziali danni di specifiche misure preventive (compresi gli eventuali effetti collaterali dei farmaci o i risvolti psicologici derivanti dall'etichettare un soggetto sano come paziente) e rispetto ai relativi costi.

### 2.3 La prevenzione delle malattie cardiovascolari è vincente

Per interpretare le dinamiche dell'epidemia di MCV è importante distinguere gli effetti di una ridotta letalità dai cambiamenti derivanti dalla prevenzione degli eventi clinici. Alcuni autori attribuiscono un ruolo rilevante al maggiore impiego di terapie mediche basate sull'evidenza, come la trombolisi, l'aspirina, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), la procedura coronarica percutanea (PCI) e il bypass aortocoronarico (BPAC)<sup>26,27</sup>, mentre altri imputano i risultati ad una migliore gestione dei principali fattori di rischio come il fumo, l'ipertensione e le dislipidemie<sup>28</sup>.

Il progetto MONICA, condotto nel corso degli anni '80 e '90, ha dimostrato che solo una parte della variazione osservata negli andamenti temporali dell'incidenza di eventi coronarici poteva essere predetta sulla base dei *trend* dei fattori di rischio<sup>16</sup>. La relazione tra le variazioni dei punteggi di rischio e quelle dei tassi di incidenza degli eventi è stata considerevole, con la metà quasi delle variazioni dei tassi di incidenza degli eventi imputabili alla modificazione dei fattori di rischio negli uomini, ma meno nelle donne.

Inoltre, è stata riscontrata una significativa associazione tra il cambiamento delle strategie terapeutiche e la letalità, arrivando alla conclusione che sia la prevenzione primaria che il trattamento degli eventi cardiovascolari influenzano la mortalità. In molti centri che hanno partecipato al progetto MONICA è stata osservata una grande variabilità dell'incidenza di eventi cardiovascolari nell'arco anche di soli 10 anni. La sola spiegazione plausibile è che tanto i cambiamenti ambientali, in particolar modo quelli legati allo stile di vita, quanto il miglioramento dei presidi terapeutici giocano un ruolo rilevante.

Un altro approccio per comprendere le variazioni dei tassi di incidenza e mortalità cardiovascolare consiste nell'applicazione di alcuni modelli di mortalità come quello IMPACT<sup>29</sup>: in base alle informazioni sulle modifiche dei fattori di rischio coronarico e sull'efficacia dei trattamenti derivate dagli RCT, viene stimata l'impatto atteso sulla mortalità coronarica per età e sesso. Questo modello è stato applicato in diversi paesi ed i risul-

tati degli studi sono abbastanza univoci, oltreché simili a quanto riportato da altri studi sullo stesso argomento, come riassunto nella Figura 1. La riduzione dei maggiori fattori di rischio – in particolare abitudine al fumo, pressione arteriosa e colesterolo – è responsabile di oltre la metà della diminuzione della mortalità per malattia coronarica, sebbene parzialmente neutralizzata da un aumento della prevalenza dell'obesità e del diabete di tipo 2; circa il 40% del declino dei tassi di mortalità per malattia coronarica è attribuito al miglioramento delle opzioni terapeutiche per i pazienti con infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco o altre condizioni cardiache. Inoltre, i risultati di trial clinici e sperimentazioni naturali mostrano come, a livello sia di popolazione che individuale, si possa verificare rapidamente una diminuzione della mortalità per patologia coronarica dopo cambiamenti comportamentali nei confronti dell'alimentazione e dell'abitudine al fumo<sup>30</sup>.

Il potenziale per l'azione preventiva basata su uno stile di vita sano, un'appropriata gestione dei classici fattori di rischio e l'impiego selettivo di farmaci cardioprotettivi è intuitivo. Le argomentazioni in termini umani ed economici a favore della prevenzione delle MCV sono state recentemente dichiarate inconfutabili dal National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)<sup>32</sup>, visione questa largamente condivisa anche dai comitati di altri paesi<sup>33</sup>. Secondo il report NICE, l'implementazione della strategia di popolazione può consentire di conseguire numerosi benefici e risparmi:

- riducendo il divario tra le disparità sanitarie,
- determinando un risparmio dei costi derivante dal numero di eventi cardiovascolari evitati,
- esercitando un'azione preventiva verso altre condizioni quali i tumori, le malattie polmonari e il diabete di tipo 2,
- determinando un risparmio dei costi associati alle MCV, come i farmaci e le visite di assistenza primaria ed ambulatoriale,
- determinando un risparmio economico in senso lato derivante da una minore perdita della produttività dovuta alla malattia nei soggetti in età lavorativa, da una riduzione delle corresponsioni delle indennità e dei costi pensionistici dei

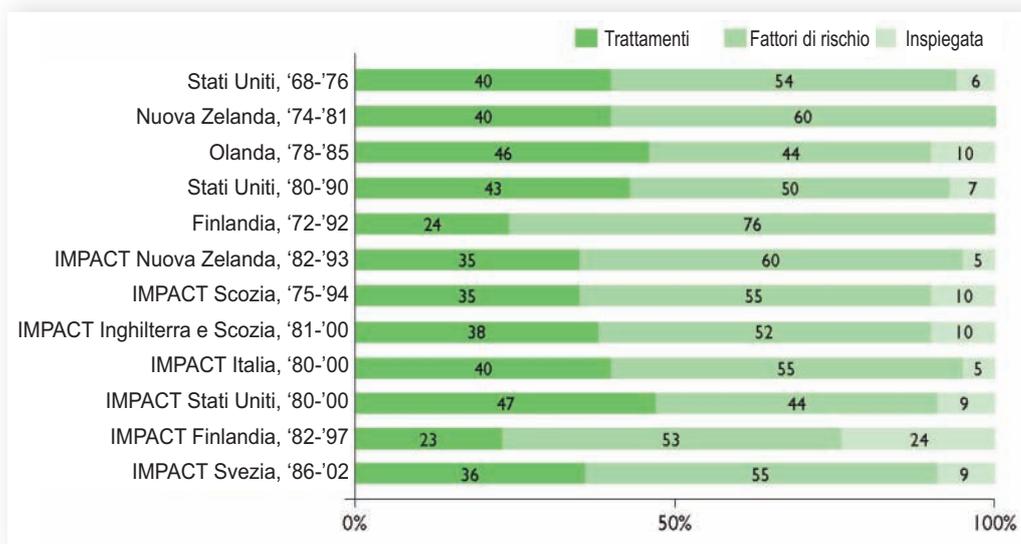


Figura 1. Percentuale di riduzione della mortalità per patologia coronarica attribuita all'efficacia dei trattamenti o a modifiche dei fattori di rischio in diverse popolazioni. Adattata da Di Chiara e Vanuzzo<sup>31</sup>.

soggetti che si ritirano anzitempo dal lavoro per motivi di salute,

- migliorando la qualità e la durata della vita delle persone.

#### 2.4 Ampi margini di miglioramento

Il programma generale di prevenzione delle MCV dell'ESC prevede la conduzione di una serie di indagini, denominate EUROASPIRE, volte a documentare il livello di attuazione delle linee guida nella pratica clinica. I risultati del braccio ospedaliero dell'EUROASPIRE III<sup>33</sup> (2006-2007), condotto in 22 paesi europei con il coinvolgimento di 8966 pazienti con CI nota, hanno evidenziato come una grossa percentuale di pazienti non raggiunga gli stili di vita, i livelli dei fattori di rischio e gli obiettivi terapeutici definiti nel 2003 dalla terza JTF. La percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo prefissato per le differenti raccomandazioni e per il controllo dei fattori di rischio è riportata nella Tabella 4; teoricamente, tutti i pazienti dovrebbero conseguire gli obiettivi stabiliti ma di fatto solo meno della metà risultano raggiungere i target prestabiliti.

Inoltre, le variazioni riscontrate tra l'EUROASPIRE I (1996) e l'EUROASPIRE III indicano che la percentuale di fumatori è rimasta invariata e che il controllo dei valori pressori non ha subito alcun miglioramento malgrado il maggior utilizzo di farmaci antipertensivi, così come il numero di pazienti affetti da obesità (centrale) risulta in continuo aumento. Di contro, il controllo dei livelli lipidici è migliorato in maniera significativa<sup>5</sup>. Nell'EUROASPIRE III, i pazienti asintomatici ad alto rischio sono stati assegnati ad un trattamento di prevenzione primaria; in questo caso l'aderenza allo stile di vita raccomandato, nonché la percentuale di pazienti che hanno conseguito gli obiettivi pressori, lipidici e glicemici sono risultate ancora peggiori<sup>34</sup>.

Questi risultati depongono per la necessità di programmi completi e multidisciplinari che coinvolgano tanto i pazienti quanto i loro familiari, la cui efficacia e sicurezza sono state ben documentate dal progetto EUROACTION – un progetto dimostrativo dell'ESC che ha appurato come gli stili di vita raccomandati e il trattamento mirato dei fattori di rischio cardiovascolare siano perfettamente perseguibili e sostenibili nella pratica clinica quotidiana, sia in assistenza primaria che secondaria<sup>35</sup>.

**Tabella 4.** Percentuale di pazienti con cardiopatia ischemica accertata che hanno raggiunto l'obiettivo raccomandato dalle linee guida nell'EUROASPIRE III.

Raccomandazioni delle linee guida	Percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo
Cessazione del fumo da parte dei fumatori	48
Attività fisica regolare	34
IMC <25 kg/m <sup>2</sup>	18
Circonferenza vita	
<94 cm per gli uomini	25
<80 cm per le donne	12
Pressione arteriosa <140/0 mmHg	50
Colesterolo totale <4.5 mmol/l (175 mg/dl)	49
Colesterolo LDL <2.5 mmol/l (100 mg/dl)	55
Nei pazienti con diabete di tipo 2:	
Glicemia a digiuno <7.0 mmol/l (125 mg/dl)	27
HbA <sub>1c</sub> <6.5%	35

IMC, indice di massa corporea; HbA<sub>1c</sub>, emoglobina glicata; LDL, lipoproteina a bassa densità.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Le nostre conoscenze dei motivi che risiedono alla base dei cambiamenti comportamentali a livello di popolazione e individuale sono ancora incomplete.
- I meccanismi attraverso i quali tali cambiamenti comportamentali si traducano in altrettante variazioni delle caratteristiche della malattia sono anch'essi solo parzialmente noti.
- Valutare con obiettività ed analizzare le misure preventive più efficaci diventa pertanto problematico.
- Sono necessari ulteriori studi incentrati sulla prevenzione delle MCV, da iniziare in una fase precoce della vita se non addirittura durante lo sviluppo fetale.
- Resta ancora da chiarire se gli interventi preventivi contribuiscano semplicemente a rimandare lo sviluppo delle MCV o ne impediscano del tutto l'insorgenza.
- Vi è la continua necessità di un'affidabile ed accurata descrizione della morbosità e mortalità cardiovascolare nel mondo.

### 3. CHI PUÒ TRARNE BENEFICIO?

#### 3.1 Strategie e stima del rischio

##### Messaggi chiave\*

\*Le carte SCORE comprensive dei valori di colesterolo HDL sono disponibili alla pagina web <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/Pages/cvd-prevention.aspx> nella sezione "Related Materials".

- Nei soggetti apparentemente sani, il rischio cardiovascolare è il più delle volte determinato dall'interazione di fattori di rischio multipli.
- Un sistema per la stima del rischio, quale quello SCORE, può essere di ausilio nel prendere ragionevoli decisioni gestionali e può contribuire ad evitare possibili fenomeni di sottotrattamento o sovratrattamento.
- Alcune particolari categorie di soggetti sono già di per sé ad elevato rischio cardiovascolare senza che occorra procedere ad una valutazione del rischio e devono quindi essere sottoposti immediatamente a trattamento di tutti i fattori di rischio.
- Nei soggetti giovani, un rischio assoluto basso può nascondere un rischio relativo molto alto; in questi casi può essere utile avvalersi delle carte per il rischio relativo o calcolare l'"età in funzione del rischio" per richiamare l'attenzione sulla necessità di intraprendere misure intensive nei confronti del proprio stile di vita.
- Il rischio cardiovascolare sembra più basso nelle donne rispetto agli uomini, cosa che ingenera confusione dato che di fatto il rischio nelle donne è semplicemente differito di 10 anni.
- Tutti i sistemi per la stima del rischio sono relativamente approssimativi e richiedono quindi un'attenta valutazione delle specifiche definizioni.
- Alcuni sistemi di stima del rischio elettronici, come l'Heart Score ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)) prevedono l'inserimento di fattori aggiuntivi che influiscono sul rischio.
- L'approccio mediante la valutazione del rischio globale consente una gestione flessibile: nell'impossibilità di conseguire livelli ottimali di un fattore di rischio, si può ottenere una diminuzione del rischio globale mediante una riduzione degli altri fattori di rischio.

Raccomandazioni per la stima del rischio				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
La stima del rischio globale mediante l'utilizzo di multipli fattori di rischio (come nel caso dello SCORE) è raccomandata nei soggetti adulti asintomatici senza evidenza di MCV*.	I	C	Forte	36
I soggetti ad alto rischio possono essere identificati sulla base della presenza di MCV accertata, diabete, insufficienza renale moderato-severa, livelli molto elevati dei singoli fattori di rischio o elevati punteggi di rischio SCORE*, per i quali l'intensificazione dei consigli su tutti i fattori di rischio rappresenta la massima priorità.	I	C	Forte	36,37

MCV, malattia cardiovascolare

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

\**ndr*: in Italia è preferibile l'uso del punteggio e delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità.

### 3.1.1 Introduzione

L'incoraggiamento alla stima del rischio globale quale strumento essenziale per orientare il trattamento ha rappresentato una pietra miliare delle linee guida sin dalla loro prima edizione<sup>38</sup>; questo perché il medico cura le persone (e non i singoli fattori di rischio), il cui rischio cardiovascolare è generalmente il risultato dell'effetto combinato di diversi fattori di rischio che possono interagire, talvolta con effetto moltiplicativo. Detto questo, le implicazioni derivanti dalla possibilità che la valutazione del rischio globale si traduca in un miglioramento dell'esito clinico rispetto all'adozione di altre strategie non sono state ancora oggetto di adeguati studi.

Sebbene spesso i medici richiedano l'indicazione di valori soglia ai quali attenersi per avviare un intervento preventivo, questo risulta problematico, poiché il rischio si configura come un *continuum* e non esiste alcun valore specifico che determini, ad esempio, quando un farmaco sia automaticamente indicato o quando i consigli sullo stile di vita possano rivelarsi inutili. Questo aspetto viene trattato in queste linee guida in maniera più approfondita, in quanto costituisce parte integrante delle raccomandazioni per i soggetti giovani a rischio assoluto basso ma con elevato rischio relativo e per il fatto che la popolazione anziana sarebbe ad elevato rischio di mortalità e potrebbe essere sottoposta in maniera eccessiva a trattamento farmacologico.

Le priorità riportate in questa sezione vogliono essere di aiuto ai medici nei loro rapporti con i loro assistiti, partendo dal presupposto che i soggetti a rischio più elevato sono quelli che possono trarre maggiori benefici dal trattamento dei fattori di rischio. Ciononostante, come sottolineato altrove, la maggior parte dei decessi di una comunità si verificano nei soggetti con livelli inferiori di rischio per il semplice fatto di essere più numerosi<sup>19</sup>.

### 3.1.2 Strategie

Nell'ambito di queste linee guida, il rischio cardiovascolare si riferisce alla probabilità di un individuo di andare incontro ad un

evento cardiovascolare di natura aterosclerotica in un determinato periodo di tempo.

Il "rischio globale" implica una stima del rischio che tenga conto degli effetti dei maggiori fattori di rischio, vale a dire età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa e livelli lipidici. Per quanto tale espressione sia ormai largamente usata, il "rischio globale" non è onnicomprensivo in quanto non prende in considerazione gli effetti esercitati da una serie di altri fattori di rischio, se non a margine delle specifiche definizioni.

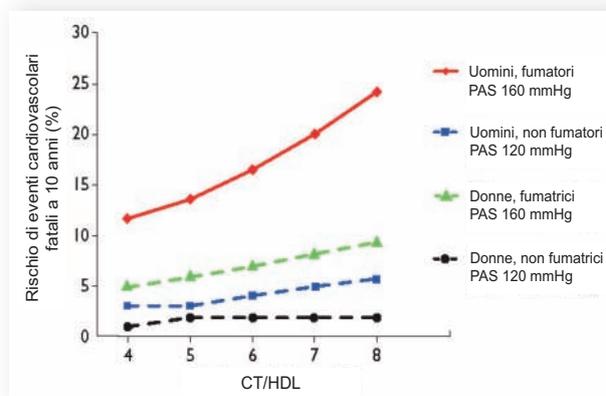
La Tabella 5 e la Figura 2 evidenziano l'importanza di una stima del rischio globale prima che venga intrapresa qualsiasi decisione terapeutica. La Figura 2 mostra come l'impatto dei livelli lipidici sul rischio sia limitato in quelle donne altrimenti a basso rischio, e come l'effetto protettivo del sesso femminile venga meno per la presenza combinata di abitudine al fumo e lieve ipertensione. La Tabella 5 mostra come una donna con colesterolemia totale di 8 mmol/l (310 mg/dl) possa presentare un rischio 10 volte più basso di un soggetto con colesterolemia totale di 5 mmol/l (190 mg/dl) ma di sesso maschile, iperteso e fumatore. I dati derivanti dagli RCT che hanno valutato i singoli fattori di rischio non sono sufficienti per analizzare esaurientemente il problema. Se da un lato studi come l'EUROASPIRE<sup>5,38,39</sup> riportano un trattamento inadeguato dei fattori di rischio nei soggetti a rischio molto elevato, dall'altro è verosimile che, nei soggetti a basso rischio senza eventi pregressi, esista la possibilità di un ricorso eccessivo alla terapia farmacologica, conseguenza di un'impropria applicazione dei risultati dei trial condotti su pazienti, invece, per lo più ad alto rischio.

**Tabella 5.** Impatto dell'associazione dei fattori di rischio sul rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni calcolato con il sistema SCORE.

Sesso	Età (anni)	Colesterolo (mmol/l)	PAS (mmHg)	Fumatore	Rischio <sup>a</sup> (%)
F	60	8	120	No	2
F	60	7	140	Sì	5
M	60	6	160	No	8
M	60	5	180	Sì	21

PAS, pressione arteriosa sistolica.

<sup>a</sup>rischio SCORE a 10 anni; 5 mmol/l = 190 mg/dl, 6 mmol/l = 230 mg/dl, 7 mmol/l = 270 mg/dl, 8 mmol/l = 310 mg/dl.



**Figura 2.** Correlazione tra colesterolo totale/colesterolo HDL (CT/HDL) ed eventi cardiovascolari fatali a 10 anni in uomini e donne di 60 anni con e senza fattori di rischio, basata su una funzione del rischio tratta dal progetto SCORE. HDL, lipoproteina ad alta densità; PAS, pressione arteriosa sistolica.

schio. Complessivamente, le donne così come i soggetti giovani e anziani non sono adeguatamente rappresentati nei classici trial farmacologici sui quali fino ad oggi si sono basate le linee guida.

È fondamentale che i medici siano in grado di valutare prontamente il rischio con un'accuratezza tale da poter prendere ragionevoli decisioni gestionali. Questa necessità ha portato alla realizzazione della carta del rischio utilizzata nelle linee guida del 1994 e 1998<sup>38,40</sup>, la quale, elaborata inizialmente da un'idea pionieristica di Anderson et al.<sup>41</sup>, prende in considerazione l'età, il sesso, l'abitudine al fumo, il colesterolo totale e la pressione arteriosa sistolica (PAS) per stimare il rischio a 10 anni di un primo evento cardiovascolare fatale o non fatale. Tuttavia, come evidenziato nelle linee guida della quarta JTF<sup>37</sup>, tale carta presentava alcuni problemi, che hanno portato a raccomandare l'uso dell'attuale sistema SCORE per la stima del rischio.

### 3.1.3 Stima del rischio

#### *Quando valutare il rischio globale?*

Come riportato in precedenza, i soggetti con MCV accertata sono già di per sé a rischio molto elevato di eventi cardiovascolari futuri e devono quindi essere sottoposti immediatamente a trattamento di tutti i fattori di rischio, mentre nei soggetti apparentemente sani il rischio globale deve essere valutato utilizzando il sistema SCORE [ndr: in Italia è preferibile l'uso del punteggio e delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità].

Lo scenario ideale sarebbe che ogni soggetto adulto venisse sottoposto a valutazione del rischio cardiovascolare, ma per molte società questa strada non è percorribile. La decisione deve essere presa necessariamente a livello dei singoli paesi in relazione alla disponibilità delle loro risorse. Si raccomanda di prendere in considerazione uno screening dei fattori di rischio che includa il profilo lipidico in tutti i soggetti adulti di sesso maschile di età >40 anni e di sesso femminile di età >50 anni o in età postmenopausale<sup>42</sup>.

La maggior parte delle persone si reca dal proprio medico di famiglia almeno una volta ogni 2 anni, generando così un'opportunità per la valutazione del rischio. I database dei medici di base possono risultare utili per registrare i dati relativi ai fattori di rischio e segnalare i pazienti ad alto rischio. In occasione di una visita, si consiglia di eseguire una valutazione del rischio cardiovascolare globale quando:

- sia il paziente a richiederla,
- siano noti uno o più fattori di rischio, quali abitudine al fumo, sovrappeso o iperlipidemia,
- il soggetto abbia storia familiare di MCV precoce o di altri fattori di rischio maggiori, come iperlipidemia,
- il paziente presenti sintomi suggestivi di MCV.

Un impegno particolare deve essere rivolto alla valutazione del rischio nelle persone socialmente svantaggiate, sulle quali più verosimilmente grava un'alta concentrazione di fattori di rischio<sup>43</sup>.

Le linee guida del 2003<sup>44</sup> hanno adottato il sistema SCORE per la valutazione del rischio<sup>45</sup>, basato sui dati tratti da 12 studi di coorte europei e comprendente 205 178 pazienti esaminati alla linea base tra il 1970 e il 1988, con un follow-up di 2.7 milioni di anni e 7934 casi di mortalità cardiovascolare. Il modello di rischio SCORE è stato anche validato esternamente<sup>46</sup>.

Le carte del rischio come quelle SCORE hanno lo scopo di facilitare la stima del rischio nei soggetti apparentemente sani.

I pazienti con pregressi eventi clinici, quali sindrome coronarica acuta (SCA) o ictus, sono automaticamente avviati a valutazione e trattamento intensivo dei fattori di rischio.

Il sistema SCORE si discosta sensibilmente dai precedenti modelli di stima del rischio ed è stato in parte modificato per queste linee guida nel modo descritto qui di seguito.

Il sistema SCORE consente di stimare il rischio a 10 anni di un primo evento aterosclerotico fatale, sia esso un arresto cardiaco, un ictus, un aneurisma aortico, o altro e comprende tutti i codici ICD (Classificazione Internazionale delle Malattie) potenzialmente riconducibili ad aterosclerosi. La maggior parte degli altri sistemi è in grado di stimare unicamente il rischio di CI.

La scelta della mortalità cardiovascolare invece che degli eventi totali (fatali e non fatali) è stata intenzionale anche se non apprezzata da tutti. L'incidenza degli eventi non fatali è estremamente influenzata dalla diversità delle definizioni e dei metodi di accertamento utilizzati. Da quando sono state assembleate le coorti SCORE si sono verificati sbalorditivi cambiamenti tanto nei test diagnostici quanto nelle terapie. Inoltre va sottolineato che l'uso della mortalità consente la ricalibrazione per tener conto degli andamenti temporali della mortalità cardiovascolare. Qualsiasi sistema di valutazione del rischio tenderà ad una sovrastima nei paesi dove la mortalità si è ridotta e, viceversa, ad una sottostima in quelli in cui la mortalità è aumentata. Una ricalibrazione che tenga conto dei cambiamenti temporali può essere effettuata solo nel caso siano disponibili dati aggiornati e di buona qualità sulla mortalità e prevalenza dei fattori di rischio. La qualità dei dati non consente questo procedimento per gli eventi non fatali. Per questi motivi sono state elaborate le carte relative alla mortalità cardiovascolare, e in effetti sono state ricalibrate per alcuni paesi europei. Carte del rischio ricalibrate per lo specifico paese sono disponibili per Cipro, Repubblica Ceca, Germania, Grecia, Polonia, Slovacchia, Spagna e Svezia, mentre carte specifiche per Bosnia, Erzegovina, Croazia, Estonia, Francia, Romania, Federazione Russa e Turchia possono essere trovate sul sito web [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org). Resta comunque indispensabile affrontare il tema del rischio globale.

Nelle linee guida del 2003<sup>44</sup> un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni  $\geq 5\%$  è stato arbitrariamente definito come alto rischio. Ciò tuttavia implica una probabilità del 95% di non incorrere in un evento cardiovascolare fatale nei 10 anni successivi, un dato questo che ha poche probabilità di generare timori quando si danno raccomandazioni al paziente. La nuova definizione adottata nelle linee guida del 2007 considerava un individuo con un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni  $\geq 5\%$  ad aumentato rischio. Ovviamente il rischio cumulativo degli eventi fatali e non fatali è più elevato ed i medici vorrebbero che questo venisse quantificato. La maggior parte degli elementi costitutivi le carte SCORE per i paesi ad alto rischio derivano dal modello FINRISK, che racchiude dati sugli eventi non fatali definiti secondo i criteri del progetto MONICA<sup>47</sup>. Se si calcola l'incidenza degli eventi totali del FINRISK, al livello in cui (5%) occorre intensificare l'attività di controllo del rischio, il rischio di eventi totali risulta di circa il 15%. Questo triplice moltiplicatore è leggermente ridotto negli anziani, probabilmente in ragione dell'elevata probabilità di un primo evento fatale. Alle medesime conclusioni si giunge analizzando le stime del rischio di eventi cardiovascolari totali con la funzione di Framingham: un rischio di mortalità cardiovascolare del 5% valutato con la carta SCORE corrisponde ad un rischio di mortalità cardiovascolare totale del 10-25% in base all'algoritmo di Framingham, a seconda di quale funzione di rischio sia stata sele-

zionata. Anche in questo caso, l'estremità inferiore del range si riferisce ai soggetti anziani.

In sintesi, i motivi per continuare ad avvalersi di un sistema che valuti solo gli eventi cardiovascolari fatali piuttosto che gli eventi cardiovascolari totali (fatali + non fatali) risiedono nei seguenti punti:

- Un evento fatale rappresenta un endpoint *hard* e riproducibile, laddove un evento non fatale è non solo variabile ma anche legato a differenti definizioni e a diversi criteri e test diagnostici che possono modificarsi nel tempo. Di conseguenza, un "rischio cardiovascolare totale (o per CI) del 20%" utilizzato in molte linee guida per definire una condizione di alto rischio può facilmente rivelarsi variabile, instabile nel tempo e difficilmente validabile.
- Un alto rischio di morte per cause cardiovascolari implica automaticamente un rischio più elevato di eventi totali.
- Il moltiplicatore per convertire la mortalità cardiovascolare in eventi totali è altrettanto variabile e spesso inferiore a quanto il medico si aspetti, in quanto negli attuali sistemi in uso il follow-up termina con il verificarsi del primo episodio ed i successivi eventi fatali o non fatali non vengono conteggiati.
- L'utilizzo degli eventi cardiovascolari fatali come endpoint consente un'accurata ricalibrazione per altri paesi e culture che tenga conto degli andamenti temporali della mortalità e della prevalenza dei fattori di rischio, un aspetto questo importante in ragione delle diversità culturali fra i vari paesi europei.

Come riportato nell'Introduzione, è difficile poter stabilire dei valori soglia ai quali attenersi per avviare delle misure preventive, in quanto il rischio si configura come un *continuum* e non esistono specifici limiti oltre i quali, ad esempio, debba essere automaticamente prescritto un determinato farmaco. Una particolare difficoltà riguarda i soggetti giovani con elevati livelli di fattori di rischio: un rischio assoluto basso può nascondere un rischio relativo alto, rendendo necessaria l'attuazione di misure intensive sullo stile di vita. Nelle linee guida del 2003<sup>44</sup> è stato indicato di proiettare il rischio all'età di 60 anni per mettere in evidenza che, in assenza di azioni preventive, si sarebbe assistito ad un incremento del rischio assoluto. Questa parte del testo è stata riformulata ed è stata aggiunta una carta per il rischio relativo che mostra come, soprattutto nei soggetti giovani, le modifiche dello stile di vita siano in grado non solo di ridurre in modo considerevole il rischio, ma anche di ridurre l'aumento del rischio che si verifica con l'invecchiamento. In queste linee guida, un nuovo approccio a questo problema è rappresentato dalla stima dell'età in funzione del rischio cardiovascolare, che verrà trattato più avanti in questa sezione.

Un altro problema riguarda i soggetti anziani. In alcune fasce di età la grande maggioranza, specie se di sesso maschile, presenta un rischio stimato di mortalità cardiovascolare oltre il valore soglia del 5-10% sulla base unicamente dell'età (e del sesso) anche quando i livelli degli altri fattori di rischio cardiovascolare sono relativamente bassi. Questo riscontro potrebbe condurre ad un eccessivo impiego della terapia farmacologica in questa categoria di pazienti. Anche questo aspetto sarà affrontato più avanti in questa sezione.

Utilizzando il database SCORE, è stata compiuta una disamina sistematica del ruolo del colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità (HDL) nella valutazione del rischio<sup>48,49</sup>, che ha evidenziato come il colesterolo HDL contribuisca in modo

considerabile alla predittività del rischio quando introdotto come variabile indipendente. Ad esempio, il colesterolo HDL determina una variazione del rischio per ogni livello di rischio stimato mediante la carta SCORE<sup>50</sup> e questo effetto è riscontrabile in entrambi i sessi e per tutte le fasce di età, comprese le donne anziane<sup>51</sup>. Questo aspetto riveste una notevole rilevanza per quei livelli di rischio appena al di sotto del 5% in cui occorre incrementare l'attività di controllo del rischio. In molti soggetti sarà necessario intensificare i consigli qualora presentino ridotti livelli di colesterolo HDL<sup>50</sup>. La versione elettronica interattiva del sistema SCORE, l'HeartScore (disponibile sul sito [www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)), è stata attualmente adattata per consentire l'aggiustamento per gli effetti del colesterolo HDL sul rischio globale.

Per molti anni si è discusso sul ruolo di elevati trigliceridi plasmatici quale fattore predittivo di MCV. All'analisi univariata è stata evidenziata una correlazione tra aumento dei livelli di trigliceridi a digiuno e il rischio cardiovascolare globale, anche se tale effetto risulta mitigato dopo aggiustamento per altri fattori di rischio, in particolare il colesterolo HDL. Dopo aggiustamento per il colesterolo HDL, infatti, non si osserva alcuna associazione significativa tra concentrazioni di trigliceridi e MCV<sup>52</sup>. Più di recente, l'attenzione si è focalizzata sui livelli di trigliceridi postprandiali che sembra essere maggiormente correlati con il rischio indipendentemente dall'impatto del colesterolo HDL<sup>53-55</sup>.

È stato dimostrato che la frequenza cardiaca costituisce un fattore di rischio indipendente per MCV nella popolazione generale<sup>56,57</sup>. Il rischio di morte cardiaca improvvisa è associato in particolar modo ad elevati valori di frequenza cardiaca a riposo<sup>57</sup>. La misurazione della frequenza cardiaca a riposo deve essere effettuata in posizione seduta dopo 5 min di assoluto riposo e deve essere parte integrante dell'esame obiettivo di routine quando si valuta il rischio cardiovascolare.

Due studi osservazionali di grandi dimensioni hanno dimostrato che una graduale elevazione dei valori di frequenza cardiaca a riposo si associa ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari<sup>58,59</sup>; di contro, in un altro studio è stato documentato il procedimento inverso, e cioè i soggetti con una progressiva riduzione della frequenza cardiaca mostravano un rischio più basso di MCV<sup>58</sup>. A tutt'oggi nessuno studio ha valutato gli effetti di una riduzione della frequenza cardiaca ai fini della prevenzione cardiovascolare in una popolazione sana e, conseguentemente, la terapia farmacologica mirata al controllo della frequenza cardiaca non può essere raccomandata in prevenzione primaria.

È stato dimostrato che nei pazienti con MCV accertata un'elevata frequenza cardiaca si associa ad un aumentato rischio di successivi eventi cardiovascolari<sup>60,61</sup>. Nei pazienti postinfartuati o affetti da scompenso cardiaco, l'uso dei betabloccanti a dosaggi accuratamente aggiustati determina un miglioramento dell'esito<sup>62,63</sup>. Più di recente, alcuni studi hanno riportato un effetto favorevole della riduzione della frequenza cardiaca in pazienti con valori a riposo  $\geq 70$  b/min o con disfunzione ventricolare sinistra (sia affetti da malattia coronarica che da scompenso cardiaco)<sup>64,65</sup>. Allo stato attuale, non esistono dati sufficienti per raccomandare un valore target di frequenza cardiaca.

I limiti di una carta progettata per la stampa rendono problematico esaminare l'impatto dei fattori di rischio aggiuntivi, quali colesterolo HDL, peso corporeo, familiarità, nonché nuovi marcatori di rischio. La versione elettronica del sistema SCORE – l'HeartScore – presenta minori limitazioni rispetto alla ver-

QUINTA TASK FORCE CONGIUNTA DELL'ESC E DI ALTRE SOCIETÀ SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

sione a stampa; consiste in una duplicazione del modello SCORE in formato elettronico che viene utilizzata per accogliere i risultati delle nuove analisi SCORE, ad esempio quelle relative al colesterolo HDL, subito dopo la loro verifica e validazione. Occorre sottolineare, tuttavia, che, per quanto siano stati identificati numerosi altri fattori di rischio oltre ai pochi inseriti nelle funzioni di rischio disponibili [come la proteina C-reattiva (PCR) e l'omocisteinemia], il loro contributo alla stima del rischio cardiovascolare assoluto del singolo paziente (in aggiunta ai fattori di rischio noti) è per lo più modesto<sup>66</sup>.

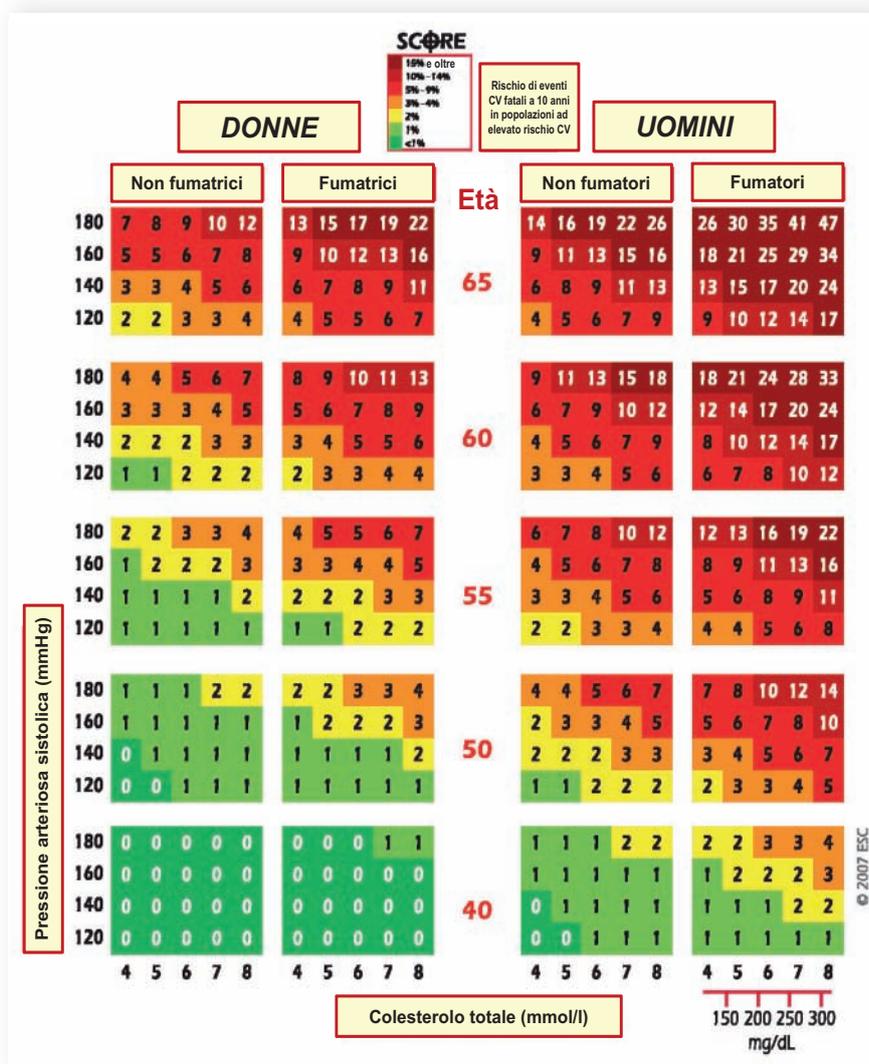
È stato nuovamente analizzato l'impatto del diabete auto- riferito. Pur con delle eterogeneità tra le varie coorti, nel complesso l'influenza del diabete sul rischio sembra superiore rispetto ai sistemi di stima del rischio basati sullo studio Framingham, con un rischio relativo di ~5 per le donne e di ~3 per gli uomini.

Alcuni vantaggi derivanti dall'utilizzo della carta del rischio SCORE possono essere così sintetizzati:

**Vantaggi della carta del rischio**

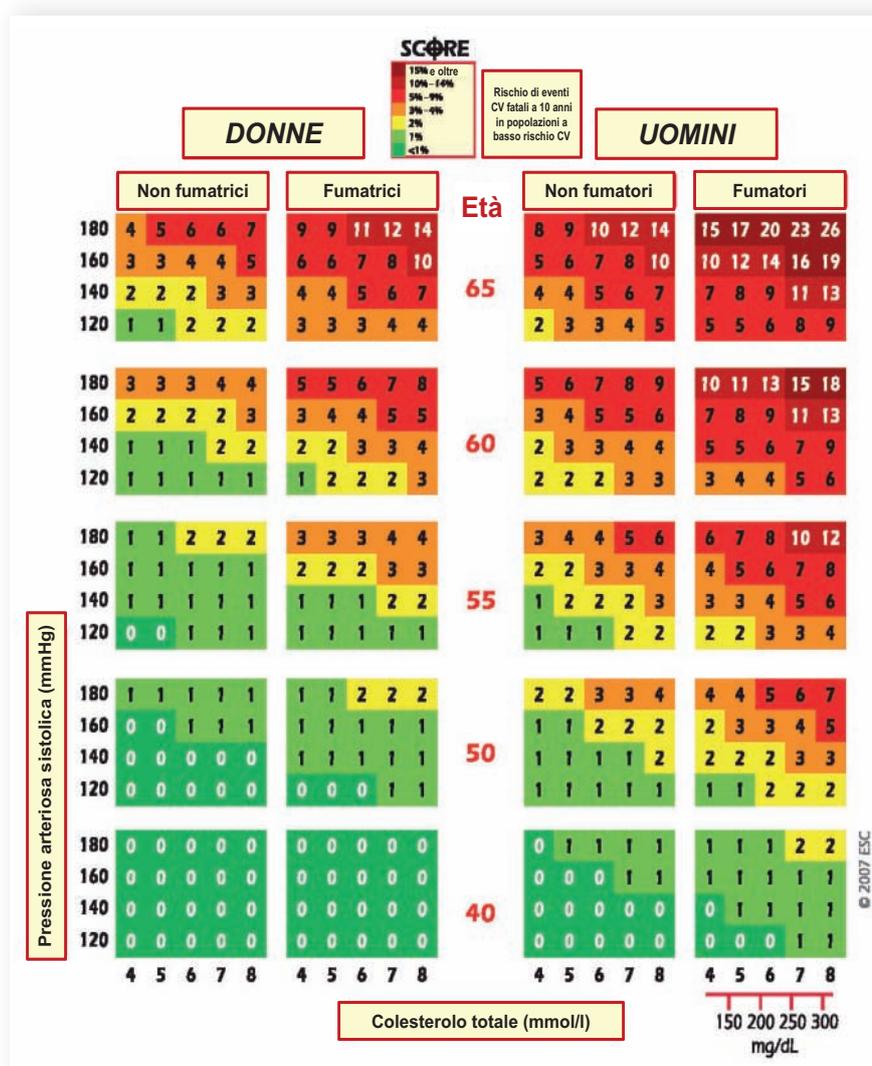
- Strumento intuitivo e facile da usare.
- Prende in considerazione la natura multifattoriale delle malattie cardiovascolari.
- Consente una gestione flessibile: nell'impossibilità di conseguire livelli ottimali di un fattore di rischio, si può ottenere una diminuzione del rischio globale mediante una riduzione degli altri fattori di rischio.
- Consente una valutazione maggiormente obiettiva del rischio nel tempo.
- Definisce un linguaggio comune sul rischio per la comunità medica.
- Mostra l'andamento incrementale del rischio con l'avanzare dell'età.
- La nuova carta per il rischio relativo aiuta a chiarire come un soggetto giovane con rischio assoluto basso possa presentare un rischio relativo notevolmente elevato e potenzialmente riducibile.
- In questo contesto può essere utile calcolare l'"età in funzione del rischio" di un determinato soggetto.

Le carte del rischio SCORE sono mostrate nelle Figure 3-5, compresa la carta per il rischio relativo. Le modalità di utilizzo ed i relativi punti chiave sono riportati a seguire.



**Figura 3.** Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari (CV) a 10 anni nei paesi ad alto rischio CV sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale.

I paesi ad alto rischio CV comprendono tutti quelli non elencati nella carta per i paesi a basso rischio CV (Figura 4). Fra questi, alcuni sono a rischio molto alto e in questi casi la carta può portare ad una sottostima del rischio. I paesi in questione sono: Armenia, Azerbaijan, Bielorussia, Bulgaria, Georgia, Kazakistan, Kirgizstan, Lettonia, Lituania, FYR Macedonia, Moldavia, Russia, Ucraina e Uzbekistan.



**Figura 4.** Carta SCORE: rischio di eventi cardiovascolari (CV) a 10 anni nei paesi a basso rischio CV sulla base dei seguenti fattori di rischio: età, sesso, abitudine al fumo, pressione arteriosa sistolica e colesterolemia totale. Da notare che il rischio di eventi CV totali (fatali + non fatali) è di circa 3 volte superiore rispetto ai valori indicati. I paesi a basso rischio CV sono: Andorra, Austria, Belgio, Cipro, Danimarca, Finlandia, Francia, Germania, Grecia, Islanda, Irlanda, Israele, Italia, Lussemburgo, Malta, Monaco, Olanda, Norvegia, Portogallo, San Marino, Slovenia, Spagna, Svezia, Svizzera e Regno Unito.

Si prega di notare che la carta riportata in Figura 5 si riferisce al rischio relativo e non al rischio assoluto. Pertanto, un individuo che si colloca nel livello superiore del riquadro di destra presenta un rischio 12 volte superiore rispetto a quello di un soggetto che rientra nel livello inferiore a sinistra. Questa carta può rivelarsi utile per far comprendere ad un giovane individuo con un rischio assoluto basso ma un rischio relativo elevato la necessità di modificare il suo stile di vita.

#### L'età in funzione del rischio cardiovascolare

L'età in funzione del rischio di un soggetto che presenta una serie di fattori di rischio cardiovascolare corrisponde all'età di un individuo che, a parità di livello di rischio, mostra livelli ottimali dei fattori di rischio. Ne deriva che il livello di rischio di un individuo di 40 anni ad alto rischio può essere equivalente a quello di un soggetto di  $\geq 60$  anni. L'età corrispondente al livello di rischio è un modo semplice ed intuitivo per spiegare ad un giovane individuo come, pur presentando un rischio assoluto basso, possa avere un rischio relativo elevato per MCV, con con-

seguente riduzione dell'aspettativa di vita qualora non vengano adottate delle misure preventive.

L'età in funzione del rischio può essere calcolata semplicemente guardando la carta SCORE (come mostrato in Figura 6), mediante il confronto con un soggetto che presenta livelli ottimali dei fattori di rischio, vale a dire non fumatore, con colesterolemia totale pari a 4 mmol/l (155 mg/dl) e una pressione arteriosa di 120 mmHg<sup>67</sup>. L'ultima versione dell'HeartScore (www.heartscore.org) prevede anche un algoritmo di calcolo automatico.

È stato dimostrato che l'età in funzione del livello di rischio è indipendente dall'endpoint cardiovascolare utilizzato<sup>67</sup>, venendo meno così la questione se sia più opportuno usare un sistema per la valutazione del rischio basato sulla mortalità cardiovascolare o sull'endpoint maggiormente allentante ma meno affidabile degli eventi cardiovascolari totali. L'approccio mediante il calcolo dell'età in funzione del rischio può essere applicato in qualsiasi popolazione a prescindere dal rischio alla linea base e dalle variazioni temporali della mortalità, non ne-

QUINTA TASK FORCE CONGIUNTA DELL'ESC E DI ALTRE SOCIETÀ SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

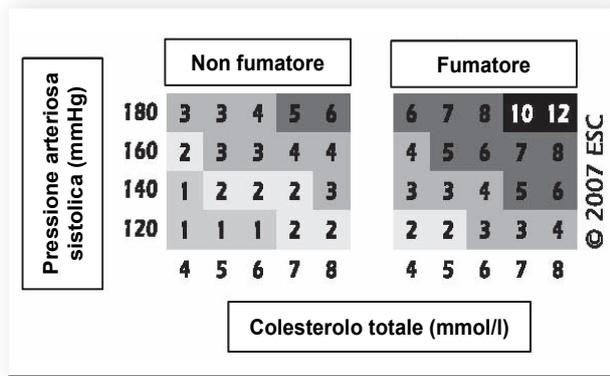


Figura 5. Carta per il rischio relativo di mortalità a 10 anni. Conversione dei valori di colesterolo da mmol/l in mg/dl: 8 = 310, 7 = 270, 6 = 230, 5 = 190, 4 = 155.

Che cosa si intende per paesi a basso rischio?

(elencati in Figura 4)

Il fatto che in molti paesi europei si sia registrata una diminuzione dei tassi di mortalità cardiovascolare sta ad indicare che un maggior numero di paesi ricade nella categoria a basso rischio. Anche se la definizione di un qualsiasi cut-off sia arbitraria e, come tale, suscettibile di discussione, in queste linee guida i limiti di cut-off sono stati basati sui tassi di mortalità cardiovascolare nei pazienti diabetici di età 45-74 anni relativi al 2008 (220/100 000 negli uomini e 160/100 000 nelle donne)<sup>69</sup>. Questo ha portato ad identificare 21 paesi e a contrassegnare un punto in cui si rileva un sensibile divario prima del ventiduesimo paese (Repubblica Ceca).

L'elenco si riferisce ai paesi europei che sono membri dell'ESC. Tuttavia, diversi paesi europei non sono membri dell'ESC, in quanto non dispongono di società cardiologiche nazionali o sono di piccole dimensioni. Inoltre, la JTF ha ritenuto opportuno prendere in considerazione anche quei paesi del bacino mediterraneo che sono membri dell'ESC, pur non rientrando strettamente nella definizione di "paese europeo" dell'OMS.

cessitando quindi di ricalibrazione<sup>68</sup>. Allo stato attuale, la determinazione dell'età in funzione del rischio è raccomandata per facilitare la trasmissione di informazioni sul rischio, soprattutto nel caso di giovani individui con rischio assoluto basso ma rischio relativo elevato. Non è invece raccomandato basare le decisioni terapeutiche sulla stima dell'età in funzione del rischio.

Paesi a rischio molto alto

In alcuni paesi europei il livello di rischio è più che doppio rispetto al tasso di mortalità cardiovascolare di 220/100 000 negli uomini utilizzato per definire i paesi a basso rischio. Il rap-

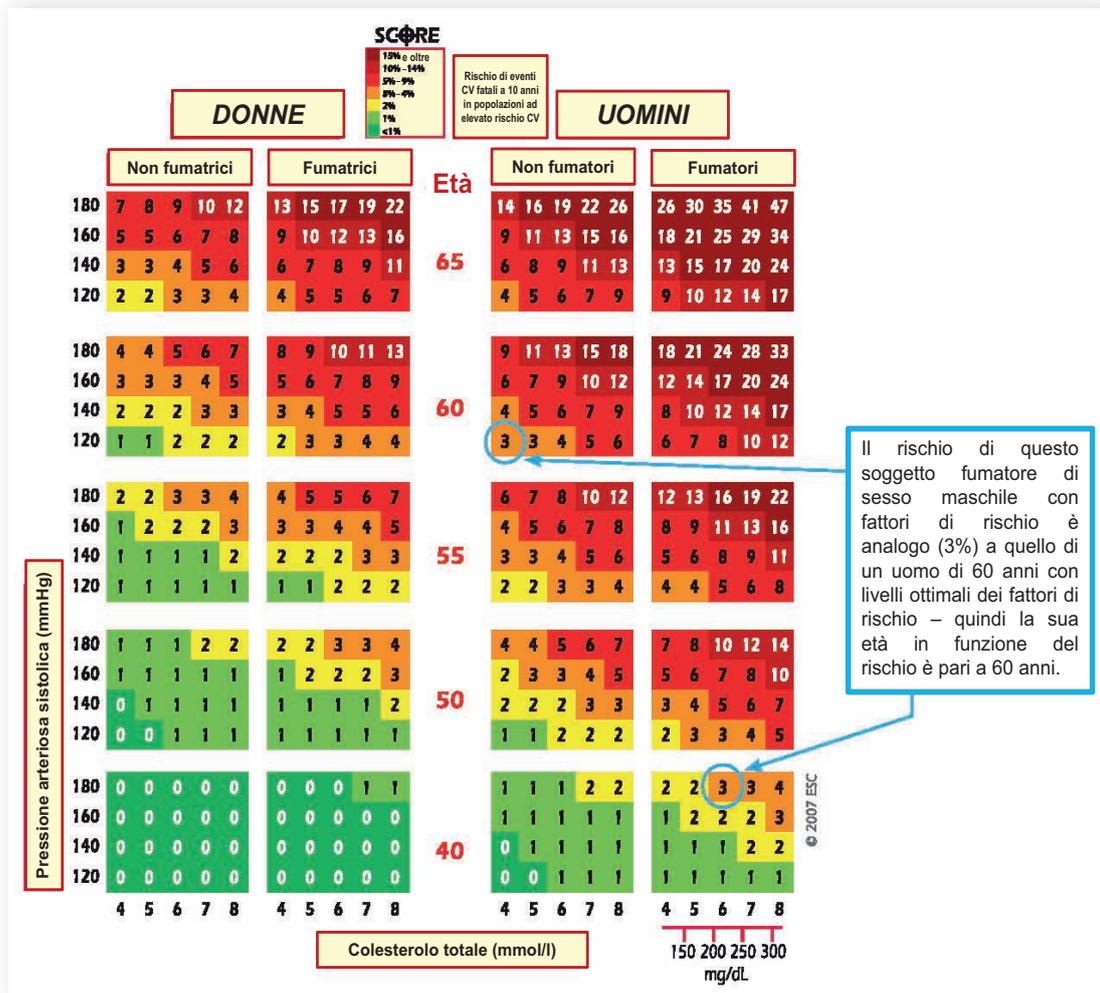


Figura 6. Carta esplicativa del concetto di età in funzione del rischio. CV, cardiovascolare.

## LINEE GUIDA EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

porto tra maschi e femmine è inferiore rispetto a quello dei paesi a basso rischio, stando ad indicare uno sbilanciamento a sfavore del sesso femminile. In questi casi, anche la carta per i paesi ad alto rischio può generare una sottostima del rischio. I paesi con un tasso di mortalità cardiovascolare di >500/100 000 negli uomini e >250/100 000 nelle donne sono considerati a rischio molto alto e sono elencati nella Figura 3; i restanti paesi sono considerati ad alto rischio.

### Come si utilizzano le carte per la stima del rischio

- L'utilizzo della carta per il basso rischio è raccomandato per i paesi elencati nella Figura 4, mentre nei restanti paesi europei e per quelli del bacino mediterraneo deve essere utilizzata la carta per l'alto rischio. È da notare che alcuni paesi hanno effettuato una ricalibrazione a livello nazionale per adattare la carta agli andamenti temporali dei tassi di mortalità e di distribuzione dei fattori di rischio. Tali carte ricalibrate consentono verosimilmente una migliore valutazione dei reali livelli di rischio.
- Per stimare il rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni di un soggetto, identificare la tabella corrispondente per sesso, abitudine al fumo ed età e, all'interno dello schema, trovare il riquadro più vicino ai valori pressori e di colesterolemia o di rapporto colesterolo totale/HDL, tenendo conto che la stima del rischio dovrà essere aggiustata al valore superiore con il passaggio alla fascia di età successiva.
- I soggetti a basso rischio devono essere istruiti a mantenere la loro condizione di basso rischio. Per quanto non esistano valori soglia universalmente applicabili, a fronte di un aumento del rischio deve essere intensificata la frequenza con la quale fornire consigli appropriati. In linea generale, un rischio di mortalità cardiovascolare  $\geq 5\%$  depone per la necessità di intensificare i consigli e potrebbe essere vantaggioso sottoporre il paziente a terapia farmacologica. Livelli di rischio  $>10\%$  richiedono più frequentemente un trattamento farmacologico. Nei soggetti ultrasessantenni, questi valori soglia devono essere interpretati in maniera meno stringente in quanto il rischio correlato alla loro età si attesta solitamente intorno a questi valori, anche quando i livelli degli altri fattori di rischio sono "normali".
- La carta per il rischio relativo può essere utile per identificare e consigliare i soggetti giovani, anche se presentano un rischio assoluto basso.
- Le carte possono essere utilizzate per fornire alcune indicazioni circa gli effetti derivanti da una riduzione dei fattori di rischio, tenendo presente che sarà necessario un lasso di tempo prima che si assista ad una diminuzione del rischio e che generalmente i risultati degli RCT sono in grado di fornire una stima più accurata dei benefici. Smettere di fumare comporta generalmente un dimezzamento del rischio.

### Peculiarità

- Sebbene utili per la valutazione del rischio ed il relativo trattamento, le carte devono essere interpretate nell'ottica delle conoscenze e dell'esperienza proprie di ciascun medico, specie per quanto attiene alle peculiarità locali.
- Il rischio risulterà sovrastimato in quei paesi nei quali si registra una riduzione della mortalità cardiovascolare e sottostimato nel caso di un aumento della stessa.
- A qualsiasi livello di età, il rischio risulta più basso nelle donne rispetto agli uomini. L'analisi delle carte mostra che il ri-

schio delle donne è semplicemente differito, e quindi una donna di 60 anni sembra avere un rischio pari a quello di un uomo di 50 anni.

### Il rischio potrebbe essere superiore a quello indicato nelle carte nelle seguenti categorie di soggetti:

- sedentari o affetti da obesità centrale; queste caratteristiche condizionano molti degli aspetti correlati al rischio elencati sotto. L'aumento del rischio associato al sovrappeso è più pronunciato nei soggetti giovani rispetto a quelli di età avanzata;
- socialmente deprivati o appartenenti a minoranze etniche;
- diabetici: le carte SCORE devono essere utilizzate esclusivamente nei soggetti affetti da diabete di tipo 1 senza danno d'organo. Il rischio aumenta con l'aumentare delle concentrazioni di glucosio plasmatico fino a condurre al diabete conclamato;
- con ridotti livelli di colesterolo HDL o elevati livelli di trigliceridi, fibrinogeno, apolipoproteina B (apoB) e lipoproteina(a) [Lp(a)], specie se associati ad ipercolesterolemia familiare, o anche elevata PCR ad alta sensibilità (hsPCR). In particolare, ridotti livelli di HDL depongono per un aumentato rischio in entrambi i sessi di qualsiasi età e livello di rischio<sup>51</sup>;
- asintomatici con evidenza di aterosclerosi preclinica, come ad esempio la presenza di placche all'ultrasonografia carotidea;
- con insufficienza renale cronica (IRC) moderato-severa [filtrato glomerulare (GFR)  $<60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>];
- con anamnesi familiare positiva per MCV precoce.

### Priorità

Più elevato è il rischio, maggiore è il beneficio derivante dagli interventi di prevenzione, e questo comporta le seguenti priorità:

#### 1. Altissimo rischio

In presenza di una delle seguenti condizioni:

- MCV documentata mediante indagini invasive o non invasive (es. coronarografia, metodiche di imaging nucleare, ecocardiografia da stress, ultrasonografia carotidea), pregresso infarto miocardico, SCA, rivascolarizzazione coronarica (PCI, BPAC) o altro intervento di rivascolarizzazione arteriosa, ictus ischemico, arteriopatia periferica (PAD);
- diabete mellito (di tipo 1 o tipo 2) associato ad uno o più fattori di rischio cardiovascolare e/o danno d'organo (es. microalbuminuria: 30-300 mg/24h);
- IRC severa (GFR  $<30$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- rischio SCORE  $\geq 10\%$  [ndr: corrispondente al rischio CUORE  $\geq 30\%$ ].

#### 2. Alto rischio

In presenza di una delle seguenti condizioni:

- livelli marcatamente elevati dei singoli fattori di rischio, come nel caso di dislipidemia familiare ed ipertensione severa;
- diabete mellito (di tipo 1 o tipo 2) non associato a fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo;
- IRC moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>);
- rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni compreso tra  $\geq 5\%$  e  $<10\%$  secondo il sistema SCORE [ndr: corrispondente al rischio CUORE tra  $\geq 20\%$  e  $<30\%$ ].

3. Rischio moderato

Un individuo con un rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni compreso tra  $\geq 1\%$  e  $< 5\%$  secondo il sistema SCORE [ndr: corrispondente al rischio CUORE tra  $\geq 3\%$  e  $< 20\%$ ] è considerato a rischio moderato. Molti soggetti di età media rientrano in tale categoria. Il livello di rischio subisce delle variazioni in relazione ai fattori sopramenzionati.

4. Basso rischio

La categoria a basso rischio comprende i soggetti con un rischio SCORE  $< 1\%$  [ndr: corrispondente al rischio CUORE  $< 3\%$ ] che non presentano caratteristiche di rischio moderato.

Queste categorie di rischio rispecchiano quelle definite nelle linee guida per il trattamento delle dislipidemie elaborate congiuntamente dalla Società Europea dell'Aterosclerosi e dall'ESC<sup>70</sup>, le quali forniscono ulteriori consigli in merito agli interventi sull'assetto lipidico sulla base di tali categorie di rischio.

**Conclusioni**

La stima del rischio globale rimane un punto fondamentale di queste linee guida. Il sistema SCORE è stato aggiornato con una stima sia del rischio cardiovascolare globale che del rischio di mortalità per MCV. Sono state fornite informazioni aggiuntive sul diabete. Sono state altresì riportate informazioni sul rischio relativo e assoluto al fine di facilitare le raccomandazioni per i soggetti giovani il cui ridotto rischio assoluto potrebbe nascondere un rischio correlato all'invecchiamento potenzialmente elevato anche se modificabile.

Le priorità definite in questa sezione sono per uso clinico e riflettono il fatto che i soggetti ad elevato rischio di sviluppare MCV sono quelli che traggono maggiori benefici dagli interventi di prevenzione. Questo approccio deve essere complementare alle iniziative di sanità pubblica volte a ridurre i livelli dei fattori di rischio nella comunità e a promuovere uno stile di vita sano.

I principi che regolano la stima del rischio e la definizione delle priorità sono l'espressione del tentativo di rendere semplici e comprensibili le questioni complesse, che devono comunque essere interpretate in base alla profonda conoscenza che ciascun medico ha dei propri pazienti e in base all'orientamento e alle situazioni locali.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Gli attuali sistemi di classificazione dell'evidenza attribuiscono un peso determinante agli RCT. Se da un lato questo approccio può essere appropriato, dall'altro occorre tenere presente che diversi interventi sullo stile di vita si prestano difficilmente ad essere valutati nell'ambito di un RCT rispetto ai trattamenti farmacologici, che di conseguenza tendono ad essere privilegiati. Per quanto il sistema GRADE cerchi di affrontare questo problema, sono comunque necessari ulteriori approfondimenti.
- In nessuno degli RCT più recenti è stato adottato un approccio al rischio globale ai fini della valutazione e della gestione del rischio.
- I soggetti giovani, le donne, gli anziani e le minoranze etniche continuano ad essere sottorappresentati negli studi clinici.
- È necessario un confronto sistematico delle attuali linee guida internazionali allo scopo di definire chiaramente quali siano gli aspetti condivisi e quali i motivi delle discrepanze.

**3.2 Genetica**

**Messaggio chiave**

- L'importanza della prevalenza familiare di MCV precoce non è stata ancora adeguatamente recepita nella pratica clinica.

Raccomandazioni per l'esecuzione di test genetici				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Allo stato attuale, i test basati sull'esame del DNA per la determinazione dei più frequenti polimorfismi genetici non forniscono alcun valore aggiunto in termini diagnostici e terapeutici e di predittività del rischio e non sono pertanto raccomandati.	III	B	Forte	71
L'uso della genotipizzazione, in alternativa o in associazione alla fenotipizzazione, ai fini di una migliore gestione del rischio e dell'adozione tempestiva di interventi di prevenzione nei familiari non è raccomandato.	III	B	Forte	72

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

La prevalenza familiare di patologia aterosclerotica e dei maggiori fattori di rischio (elevati valori pressori, diabete, elevati livelli lipidici) deve essere ricercata in maniera sistematica nei parenti di primo grado di tutti i pazienti che abbiano sviluppato malattia coronarica prima dei 55 anni se uomini o prima dei 65 anni se donne<sup>73</sup>. Tale raccomandazione non viene sufficientemente osservata. Con il sistema SCORE, l'impatto dell'anamnesi familiare è probabile che risulti estremamente approssimativo, portando quasi sicuramente ad una sottostima del rischio. L'anamnesi familiare riflette un insieme di componenti sia genetiche che ambientali comportamentali; esistono inoltre evidenze a supporto di una forte ereditarietà di molti fattori di rischio cardiovascolare.

Una serie di polimorfismi genetici (varianti di sequenza che si verificano con una frequenza  $> 1\%$ ) sembrano essere associati nella popolazione generale ad un effetto statisticamente significativo sul rischio. In considerazione dell'eziologia di tipo poligenico e multifattoriale delle più frequenti MCV, l'impatto dei singoli polimorfismi è alquanto modesto. I test genetici consentono di identificare le varianti associate ad un aumento del rischio per i singoli fattori di rischio cardiovascolare, per CI ed ictus. Recentemente sono stati immessi in commercio alcuni test in grado di predire il rischio genetico, alcuni dei quali venduti direttamente al consumatore, i cui benefici clinici restano ancora da dimostrare<sup>74</sup>.

In alcune condizioni gli interventi di consulenza genetica possono essere ottimizzati effettuando uno screening a cascata per identificare i pazienti a rischio, consentendo così di sottoporre tempestivamente a trattamento i parenti affetti, come nel caso dell'ipercolesterolemia familiare<sup>72,75</sup>.

**3.3 Età e genere**

**Messaggi chiave**

- Le MCV rappresentano in assoluto la maggiore causa di mortalità nelle donne.

LINEE GUIDA EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

- Una diminuzione del rischio di MCV può essere conseguita, tanto nelle donne quanto negli uomini, smettendo di fumare, praticando attività fisica e tenendo sotto controllo i valori pressori e di colesterolemia (con appropriati interventi se elevati).

Raccomandazione relativa all'età e al genere				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Le donne e gli anziani devono essere inclusi nella valutazione del rischio di MCV al pari di tutti gli altri soggetti al fine di determinare la necessità di uno specifico trattamento.	I	B	Forte	76,77

MCV, malattia cardiovascolare.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

L'età avanzata e il sesso maschile sono associati ad un aumento del rischio cardiovascolare e rappresentano due caratteristiche "fisse" utilizzate per la stratificazione del rischio<sup>45</sup>. È stato suggerito di considerare l'età >55 anni quale unico fattore di rischio per definire la necessità di trattamento farmacologico con somministrazione di una polipillola contenente una combinazione di tre antipertensivi a basso dosaggio, una statina e aspirina<sup>78</sup>. Tuttavia, anche l'esposizione ai comuni fattori di rischio aumenta con l'avanzare dell'età e, secondo quanto documentato in una popolazione finlandese, da un terzo alla metà delle differenze di rischio per CI in base alla fascia di età (24-49 vs 50-59 e 60-64 anni) sono imputabili all'abitudine al fumo, al rapporto colesterolo totale/HDL, ad elevati valori di PAS e di indice di massa corporea (IMC) o alla presenza di diabete<sup>76</sup>. Altri fattori di rischio, quali la sedentarietà e una condizione socio-economica bassa, possono verosimilmente contribuire a determinare differenze di rischio in base all'età.

L'età rappresenta un buon marker della durata di esposizione a fattori di rischio noti e non noti per CI. Soggetti relativamente giovani possono avere un basso rischio assoluto di eventi cardiovascolari a 10 anni pur presentando tutta una serie di fattori di rischio. Ad esempio, un soggetto di sesso maschile di 45 anni, fumatore, con una PAS di 180 mmHg ed una colesterolemia di 8 mmol/l ha un rischio di mortalità cardiovascolare a 10 anni pari a solo il 4% (sulla base delle carte SCORE), non necessitando quindi di trattamento farmacologico. Ciononostante, nella carta per il rischio relativo (Figura 5) il suo rischio risulta già 12 volte più elevato rispetto a quello di un soggetto dello stesso sesso senza fattori di rischio. Cinque anni più tardi, all'età di 50 anni, il suo rischio di sviluppare un evento cardiovascolare fatale a 10 anni avrà raggiunto la zona limite del 14% e dovrà necessariamente sottoporsi a trattamento farmacologico. Analoghe considerazioni valgono per i soggetti di sesso femminile che mostrano un rischio assoluto basso in giovane età ma che possono presentare elevati livelli di determinati fattori di rischio. In questi casi è richiesto il giudizio clinico, in quanto i punteggi di rischio possono orientare ma non decretare le decisioni terapeutiche. Il ricorso a misurazioni aggiuntive, quali la determinazione del calcio coronarico mediante tomografia computerizzata, può rivelarsi utile<sup>79</sup>, ma

a fronte di un sensibile aggravio dei costi e dei tempi, oltre al fatto che restano da dimostrare i benefici<sup>80</sup>.

Le MCV rappresentano la principale causa di mortalità nelle donne in tutta Europa: fra i decessi che avvengono prima dei 75 anni, il 42% è dovuto a MCV nelle donne e il 38% negli uomini<sup>14</sup>. La minor incidenza di CI – ma non di ictus – osservata nelle donne potrebbe essere riconducibile ad un effetto protettivo degli estrogeni endogeni, ma dall'analisi degli andamenti temporali di ciascun paese emerge una correlazione variabile, il che rende tale spiegazione poco plausibile<sup>81</sup>. Sembrerebbe invece imputabile a differenze di genere nel consumo di grassi (piuttosto che ad una maggiore percentuale di fumatori tra gli uomini)<sup>81</sup>. Nelle donne in menopausa non si registra un incremento della mortalità cardiovascolare, suggerendo come nel sesso femminile il rischio sia semplicemente differito piuttosto che evitato. L'American Heart Association (AHA) ha pubblicato un aggiornamento delle linee guida sulla prevenzione delle MCV nelle donne<sup>82</sup>, nel quale si sottolinea come le raccomandazioni, fatte salve alcune eccezioni, siano le stesse per uomini e donne. Viene raccomandato di utilizzare il punteggio di rischio di Framingham e vengono definiti i criteri di "salute cardiovascolare ideale" che comprendono l'assenza di elevati livelli di fattori di rischio, un IMC <25 kg/m<sup>2</sup>, la pratica regolare di attività fisica moderata-intensa e una sana alimentazione. Nell'ambito dello studio americano Women's Health Initiative, solamente il 4% delle donne rientrava in questa condizione ideale ed un altro 13% che non presentava fattori di rischio non è riuscito ad adottare uno stile di vita sano<sup>83</sup>. È stata riscontrata una differenza del 18% negli eventi cardiovascolari maggiori a favore dello stile di vita ideale rispetto al gruppo senza fattori di rischio (2.2% e 2.6% a 10 anni, rispettivamente).

**Le novità più importanti**

- Le donne asintomatiche e gli anziani traggono beneficio dalla stima del rischio ai fini delle scelte terapeutiche.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Sono necessari ulteriori studi sulle indagini cliniche che possono orientare le decisioni terapeutiche nei soggetti giovani con elevati livelli di fattori di rischio.

**3.4 Fattori di rischio psicosociali**

**Messaggi chiave**

- Un livello socio-economico basso, la mancanza di supporto sociale, lo stress lavorativo e familiare, la depressione, l'ostilità e una personalità di tipo D sono tutti fattori che contribuiscono al rischio di sviluppare MCV e al peggioramento del decorso clinico e della prognosi dei pazienti con MCV.
- Questi fattori possono ostacolare l'aderenza alla terapia e vanificare gli sforzi per migliorare lo stile di vita e promuovere la salute e il benessere sia tra i pazienti che nella popolazione generale. Inoltre, sono stati identificati particolari meccanismi psicobiologici che sono direttamente implicati nella patogenesi delle MCV.

**3.4.1 Fattori di rischio**

**Condizione socio-economica disagiata**

Numerosi studi prospettici hanno dimostrato che gli uomini e le donne con una condizione socio-economica disagiata, defi-

**Raccomandazione relativa ai fattori psicosociali**

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
I fattori di rischio psicosociali devono essere valutati mediante colloquio clinico o questionari standardizzati. Deve essere preso in considerazione un trattamento clinico personalizzato al fine di migliorare la qualità di vita e la prognosi dei pazienti con cardiopatia ischemica.	Ila	B	Forte	84-86

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

nita come bassa scolarità, basso reddito, lavoro di basso livello e abitare in una zona residenziale povera, hanno un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause e per quelle cardiovascolari [rischio relativo (RR) ~1.3-2.0]<sup>87-91</sup>.

**Isolamento sociale e mancanza di supporto sociale**

Recenti revisioni sistematiche hanno confermato che le persone che vivono da sole o che non hanno una vita di relazione presentano un aumentato rischio di morte prematura dovuta a MCV. Allo stesso modo, la mancanza di supporto sociale comporta una diminuzione della sopravvivenza ed un peggioramento della prognosi nei soggetti con manifestazioni cliniche di MCV (RR ~1.5-3.0)<sup>92,93</sup>.

**Stress lavorativo e familiare**

Recenti rassegne indicano che lo stress lavorativo (es. pressioni psicologiche eccessive, la mancanza di supporto sociale, tensioni sul posto di lavoro) costituisce un fattore di rischio per MCV incidente negli uomini [odds ratio (OR) 1.5]<sup>94,95</sup>, mentre gli studi che hanno coinvolto le donne sono troppo pochi per trarre delle conclusioni<sup>94</sup>. Inoltre, è stato dimostrato che i conflitti, le crisi e le condizioni di vita familiare stressanti sono associati ad un aumentato rischio di CI [hazard ratio (HR) ~2.7-4.0], in particolare nelle donne (RR ~2.9-4.0)<sup>96,97</sup>.

**Depressione**

Alcune revisioni sistematiche e metanalisi hanno evidenziato che la depressione clinica ed i sintomi depressivi sono fattori predittivi di CI incidente (RR 1.6 e 1.9)<sup>98-100</sup> e ne peggiorano la prognosi (OR 1.6 e 2.4)<sup>100-102</sup>. Il sostegno sociale percepito sembra contrastare gli effetti negativi della depressione<sup>103</sup>, viceversa la mancanza di supporto ne rafforza gli effetti avversi<sup>104</sup>.

**Ansia**

Studi epidemiologici di ampie dimensioni indicano che gli attacchi di panico sono associati ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari incidenti (HR 1.7 e 4.2, rispettivamente)<sup>105,106</sup> e che la fobia generalizzata e gli attacchi di panico possono portare ad un peggioramento del decorso clinico dei pazienti con MCV accertata (OR 1.01 e 2.0, rispettivamente)<sup>107-109</sup>. Di contro, una recente analisi *post-hoc* di un ampio studio di coorte prospettico ha documentato una ridotta mortalità per tutte le cause in pazienti ansiosi affetti da MCV (HR 0.7). Un aumento della mortalità è stato osservato unicamente dopo infarto miocardico in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra

(HR 1.3), facendo emergere come uno stato d'ansia possa avere effetti diametralmente opposti nei vari gruppi di pazienti con MCV<sup>110</sup>. Ciononostante, due recenti metanalisi hanno confermato che l'ansia costituisce un fattore di rischio indipendente per CI incidente (HR 1.3)<sup>111</sup> e per successivi eventi avversi dopo un infarto miocardico (OR 1.5 e 1.7, rispettivamente)<sup>112</sup>.

**Ostilità e rabbia**

L'ostilità è una componente della personalità, contraddistinta da un quadro pervasivo di sfiducia, da uno stato di collera e rabbia e dalla tendenza a comportamenti aggressivi e di disadattamento sociale. Una recente metanalisi ha confermato che la rabbia e l'ostilità sono associate ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari sia nella popolazione sana che nei pazienti affetti da MCV (HR 1.2)<sup>113</sup>. La mancata esternazione della rabbia sembra giocare un ruolo rilevante, in quanto è stato dimostrato che i pazienti con MCV che tendono a sopprimere i loro sentimenti di rabbia hanno un aumentato rischio di eventi cardiaci avversi (OR 2.9)<sup>114</sup>.

**Personalità di tipo D**

Diversamente dai sintomi depressivi e d'ansia, che si manifestano spesso come episodi isolati, la personalità di tipo D (ovvero "distressed") implica una persistente tendenza ad esperire tutta una serie di emozioni negative (affettività negativa) e ad inibire l'espressione delle emozioni e dei comportamenti nelle relazioni interpersonali (inibizione sociale). La personalità di tipo D è risultata un fattore predittivo di prognosi negativa nei pazienti con MCV (OR 3.7), anche dopo aggiustamento per i sintomi depressivi, lo stress e la rabbia<sup>115</sup>.

**3.4.2 Raggruppamenti (cluster) di fattori di rischio psicosociali e meccanismi biocomportamentali**

In molte situazioni, i fattori di rischio psicosociali tendono a raggrupparsi nella medesima categoria di soggetti o gruppi. Ad esempio, è molto probabile che i soggetti di condizione socio-economica bassa e/o con stress cronico siano depressi, ostili e socialmente isolati<sup>116,117</sup>.

Uno stile di vita poco sano (abitudine al fumo, alimentazione inappropriata e scarsa attività fisica), un più frequente ricorso all'assistenza sanitaria e una mancata aderenza alle raccomandazioni sulle modifiche comportamentali o alla terapia medica sono tutti meccanismi che correlano i fattori psicologici ad un aumento del rischio di MCV<sup>88,90,116-119</sup>. Inoltre, gli impedimenti di ordine economico nell'accesso all'assistenza sanitaria sono risultati associati ad un esito avverso nel postinfarto<sup>91</sup>.

Nei soggetti affetti da depressione e/o con stress cronico sono state evidenziate anche alterazioni del sistema nervoso autonomo (compresa una ridotta variabilità della frequenza cardiaca) a livello dell'asse ipotalamico-pituitario e del sistema endocrino, con conseguenti ripercussioni sui processi infiammatori ed emostatici, sulla funzione endoteliale e sulla perfusione miocardica<sup>117,118</sup>. Nei pazienti depressi, il riscontro di un aumentato rischio può essere in parte ascrivibile agli effetti avversi degli antidepressivi triciclici<sup>121,122</sup>.

**3.4.3 Valutazione dei fattori di rischio psicosociali**

La valutazione dei fattori psicosociali nei pazienti con fattori di rischio cardiovascolare riveste un ruolo fondamentale ai fini della pianificazione degli interventi di prevenzione in base al profilo di rischio di ciascun paziente. In molti paesi sono disponibili nelle rispettive lingue strumenti standardizzati per la misu-

LINEE GUIDA EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

razione di depressione, ansia, ostilità, condizione socio-economica, supporto sociale, stress psicosociale e personalità di tipo D<sup>115,123</sup>. In alternativa, la valutazione dei fattori psicosociali può essere effettuata preliminarmente al momento del colloquio clinico con il medico, come descritto in Tabella 6.

**Tabella 6.** Interrogativi fondamentali per la valutazione dei fattori di rischio psicosociali nella pratica clinica.

Condizione socio-economica bassa	Qual è il suo livello di istruzione? È un lavoratore manuale?
Stress lavorativo e familiare	È in grado di rispondere alle esigenze lavorative? Riceve una retribuzione adeguata? Ha problemi gravi con sua moglie?
Isolamento sociale	Vive da solo? Ha un amico intimo?
Depressione	Si sente giù, depresso e senza speranza? Ha perso interesse e piacere nella vita?
Ansia	Si sente spesso nervoso, ansioso o al limite? Non riesce spesso a fermare o controllare l'agitazione?
Ostilità	Si arrabbia spesso per sciocchezze? Si sente spesso disturbato dalle abitudini altrui?
Personalità di tipo D	In generale, si sente spesso ansioso, irritabile o depresso? Evita di condividere i suoi pensieri ed i suoi sentimenti con gli altri?

Un livello di istruzione circoscritto alla scuola dell'obbligo e/o un "sì" come risposta ad una o più domande depone per un rischio più elevato rispetto a quello che potrebbe risultare utilizzando il sistema SCORE o le categorie di priorità. È opportuno discutere con il paziente dell'importanza dei fattori psicosociali in relazione alla qualità di vita e all'esito clinico, considerando la necessità di una gestione clinica personalizzata (Sezione 4.5). L'esecuzione routinaria di uno screening per la depressione non determinerà alcun miglioramento della prognosi, a meno che non vengano modificati gli attuali modelli di assistenza cardiovascolare<sup>124</sup>.

**Le novità più importanti**

- Recenti metanalisi hanno dimostrato che i sintomi correlati all'ansia e alla personalità di tipo D sono associati ad un aumentato rischio per MCV e ad un peggior esito clinico.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Sono disponibili solo pochi dati a favore di uno screening routinario dei fattori di rischio psicosociale quale strumento in grado di determinare una riduzione dell'incidenza di eventi coronarici futuri, in quanto le procedure di screening non sono ancora adeguatamente integrate negli attuali modelli assistenziali.

**3.5 Altri marker biochimici di rischio**

**Messaggi chiave**

- I nuovi marker biochimici hanno un valore aggiunto limitato nella valutazione del rischio cardiovascolare rispetto alla stima ottenibile mediante l'algoritmo SCORE.

- La determinazione della hsPCR e dell'omocisteinemia può essere effettuata nei soggetti a moderato rischio cardiovascolare.

<b>Raccomandazioni per la misurazione dei marker biochimici di infiammazione</b>					
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>	
La hsPCR può essere misurata nei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare atipico o moderato ai fini di una migliore valutazione del rischio.	IIb	B	Debole	125	
La hsPCR non deve essere misurata nei soggetti asintomatici a basso rischio e nei pazienti ad alto rischio con lo scopo di valutare il rischio cardiovascolare a 10 anni.	III	B	Forte	126	
Il fibrinogeno può essere misurato nei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare atipico o moderato ai fini di una migliore valutazione del rischio.	IIb	B	Debole	127	
Il fibrinogeno non deve essere misurato nei soggetti asintomatici a basso rischio e nei pazienti ad alto rischio con lo scopo di valutare il rischio cardiovascolare a 10 anni.	III	B	Forte	127	

hsPCR, proteina C-reattiva ad alta sensibilità.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

<b>Raccomandazioni per la misurazione dei marker biochimici di trombosì</b>					
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>	
L'omocisteina può essere misurata nei pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare atipico o moderato ai fini di una migliore valutazione del rischio.	IIb	B	Debole	128	
L'omocisteina non deve essere misurata con lo scopo di monitorare il livello di rischio cardiovascolare a fini preventivi.	III	B	Forte	128	
La LpPLA2 può essere misurata nei pazienti ad alto rischio di eventi aterotrombotici acuti ricorrenti ai fini di una migliore valutazione del rischio.	IIb	B	Debole	129	

LpPLA2, fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

Anche se il numero dei potenziali nuovi marker di rischio è andato aumentando di anno in anno, una volta che i possibili candidati vengono esaminati alla luce della classificazione dell'evidenza clinica tale numero si riduce drasticamente avvicinandosi alla sola unità. Attraverso un'analisi della letteratura

disponibile, sono stati selezionati i nuovi marker biochimici che, quando valutati in alternativa o ad integrazione dei classici fattori di rischio, si sono dimostrati in grado di predire o influenzare la morbosità e mortalità cardiovascolare a 10 anni. In queste linee guida sono stati presi in considerazione unicamente i livelli circolanti dei biomarker che sono stati valutati mediante metodi standardizzati e validati (e che sono stati ritenuti fattori di rischio meritevoli di essere adottati nella pratica clinica), in un contesto di costo-efficacia per la valutazione del rischio individuale nella popolazione generale.

Dopo aver escluso i nuovi marcatori coinvolti nel metabolismo glucidico e lipidico, nonché quelli organo-specifici, che sono oggetto di una specifica sezione (vedi Sezione 4), sono stati identificati due gruppi di biomarker sistemici che possono avere un ruolo nella valutazione del rischio cardiovascolare:

- marker biochimici di infiammazione: hsPCR, fibrinogeno;
- marker biochimici di trombosi: omocisteina, fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine (LpPLA2).

### 3.5.1 Marker biochimici di infiammazione: proteina C-reattiva ad alta sensibilità e fibrinogeno

Diversi studi prospettici di ampie dimensioni hanno dimostrato in maniera univoca il valore complementare della hsPCR quale fattore di rischio aggiuntivo ai molteplici fattori metabolici e di basso grado di infiammazione che denotano l'instabilità della placca aterosclerotica, con un ordine di grandezza dell'effetto pari a quello dei classici fattori di rischio maggiori. Questo marker è stato utilizzato in soggetti che presentavano un livello di rischio moderato alla valutazione clinica dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare<sup>125,126</sup>. Tuttavia, l'inclusione di questo nuovo marker biochimico nella valutazione del rischio non è esente da alcune problematiche:

- la molteplicità dei potenziali fattori confondenti: dipendenza dai classici fattori di rischio maggiori;
- la mancanza di accuratezza: inadeguata finestra diagnostica per la determinazione dei livelli di hsPCR e del rischio cardiovascolare;
- la mancanza di specificità: simili livelli di rischio per cause extracardiache di morbosità e mortalità (es. altre patologie con un basso grado di infiammazione);
- l'impossibilità di identificare un reale rapporto di causa-effetto o un nesso causale tra l'elevazione della hsPCR e il rischio cardiovascolare;
- l'assenza di strategie terapeutiche o agenti specifici mirati al trattamento di concentrazioni elevate di hsPCR per dimostrare una riduzione dell'incidenza di MCV;
- costi più elevati rispetto ai test utilizzati per i classici fattori di rischio biologici (es. determinazione della glicemia e dei livelli lipidici);
- analoghe considerazioni valgono per il fibrinogeno<sup>127</sup>.

### 3.5.2 Marker biochimici di trombosi

#### Omocisteinemia

Elevati livelli di omocisteina si sono dimostrati un fattore di rischio indipendente per MCV, anche se l'entità dell'effetto sul rischio risulta comunque limitata e le evidenze non sono sempre congruenti, principalmente a causa di diversi fattori confondenti legati all'alimentazione, al metabolismo (es. patologia renale) o allo stile di vita<sup>128</sup>. Inoltre, gli studi di intervento sull'utilizzo delle vitamine B per ridurre i livelli plasmatici di omocisteina non sono riusciti a dimostrare una riduzione del rischio

cardiovascolare<sup>128</sup>. Oltre al costo dell'esame, l'omocisteinemia resta al momento un marker di "seconda scelta" per la stima del rischio cardiovascolare.

#### Fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine

Di recente, la LpPLA si è dimostrata in maniera altamente univoca un marker accurato ed è risultato un fattore di rischio indipendente per rottura di placca ed eventi aterotrombotici. L'entità dell'effetto sul rischio è comunque modesto a livello di popolazione ed i relativi studi sono gravati da *bias* e limitazioni. Oltre al costo dell'esame, la LpPLA2 resta al momento un marker di "seconda scelta" per la stima del rischio cardiovascolare<sup>129</sup>.

#### Le novità più importanti

- Nell'insieme i nuovi marker biochimici validati sembrano conferire un valore aggiunto nell'ambito della pratica specialistica ai fini di una più accurata valutazione del rischio cardiovascolare in particolari categorie di pazienti con livelli di rischio moderati, atipici o indeterminati (es. pazienti asintomatici senza i classici fattori di rischio maggiori ma affetti da una rara condizione metabolica, infiammatoria, endocrina o sociale associata ad aterosclerosi o a segni di progressione della patologia aterosclerotica).

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Tanto per i marker biochimici ampiamente validati quanto per quelli emergenti si ravvisa la necessità di ridefinire specifiche categorie di pazienti (con livelli di rischio cardiovascolare intermedi, indeterminati o atipici) che potrebbero trarre maggior vantaggio dal loro utilizzo, in particolare nelle forme di prevenzione primaria precoce.

### 3.6 Metodiche di imaging nella prevenzione delle malattie cardiovascolari

#### Messaggio chiave

- Le metodiche di imaging possono rivestire un ruolo considerevole nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti a rischio moderato.

Le conseguenze dell'aterosclerosi coronarica possono essere valutate obiettivamente in modo non invasivo mediante molte tecniche, come l'elettrocardiogramma (ECG) da sforzo al cicloergometro o al treadmill, l'ecocardiografia da stress o la scintigrafia radionuclidica. Sfortunatamente, in molti soggetti la morte improvvisa rappresenta la prima manifestazione di MCV. L'identificazione dei pazienti affetti da aterosclerosi ma che non presentano sintomatologia è fondamentale ai fini di un adeguato programma di prevenzione.

Ad ogni livello di esposizione ai fattori di rischio si assiste ad una variazione consistente del grado di aterosclerosi, imputabile verosimilmente alla suscettibilità genetica, alla combinazione di diversi fattori di rischio e all'interazione tra fattori genetici ed ambientali. La valutazione in fase preclinica può quindi essere utile per predire il rischio cardiovascolare con una maggiore accuratezza. I test non invasivi come l'ultrasonografia carotidea, la tomografia computerizzata a fascio di elettroni o multistrato, l'indice pressorio caviglia-braccio (ABI) e la risonanza magnetica (RM) hanno la potenzialità di determinare e monitorare direttamente o indirettamente il grado di aterosclerosi nei soggetti asintomatici, anche se resta da definirne il rapporto costo-efficacia.

**Raccomandazioni relative alle metodiche di imaging**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
La misurazione dello spessore intima-medio carotideo e/o lo screening con ultrasonografia carotidea per la caratterizzazione della placca aterosclerotica devono essere presi in considerazione per la valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici a rischio moderato.	Ila	B	Forte	130-132
La misurazione dell'indice pressorio caviglia-braccio deve essere presa in considerazione per la valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici a rischio moderato.	Ila	B	Forte	133-135
La determinazione del calcio coronarico mediante tomografia computerizzata deve essere presa in considerazione per la valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici a rischio moderato.	Ila	B	Debole	136-138
L'elettrocardiogramma da sforzo può essere preso in considerazione per la valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici a rischio moderato (compresi i soggetti sedentari che intendano iniziare un programma di attività fisica intensa), in particolare se si presta attenzione a marker non elettrocardiografici come la capacità di esercizio.	IIb	B	Forte	46,139, 140

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

**3.6.1 Identificazione precoce dei pazienti asintomatici affetti da malattia cardiovascolare mediante risonanza magnetica**

La RM è stata testata nella valutazione delle stenosi coronariche, ma la sua validità è ancora oggetto di discussione<sup>141,142</sup>. Allo stato attuale, la sensibilità, specificità e robustezza di tale metodica non sono sufficientemente elevate da poter essere impiegata come test di screening per le stenosi coronariche nei soggetti asintomatici.

Recentemente, la visualizzazione della parete arteriosa mediante RM ha consentito di identificare la presenza di rimodellamento positivo in soggetti asintomatici con aterosclerosi pre-clinica, aprendo così la strada ad un nuovo ambito di ricerca sulla prevenzione delle MCV<sup>143</sup>. *In vitro*, la RM permette di differenziare le diverse componenti della placca, come dimostrato dal riscontro autoptico di placche carotidee, aortiche e coronariche<sup>144</sup>. I rapidi progressi tecnologici hanno portato all'acquisizione tridimensionale di sequenze *black blood* (soppressione completa del segnale del sangue), che consentono di differenziare *in vivo* la parete arteriosa "normale" da quella danneggiata<sup>145</sup>. Sebbene la RM rappresenti al momento un promettente strumento di indagine, il suo impiego routinario è tuttora limitato e, pertanto, non rappresenta la metodica più

appropriata da utilizzare per identificare i pazienti ad alto rischio di MCV<sup>146</sup>.

**3.6.2 Calcio coronarico**

Le calcificazioni coronariche sono l'espressione dell'aterosclerosi delle arterie coronarie<sup>147</sup>. Di contro, è anche vero che non sempre le arterie aterosclerotiche presentano delle calcificazioni. L'estensione delle calcificazioni coronariche è correlata con l'entità del carico di placca<sup>147</sup>. Occorre sottolineare che la calcificazione coronarica non è indicativa della stabilità o instabilità di una placca aterosclerotica<sup>148</sup>. Nei pazienti con SCA è stata documentata una maggiore estensione delle calcificazioni coronariche rispetto ai gruppi di controllo senza CI nota<sup>149</sup> ed anche una prevalente componente infiammatoria<sup>150</sup>, che sta alla base del concetto di valutazione del carico totale di placca mediante quantificazione del calcio coronarico<sup>151</sup>.

Nella maggior parte degli studi scientifici sulla valutazione della presenza ed estensione delle placche aterosclerotiche calcifiche è stato utilizzato il "punteggio di Agatston"<sup>152</sup>.

Recentemente è stato suggerito di sostituire tale punteggio con parametri volumetrici, quali il volume di calcio totale (mm<sup>3</sup>), la massa di calcio (mg) o la densità di calcio (mg/mm<sup>3</sup>), ma ai fini clinici resta da chiarire se queste nuove variabili siano superiori al punteggio di Agatston<sup>153</sup>. Il valore del punteggio può essere incrementato ulteriormente qualora sia presa in considerazione anche la distribuzione per età e sesso all'interno dei percentili<sup>153</sup>.

Il riscontro di calcio coronarico non equivale a documentare la presenza di stenosi coronarica significativa, in quanto possiede una specificità solo del 50% nell'identificare una stenosi ≥50%. Gli equivoci che si sono generati negli ultimi anni intorno alla quantificazione del calcio coronarico e al suo utilizzo nel contesto della CI derivano da una confusione sulla sua definizione: se da un lato il riscontro di calcio coronarico denota la presenza di una patologia coronarica (aterosclerosi), dall'altro non implica necessariamente la presenza di "CI" definita come una stenosi ≥50%.

Viceversa, il calcio coronarico mostra un valore predittivo negativo estremamente elevato: un punteggio di Agatston pari a 0 ha un valore predittivo negativo quasi del 100% nell'escludere la presenza di un significativo restringimento del lume coronarico<sup>154</sup>. Tuttavia, il valore predittivo negativo del calcio coronarico è stato messo in discussione da alcuni recenti studi, nei quali sono state osservate stenosi significative anche in assenza di calcio coronarico, più frequentemente in pazienti giovani con angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) rispetto a quelli affetti da angina stabile<sup>155</sup>. In numerosi studi prospettici la quantità di calcio coronarico ha dimostrato di avere rilevanza prognostica<sup>156</sup>.

Il punteggio di Agatston è un marker di rischio indipendente per quanto riguarda l'estensione della CI<sup>157</sup> e l'impatto prognostico<sup>158</sup>. Nel Rotterdam Coronary Calcification Study, i valori che si attestavano nel range percentile superiore sono risultati indicativi di un rischio 12 volte maggiore per infarto miocardico – indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio – anche nei pazienti anziani<sup>159</sup>.

Sebbene oggi la valutazione del calcio coronarico mediante tomografia sia procedura ampiamente diffusa, questa è particolarmente adatta per i pazienti a rischio moderato<sup>137</sup>. L'esposizione a radiazioni ionizzanti con tecniche adeguatamente selezionate è pari a ~1 mSv. Recenti studi hanno anche dimo-

strato che l'angio-tomografia multistrato che abbina basse dosi di radiazioni è altamente efficace nella ri-stratificazione dei pazienti nelle categorie a basso o alto rischio<sup>160</sup>.

### 3.6.3 Ultrasonografia carotidea

Studi di popolazione hanno evidenziato una correlazione tra la gravità dell'aterosclerosi in un distretto arterioso e il coinvolgimento di altre arterie<sup>130</sup>. Pertanto, l'identificazione precoce di un'arteriopatia nei soggetti apparentemente sani si è focalizzata sul distretto arterioso periferico e carotideo. La valutazione del rischio mediante ultrasonografia carotidea è incentrata sulla misurazione dello spessore medio-intimale (IMT) e sull'identificazione delle placche ateromasiche e delle loro caratteristiche.

L'ispessimento medio-intimale è considerato non solo un indice precoce di aterosclerosi ma anche di ipertrofia/iperplasia delle cellule muscolari lisce, a cui possono contribuire fattori genetici, uno stato ipertensivo e la sclerosi correlata all'età<sup>132</sup>. Il rischio cardiovascolare aumenta progressivamente con l'aumentare dell'IMT, ma è stato definito un valore soglia di ispessimento >0.9 mm oltre il quale l'IMT è considerato patologico. I soggetti senza MCV nota che presentano un aumentato IMT sono a rischio più elevato di eventi coronarici ed ictus. Anche se il rischio relativo per eventi cardiovascolari è leggermente inferiore dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio, il rischio rimane comunque elevato a fronte di un aumentato IMT<sup>130</sup>.

Quando l'IMT viene utilizzato per predire gli eventi futuri di natura cerebrovascolare, il rischio aumenta in modo non lineare, vale a dire aumenta più rapidamente al decrescere dei valori di IMT<sup>130</sup>. Nell'arco di 4-7 anni di follow-up il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti senza MCV clinicamente nota in condizioni basali risulta anch'esso correlato all'IMT in maniera non lineare<sup>131</sup>.

La placca carotidea viene definita come una protrusione focale all'interno del lume del vaso di almeno 0.5 mm (o >50%) rispetto all'IMT circostante o come un ispessimento medio-intimale  $\geq 1.5$  mm. Le placche si caratterizzano per numero, dimensioni, irregolarità ed ecodensità (ecolucidi vs calcifiche) e sono correlate sia alla patologia ostruttiva coronarica sia al rischio di eventi cerebrovascolari. La presenza di placche ecolucidi è associata ad un rischio più elevato di eventi cerebrovascolari rispetto alle placche calcifiche.

Le caratteristiche della placca carotidea valutate mediante ultrasonografia si sono dimostrate fattore predittivo di futuri eventi ischemici cerebrali<sup>131</sup>. I pazienti con placche stenotiche ecolucidi sono risultati a rischio più elevato di eventi cerebrovascolari rispetto ai pazienti con altri tipi di placca. L'ultrasonografia carotidea consente di valutare in maniera non invasiva l'aterosclerosi preclinica. L'entità dell'ispessimento medio-intimale carotideo rappresenta un fattore predittivo indipendente di eventi cerebrovascolari, in misura maggiore nelle donne rispetto agli uomini. Ne consegue che l'ultrasonografia carotidea è in grado di fornire informazioni aggiuntive ad integrazione della valutazione dei classici fattori di rischio, che possono essere utili per stabilire l'opportunità di instaurare una terapia medica per la prevenzione primaria.

La rigidità arteriosa ha dimostrato di avere un valore aggiunto nella stratificazione dei pazienti. Un aumento della rigidità arteriosa è generalmente correlato al danno della parete arteriosa, come dimostrato in popolazioni di pazienti ipertesi<sup>161,162</sup>.

### 3.6.4 Indice caviglia-braccio

L'ABI è un test semplice e riproducibile per identificare i pazienti asintomatici affetti da aterosclerosi. Un ABI <0.9 è indicativo di una stenosi  $\geq 50\%$  tra l'aorta e le arterie distali degli arti inferiori. In virtù della sua discreta sensibilità (79%) e specificità, un ABI <0.90 costituisce un marker attendibile di PAD<sup>133</sup>. Un valore di ABI suggestivo di PAD significativa fornisce un valore aggiunto per l'anamnesi, dato che un ABI <0.9 esclude la presenza di tipica claudicatio nel 50-89% dei pazienti<sup>134</sup>. Nei soggetti asintomatici di età >55 anni, un ABI <0.9 può essere riscontrato nel 12-27% dei casi. Persino in una popolazione di soggetti anziani (71-93 anni) un basso valore di ABI si associa ad aumentato rischio di CI.

L'ABI consente inoltre di predire il rischio di sviluppare angina, infarto miocardico, scompenso cardiaco congestizio, necessità di BPAC, ictus o necessità di chirurgia carotidea<sup>135</sup>, ed è inversamente correlato al rischio cardiovascolare<sup>163</sup>.

### 3.6.5 Oftalmoscopia

È stato dimostrato che l'estensione dell'aterosclerosi a livello delle arterie retiniche è correlata con l'entità delle lesioni aterosclerotiche e con i livelli sierici di colesterolo, trigliceridi e apoB<sup>164</sup>. Tuttavia, il ruolo dell'oftalmoscopia nella valutazione del rischio cardiovascolare non è ancora ben definito.

#### Le novità più importanti

- Lo screening ultrasonografico è un'opzione ragionevole nella valutazione del rischio cardiovascolare in soggetti asintomatici a rischio moderato.
- La determinazione dell'estensione delle calcificazioni coronariche può essere un'opzione ragionevole nella valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici a rischio moderato.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Il ruolo della tomografia computerizzata quale strumento di screening nei pazienti asintomatici necessita di ulteriori studi.
- Non esistono a tutt'oggi studi prospettici che abbiano documentato il valore della tomografia coronarica (livello di evidenza A).
- L'uso della RM per l'identificazione delle placche ateromasiche potrebbe essere di un certo interesse nella valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici, ma i risultati degli studi sono tuttora poco convincenti.

### 3.7 Altre patologie associate ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari

L'aterosclerosi è una malattia infiammatoria nella quale l'interazione tra meccanismi immunologici e fattori di rischio metabolici promuove la formazione, progressione ed attivazione di lesioni nell'albero coronarico<sup>170</sup>. Alcune patologie, i cui processi infettivi o infiammatori di natura non infettiva condizionano il quadro clinico, sono associate ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari. Il concetto ottimale di prevenzione non è stato ancora definito per queste patologie, così come non esistono studi che ne abbiano valutato la prognosi. In questi casi, sembra comunque opportuno procedere al trattamento di tutti i fattori di rischio, anche se non vi sono dati provenienti da studi randomizzati a supporto di tale indicazione.

**Raccomandazioni relative ad altre patologie associate ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Nei pazienti con insufficienza renale cronica i fattori di rischio devono essere trattati alla stregua di quanto previsto per i soggetti ad alto rischio.	I	C	Forte	165,166
I soggetti con apnea ostruttiva del sonno devono essere sottoposti a valutazione clinica, compresa la stratificazione e gestione del rischio.	Ila	A	Forte	167,168
Gli uomini con disfunzione erettile devono essere sottoposti a valutazione clinica, compresa la stratificazione e gestione del rischio.	Ila	B	Forte	169

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.<sup>b</sup>livello di evidenza.<sup>c</sup>referenze bibliografiche.**3.7.1 Stato influenzale**

Le epidemie influenzali sono associate ad un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari. La vaccinazione antinfluenzale quale strumento di prevenzione per tutti i soggetti della popolazione generale è risultata associata ad una riduzione altamente costo-efficace degli eventi clinici<sup>171</sup>. In tutti i pazienti con MCV accertata si raccomanda di effettuare ogni anno la vaccinazione antinfluenzale<sup>172</sup>.

**3.7.2 Insufficienza renale cronica**

I pazienti con IRC presentano spesso ipertensione, dislipidemia o diabete mellito, tutte patologie che costituiscono fattori di rischio maggiori per lo sviluppo e la progressione di disfunzione endoteliale ed aterosclerosi e che contribuiscono anche alla progressione dell'insufficienza renale – ancora oggi questa categoria di pazienti tende a ricevere trattamenti meno intensivi rispetto ai pazienti con normale funzionalità renale<sup>165</sup>. Nell'IRC, i mediatori di infiammazione ed i promotori della calcificazione risultano aumentati mentre gli inibitori della calcificazione risultano ridotti, favorendo così la comparsa di calcificazioni vascolari e danno vascolare<sup>136</sup>. La presenza di microalbuminuria è associata ad un rischio cardiovascolare 2-4 volte più elevato. Ridotti valori di GFR sono indicativi di aumentato rischio per MCV e mortalità per tutte le cause. In un ampio studio di coorte, l'anemia, un ridotto GFR e la microalbuminuria sono risultati associati in modo indipendente a MCV e, se presenti simultaneamente, determinavano più frequentemente la comparsa di MCV ed un peggioramento della sopravvivenza<sup>173</sup>.

Il rischio cardiovascolare è correlato all'entità di riduzione del GFR: i pazienti con disfunzione renale moderata (stadio 3, GFR 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) mostrano un rischio cardiovascolare 2-4 volte maggiore rispetto ai pazienti senza IRC. Il rischio di MCV diventa 4-10 volte più elevato nell'IRC in stadio 4 (GFR 15-29 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) e 10-50 volte più elevato nell'IRC in stadio 5 (insufficienza renale terminale) (GFR <15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o dialisi)<sup>136</sup>.

La terapia ipolipemizzante sembra avere effetti favorevoli in un'ampia gamma di pazienti con IRC avanzata senza storia pregressa di infarto miocardico o rivascolarizzazione coronari-

ca: una diminuzione di 0.85 mmol/l (33 mg/dl) del colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) mediante terapia d'associazione con simvastatina 20 mg/die ed ezetimibe 10 mg/die è risultata determinare una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico non fatale, morte, ictus non emorragico e necessità di rivascolarizzazione arteriosa)<sup>174</sup>.

**3.7.3 Apnea ostruttiva del sonno**

L'apnea ostruttiva del sonno è caratterizzata dal ripetuto collasso, parziale o completo, delle vie aeree superiori durante il sonno e colpisce il 9% delle donne adulte e il 24% degli uomini adulti<sup>175</sup>.

Si ritiene che l'iperattivazione simpatica, i picchi ipertensivi e lo stress ossidativo provocati dal dolore e dagli episodi di ipossiemia in associazione ad alti livelli di mediatori dell'infiammazione possano favorire la comparsa di disfunzione endoteliale ed aterosclerosi<sup>176</sup>. La presenza di apnea ostruttiva del sonno è risultata associata ad un aumento del 70% del rischio relativo di morbosità e mortalità cardiovascolare<sup>177</sup>. Negli uomini di età compresa tra 40 e 70 anni il rischio è correlato con l'indice di apnea-ipopnea<sup>167</sup>. Lo screening e il trattamento delle apnee ostruttive del sonno nei pazienti con coronaropatia cronica<sup>178</sup> e ipertensione possono verosimilmente determinare una riduzione degli eventi coronarici e della mortalità cardiovascolare<sup>168</sup>.

**3.7.4 Disfunzione erettile**

La disfunzione erettile, definita come l'incapacità di raggiungere e mantenere un'erezione idonea a condurre un rapporto sessuale soddisfacente, colpisce in misura variabile il 52% degli adulti maschi di età compresa tra 40 e 70 anni. Può essere causata da alterazioni psicologiche, neurologiche, ormonali, vascolari o cavernose, nonché da una combinazione di tali fattori<sup>179-181</sup>. La prevalenza di disfunzione erettile è elevata fra i soggetti con multipli fattori di rischio cardiovascolare e nei pazienti con MCV. La disfunzione erettile è un marker di MCV ed un fattore predittivo di eventi futuri nei soggetti di età media ed avanzata, in misura comunque non superiore al punteggio di Framingham<sup>182-184</sup>. Le modifiche dello stile di vita così come il trattamento farmacologico dei fattori di rischio si sono dimostrati efficaci nel migliorare la funzione sessuale negli uomini affetti da disfunzione erettile<sup>169</sup>.

**3.7.5 Malattie autoimmuni****3.7.5.1 Psoriasi**

La psoriasi sembra essere un fattore di rischio indipendente per infarto miocardico. La sua fisiopatologia è caratterizzata da iperespressione antigenica, attivazione delle cellule T e proliferazione di citochine prodotte dai linfociti *T-helper* di tipo 1, con conseguente formazione di spesse placche rosse squamose e, in alcuni casi, comparsa di artrite. La psoriasi è anche associata ad alcuni marker di infiammazione sistemica, come l'elevazione della PCR. Il rischio di infarto miocardico è maggiore nei pazienti giovani affetti da psoriasi severa e si riduce leggermente con l'avanzare dell'età, ma rimane comunque elevato anche dopo aggiustamento per i classici fattori di rischio cardiovascolare. Le forme severe della malattia sono associate ad un rischio più elevato di infarto miocardico rispetto alle forme lievi, corroborando l'ipotesi che l'alterata risposta del sistema immunitario che caratterizza la psoriasi è correlata ad un rischio più elevato di infarto miocardico e mortalità cardiovascolare<sup>185,186</sup>.

### 3.7.5.2 Artrite reumatoide

I pazienti affetti da artrite reumatoide hanno una probabilità doppia di sviluppare un infarto miocardico rispetto alla popolazione generale. Tale patologia è associata a tassi di mortalità più elevati nel postinfarto, che tuttavia rendono ragione solo parzialmente della ridotta aspettativa di vita (di 5-10 anni inferiore a quella dei soggetti non affetti). Il rischio cardiovascolare risulta aumentato già nella primissima fase della malattia e l'eccesso di rischio, in aggiunta ai classici parametri di rischio, è probabilmente correlato al processo infiammatorio sistemico e ad uno stato protrombotico.

La correzione dei classici fattori di rischio mediante modificazioni dello stile di vita, inclusi l'adozione di un'alimentazione sana, la cessazione del fumo e l'incremento dell'attività fisica quotidiana, unitamente alla prescrizione di un'appropriata terapia farmacologica possono rivelarsi particolarmente importanti ai fini della riduzione del rischio nei pazienti con psoriasi o artrite reumatoide.

Alcuni studi osservazionali non randomizzati hanno riportato una riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari e della mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti sia da artrite reumatoide che da psoriasi trattati con methotrexate ad un dosaggio compreso tra 10 e 20 mg/settimana<sup>187,188</sup>.

### 3.7.5.3 Lupus eritematoso

Il lupus eritematoso sistemico è associato a disfunzione endoteliale e ad aumentato rischio di CI, che tuttavia non è interamente imputabile ai classici fattori di rischio per CI.

L'infiammazione sistemica cronica alla base del lupus eritematoso sistemico determina disfunzione del microcircolo coronarico con alterazioni del flusso miocardico assoluto e della riserva coronarica. La disfunzione del microcircolo coronarico è un marker precoce di aterosclerosi accelerata e può contribuire all'aumentata morbosità e mortalità cardiovascolare in questa categoria di pazienti<sup>189</sup>.

### 3.7.6 Periodontite

La periodontite è associata a disfunzione endoteliale, aterosclerosi ed aumentato rischio di infarto miocardico ed ictus. Tuttavia, è probabile che alcuni fattori confondenti, quali una condizione socio-economica bassa e l'abitudine al fumo, giochino un ruolo significativo. La periodontite può essere considerata un indicatore di rischio per uno stato di salute cardiovascolare genericamente non ottimale e deve essere sottoposta trattamento, così come è indicata la correzione dei sottostanti fattori di rischio cardiovascolare<sup>190</sup>.

### 3.7.7 Vasculopatia da radiazioni

Nei pazienti trattati per linfoma o tumore della mammella, della testa o del collo l'incidenza di CI ed ictus risulta aumentata anche a distanza di anni dall'esposizione alle radiazioni<sup>191,192</sup>.

Sulla base di quanto riportato negli studi descrittivi, le lesioni mostrano le caratteristiche tipiche dell'aterosclerosi, come accumulo di materiale lipidico, fenomeni infiammatori e processi trombotici<sup>193</sup>. I pazienti sottoposti a radiazioni devono impegnarsi con continuità ad ottimizzare il proprio profilo di rischio. L'utilizzo delle statine può essere un'opzione ragionevole.

### 3.7.8 Vasculopatia da trapianto

La vasculopatia coronarica del cuore trapiantato rappresenta la principale causa di morbosità e mortalità tardiva nei pazienti cardiotrapiantati. Sebbene derivi da un processo multifattoria-

le complesso al quale contribuiscono diversi meccanismi immunologici e patogenetici, l'approccio alla vasculopatia da trapianto consiste nella modificazione dei classici fattori di rischio sottostanti e nell'ottimizzazione della terapia immunosoppressiva. I fattori di rischio non immunologici più importanti comprendono l'iperlipidemia, l'ipertensione, il diabete e l'iperomocisteinemia. La somministrazione di statine induce un miglioramento della disfunzione endoteliale, rallenta lo sviluppo della vasculopatia da trapianto ed influisce favorevolmente sulla sopravvivenza<sup>194</sup>.

#### Le novità più importanti

- Il trattamento della periodontite determina un miglioramento della disfunzione endoteliale, che rappresenta uno dei segni più precoci di aterosclerosi.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Non esistono studi randomizzati, fatta eccezione per quelli condotti in pazienti con vasculopatia da trapianto.

## 4. COME PUÒ ESSERE APPLICATA LA PREVENZIONE DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI?

### 4.1 Principi alla base delle modifiche comportamentali

#### Messaggio chiave

- I metodi cognitivo-comportamentali sono efficaci nel sostenere l'adozione di uno stile di vita sano.

Raccomandazioni per le modifiche comportamentali				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Le strategie cognitivo-comportamentali convalidate (es. il colloquio motivazionale) sono raccomandate per facilitare le modifiche dello stile di vita.	I	A	Forte	195,196
Se necessario e fattibile, devono essere coinvolti i professionisti sanitari specializzati (es. infermieri, dietologi, psicologi, ecc.).	Ila	A	Forte	185,197, 198
Nei soggetti ad altissimo rischio cardiovascolare è raccomandata la prescrizione di interventi multimodali, che includano informazioni su stili di vita sani e risorse mediche, allenamento fisico e gestione dello stress, nonché il counseling sui fattori di rischio psicosociali.	I	A	Forte	195,197, 199,200

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

#### 4.1.1 Introduzione: perché è così difficile modificare il proprio stile di vita?

Uno "stile di vita" si basa generalmente su modelli di comportamento consolidati nel tempo, che vengono interiorizzati a partire dall'infanzia e dall'adolescenza attraverso l'interazione di fattori genetici e ambientali e che sono mantenuti o persino incoraggiati dal contesto sociale in età adulta. Di conseguenza, si

possono osservare delle notevoli differenze nei comportamenti salutari sia tra un individuo e l'altro che tra gruppi sociali. Inoltre, questi fattori incidono negativamente sulla capacità di adottare uno stile di vita sano, al pari di eventuali consigli confusi e complicati forniti dagli operatori sanitari. Una maggiore consapevolezza di tali fattori facilita l'empatia e il counseling (consigli semplici ed espliciti), favorendo così le modifiche comportamentali.

#### 4.1.2 Comunicazione efficace e strategie cognitivo-comportamentali quali strumenti per modificare lo stile di vita

Un rapporto amichevole e positivo costituisce un valido strumento per accrescere la capacità di un individuo di fronteggiare la malattia come anche di aumentare la sua aderenza alle modifiche dello stile di vita e alla terapia. Il supporto sociale fornito dagli operatori sanitari può avere un ruolo rilevante nell'aiutare i pazienti a mantenere abitudini salutari e ad osservare i consigli del medico. In particolare, è molto importante approfondire quali siano le loro esperienze, i pensieri e le preoccupazioni, le conoscenze e le loro situazioni di vita quotidiana. Allo scopo di incentivare le motivazioni ed indurre il paziente ad impegnarsi è fondamentale un'attività di counseling personalizzata. Le decisioni del medico devono quanto più possibile venire condivise con il paziente (interessando anche il partner ed familiari) in maniera tale da garantire il coinvolgimento fattivo tanto del paziente quanto dei suoi familiari nell'aderenza alle modifiche dello stile di vita e alla terapia. L'applicazione dei principi di comunicazione riportati nella Tabella 7 potrà facilitare il trattamento e la prevenzione delle MCV.

Inoltre, gli operatori sanitari possono avvalersi di strategie cognitivo-comportamentali per valutare i pensieri, gli atteggiamenti e le convinzioni di ciascun paziente relativamente alla propria capacità di riuscire a modificare il comportamento, e per valutare il contesto ambientale nell'ambito del quale il paziente si dovrà impegnare ad adottare e, successivamente, mantenere le modifiche dello stile di vita. Gli interventi comportamentali come il "colloquio motivazionale"<sup>201</sup> determinano un aumento della motivazione e dell'auto-efficacia. Nel caso di una precedente esperienza negativa e infruttuosa nel tentativo di modificare un determinato comportamento, spesso si assiste ad una

**Tabella 7.** Principi di una comunicazione efficace per facilitare le modifiche del comportamento.

- Trascorrere abbastanza tempo con l'assistito in maniera da instaurare un rapporto terapeutico – anche solo pochi minuti in più possono fare la differenza.
- Riconoscere il punto di vista dell'assistito nei confronti della sua malattia e dei fattori che vi hanno contribuito.
- Incoraggiare l'esternazione dei suoi timori, ansie o preoccupazioni e delle proprie motivazioni alla base del cambiamento comportamentale e le probabilità di successo.
- Parlare all'assistito in modo comprensibile ed incoraggiare gli sforzi volti al miglioramento dello stile di vita.
- Accertarsi con delle domande che l'assistito abbia compreso le raccomandazioni e abbia la possibilità di seguirle.
- Prendere atto della difficoltà di cambiare abitudini e che una modifica graduale e sostenibile è spesso più duratura rispetto ad un cambiamento repentino.
- Rendersi conto che in alcuni casi occorre un'attività di sostegno prolungata e che molti pazienti devono essere costantemente incoraggiati ad adottare e mantenere le modifiche dello stile di vita.
- Accertarsi che le informazioni fornite dai tutti i professionisti sanitari coinvolti siano univoche.

diminuzione del livello di autoefficacia, che sfocia frequentemente in un altro insuccesso. Un passo fondamentale verso il ritorno alla positività consiste nel definire obiettivi realistici che, unitamente all'automonitoraggio del comportamento da modificare, costituiscono il mezzo migliore per raggiungere il risultato desiderato<sup>202</sup>. Questo a sua volta determinerà un aumento dell'autoefficacia che consentirà di definire nuovi obiettivi. Riuscire a fare piccoli e costanti passi avanti rappresenta uno dei punti chiave nella modifica del comportamento a lungo termine<sup>202</sup>. Il modo con cui vengono fornite le informazioni pertinenti deve tenere conto delle convinzioni e della sensibilità di ciascun paziente ed essendo questa una specifica competenza clinica, è importante che i professionisti sanitari abbiano ricevuto una formazione sulle tecniche di comunicazione.

Nella Tabella 8 sono riportati i "dieci punti strategici" in grado di migliorare concretamente il counseling comportamentale.

**Tabella 8.** "Dieci punti strategici" per migliorare il counseling comportamentale.

1. Instaurare un'alleanza terapeutica.
2. Fornire raccomandazioni a tutti i soggetti a rischio o con malattia cardiovascolare clinicamente manifesta.
3. Aiutare a comprendere il rapporto esistente tra comportamento e salute.
4. Aiutare ad analizzare le proprie resistenze alle modifiche del comportamento.
5. Ottenere l'impegno da parte dell'assistito a modificare il suo comportamento.
6. Coinvolgere l'assistito nell'identificazione e selezione dei fattori di rischio da modificare.
7. Adottare strategie combinate che prevedano un rafforzamento della capacità dell'assistito di cambiare.
8. Definire un programma per modificare lo stile di vita.
9. Coinvolgere altro personale sanitario quando possibile.
10. Monitorare i progressi mediante contatti di follow-up.

#### 4.1.3 Interventi comportamentali e multimodali

L'integrazione delle conoscenze e delle competenze specifiche dei clinici (medici, infermieri, psicologi, nutrizionisti ed esperti in riabilitazione cardiovascolare e medicina dello sport) con interventi comportamentali e multimodali può contribuire ad ottimizzare le azioni di prevenzione<sup>35,202,204,205</sup>.

L'approccio multimodale è raccomandato in particolar modo per quei soggetti ad altissimo rischio o con MCV clinicamente manifesta. Questa tipologia di interventi si propone di favorire uno stile di vita sano attraverso una serie di modifiche comportamentali inerenti ad alimentazione, attività fisica, tecniche di rilassamento, controllo del peso corporeo e programmi di cessazione del fumo per fumatori persistenti<sup>204</sup>. Inoltre, tali interventi accrescono la capacità di affrontare la malattia e determinano una maggiore aderenza alla terapia, un maggiore impegno nell'adottare modifiche comportamentali e contribuiscono alla riduzione degli esiti cardiovascolari<sup>195,197,198</sup>. I fattori di rischio psicosociali (stress, isolamento sociale ed emozioni negative) che possono ostacolare l'adozione delle modifiche del comportamento devono essere discussi in specifiche sessioni di counseling individuale o di gruppo<sup>195,204</sup>.

Alcune evidenze indicano la possibilità che interventi più estesi e prolungati possano tradursi in migliori risultati a lungo termine in relazione sia al cambiamento comportamentale sia ai sintomi somatici<sup>195,202</sup>. I soggetti di condizione socio-econo-

mica bassa, di età avanzata o di sesso femminile necessiteranno verosimilmente di programmi personalizzati che rispondano alle loro specifiche esigenze di informazione e di sostegno al loro stato emotivo.

**Le novità più importanti**

- Le evidenze disponibili confermano che le strategie cognitivo-comportamentali costituiscono una componente fondamentale degli interventi mirati a modificare gli stili di vita.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Non esistono dati sufficienti per stabilire quali interventi siano maggiormente efficaci in particolari categorie di soggetti (es. giovani vs anziani, maschi vs femmine, di condizione socio-economica alta vs bassa).

**4.2 Abitudine al fumo**

**Messaggi chiave**

- La cessazione del fumo rappresenta la pietra miliare per il miglioramento della salute cardiovascolare.
- Le iniziative di sanità pubblica, compreso il divieto di fumare, sono fondamentali affinché l'abitudine al fumo venga percepita dal cittadino come un importante fattore di rischio per la salute.

Raccomandazioni relative al fumo				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Il fumo è un forte fattore di rischio indipendente per MCV e deve essere evitato.	I	B	Forte	207,208
L'esposizione al fumo passivo aumenta il rischio di MCV e deve essere evitata.	I	B	Forte	209,210
I giovani devono essere incoraggiati a non fumare.	I	C	Forte	211
Ai fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare e deve essere fornita assistenza.	I	A	Forte	212,213

MCV, malattia cardiovascolare.  
<sup>a</sup>classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup>livello di evidenza.  
<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

**4.2.1 Introduzione**

È ampiamente riconosciuto che il fumo rappresenta la causa di una miriade di patologie ed è responsabile del 50% di tutti i decessi evitabili nei fumatori, di cui la metà sono di natura cardiovascolare. È inoltre associato ad un aumento del rischio per qualsiasi tipo di MCV-CI, per ictus ischemico, PAD e aneurisma dell'aorta addominale. Secondo le stime effettuate con il sistema SCORE, il rischio di eventi cardiovascolari fatali a 10 anni è quasi doppio nei fumatori. Tuttavia, mentre il rischio relativo di infarto miocardico nei fumatori con più di 60 anni risulta raddoppiato rispetto ai non fumatori, nei fumatori al di sotto dei 50 anni è 5 volte superiore<sup>214,215</sup>.

In Europa la percentuale dei fumatori sta gradualmente diminuendo, ma l'abitudine al fumo resta ancora fortemente radicata fra i soggetti con un basso livello di istruzione e, negli ul-

timi anni, in molti paesi europei si sono osservate grandi differenze nei tassi di cessazione del fumo in relazione alla scolarità<sup>214,216,217</sup>. Nell'EUROASPIRE III, il 30% dei partecipanti erano fumatori al momento del primo evento coronarico, mentre tale percentuale si è dimezzata dopo un periodo mediano di 1.5 anni. Da questa indagine è emerso anche un sottoutilizzo dei trattamenti basati sull'evidenza per la cessazione del fumo<sup>33</sup>.

La percentuale di fumatori negli uomini, storicamente più elevata, si è in questi anni progressivamente ridotta, mentre è cresciuta tra le donne fino a raggiungere livelli paragonabili se non superiori in molte zone. Il rischio associato al fumo è proporzionalmente più elevato nelle donne che negli uomini<sup>215,218</sup>, probabilmente per effetto del differente metabolismo della nicotina dato che le donne metabolizzano la nicotina più rapidamente degli uomini, specie se assumono contraccettivi orali<sup>219</sup>, con possibili ripercussioni sui meccanismi di compensazione.

**4.2.2 Dose e tipo**

Il rischio associato al fumo è principalmente legato alla quantità giornaliera di tabacco fumato, con una chiara relazione dose-risposta, senza che vi sia un limite inferiore al di sotto del quale non si verificano effetti deleteri<sup>220</sup>. Anche la durata è importante e, per quanto il fumo di sigarette sia quello maggiormente diffuso, di fatto tutti i tipi di tabacco sono nocivi, comprese le sigarette a basso contenuto di catrame ("mild" o "light"), le sigarette con filtro, i sigari e la pipa<sup>211</sup>. Il fumo è deleterio a prescindere da come viene fumato il tabacco, ivi comprese le pipe ad acqua<sup>221,222</sup>. Il fumo di tabacco è particolarmente dannoso se viene aspirato, ma anche i fumatori che sostengono di non aspirare (es. i fumatori di pipa) sono comunque ad aumentato rischio di MCV<sup>211,220</sup>. Anche il tabacco senza fumo è associato ad un lieve, ma statisticamente significativo, aumento del rischio di infarto miocardico ed ictus<sup>223</sup>.

**4.2.3 Fumo passivo**

Un numero sempre crescente di evidenze dimostra che il fumo passivo aumenta il rischio di CI, con un rischio relativo più alto di quanto ci si potrebbe aspettare<sup>209,224,225</sup>. È stato stimato che un non fumatore che vive con un partner fumatore ha un rischio più alto del 30% di MCV<sup>224</sup> e l'esposizione al fumo passivo nel posto di lavoro è associato ad un analogo incremento del rischio<sup>226</sup>. In ragione dell'elevata incidenza di CI e della frequente esposizione al fumo di tabacco ambientale, ci si aspetta che un reale beneficio per la salute possa derivare da una riduzione dell'esposizione al fumo di tabacco ambientale. A tal riguardo, la recente introduzione del divieto di fumare nei luoghi pubblici in diversi paesi ha portato ad una riduzione significativa dell'incidenza di infarto miocardico<sup>210</sup>. Pertanto, è necessario ridurre al minimo l'esposizione al fumo di tabacco ambientale sia nei soggetti asintomatici che in quelli affetti da CI.

**4.2.4 Meccanismi mediante i quali il fumo di tabacco determina un aumento del rischio**

È ormai accertato che l'abitudine al fumo costituisce un fattore predisponente allo sviluppo dell'aterosclerosi e dei conseguenti fenomeni trombotici, anche se restano da definire chiaramente i meccanismi esatti mediante i quali il fumo determina un aumento del rischio di malattia aterosclerotica. Tali meccanismi sono stati documentati in studi osservazionali di coorte, in indagini sperimentali e in studi di laboratorio nell'uomo e nell'animale<sup>225,227-229</sup>, dai quali emerge come il fumo abbia delle ripercussioni sulla funzione endoteliale<sup>230,231</sup>, sui processi

ossidativi<sup>232</sup>, sulla funzione piastrinica<sup>233</sup>, sulla fibrinolisi, sull'infiammazione<sup>234-238</sup>, sulle alterazioni del metabolismo lipidico e sui disturbi vasomotori. Le specie reattive dell'ossigeno – i radicali liberi – presenti nel fumo aspirato provocano l'ossidazione delle LDL plasmatiche; le LDL ossidate a loro volta innescano il processo infiammatorio nell'intima delle arterie attraverso la stimolazione dell'adesione dei monociti alla parete vasale, con susseguente aggravamento dell'aterosclerosi<sup>232,239-242</sup>. Negli studi sperimentali, alcuni di questi effetti si sono dimostrati in breve tempo parzialmente o totalmente reversibili<sup>243,244</sup>. Una risposta bifasica del rischio cardiovascolare alla cessazione del fumo è quindi compatibile con il duplice effetto del fumo – effetti acuti e reversibili sull'emostasi e sulla stabilità della placca e un effetto più prolungato sulla formazione della placca. Dato che non si ritiene che le lesioni aterosclerotiche possano essere completamente reversibili, ne deriva che non ci si può aspettare che i fumatori possano raggiungere lo stesso livello di rischio dei non fumatori per quanto riguarda le MCV. Evidenze più recenti indicano che l'esposizione alla nicotina per mezzo del fumo di sigaretta abbia degli effetti sul processo aterosclerotico solo di minore entità e che le terapie di sostituzione della nicotina non esercitano effetti avversi sugli esiti dei pazienti affetti da malattia cardiaca<sup>246,247</sup>.

#### 4.2.5 Cessazione del fumo

I vantaggi della cessazione del fumo sono stati ampiamente documentati<sup>1,37,248</sup>; alcuni sono quasi immediati, altri richiedono più tempo. Studi su soggetti senza MCV accertata hanno evidenziato negli ex fumatori un rischio intermedio tra quello dei fumatori e quello dei non fumatori<sup>248</sup>. Smettere di fumare successivamente ad un infarto miocardico è potenzialmente la più efficace di tutte le misure di prevenzione: una revisione sistematica e una metanalisi di 20 studi di coorte sulla cessazione del fumo in pazienti postinfartuati hanno dimostrato un beneficio in termini di mortalità nei pazienti che avevano smesso di fumare rispetto ai fumatori [RR 0.64; intervallo di confidenza (IC) 95% 0.58-0.71]<sup>249</sup>. I benefici sulla sopravvivenza non sono stati differenti in relazione al sesso, alla durata del follow-up, al luogo dello studio e agli intervalli di tempo. Il rischio si riduce rapidamente dopo la cessazione, con una diminuzione significativa della morbosità entro i primi 6 mesi<sup>250</sup>. Gli effetti favorevoli derivanti dalla cessazione del fumo sono anche confermati dai risultati di alcuni studi randomizzati<sup>251,252</sup>. Ulteriori evidenze indicano che nell'arco di 10-15 anni il rischio di MCV si avvicina a quello di chi non ha mai fumato, anche se i valori non diventano comunque sovrapponibili<sup>248</sup>.

In linea generale non può essere raccomandata una diminuzione del numero di sigarette in alternativa allo smettere di fumare a causa del fumo compensativo per ovviare ai sintomi di astinenza nicotina, che comporta una riduzione degli effetti deleteri in misura di gran lunga inferiore di quanto ipotizzato. Non è stato dimostrato che una riduzione del fumo si accompagni ad una maggiore probabilità di cessazione futura, anche se alcuni sostengono che una riduzione assistita a base di nicotina possa essere utile nei fumatori che non riescono o non vogliono smettere di fumare<sup>11,253</sup>.

A tutti i fumatori deve essere raccomandato di smettere di fumare (Tabella 9). Non esistono limiti legati all'età per quanto riguarda i benefici derivanti dalla cessazione del fumo. I non fumatori ad alto rischio ed i pazienti con MCV accertata devono essere ragguagliati sugli effetti del fumo passivo e sulla necessità di evitarne l'esposizione. Gli interventi di sanità pubblica,

**Tabella 9.** Le "5 A" per una strategia di cessazione del fumo nella pratica di routine.

A-ASK	Identificare in modo sistematico i fumatori in ogni occasione.
A-ADVISE	Raccomandare con forza a tutti i fumatori di smettere.
A-ASSESS	Stabilire il livello di dipendenza del fumatore e quanto è pronto a smettere di fumare.
A-ASSIST	Concordare una strategia per la cessazione del fumo che includa la definizione di una data per smettere, il counseling comportamentale e il trattamento farmacologico.
A-ARRANGE	Predisporre un programma di follow-up.

come il divieto di fumare, la tassazione sulle sigarette e le campagne dei mass-media, sono efficaci nel prevenire l'abitudine al fumo e nel promuoverne la cessazione.

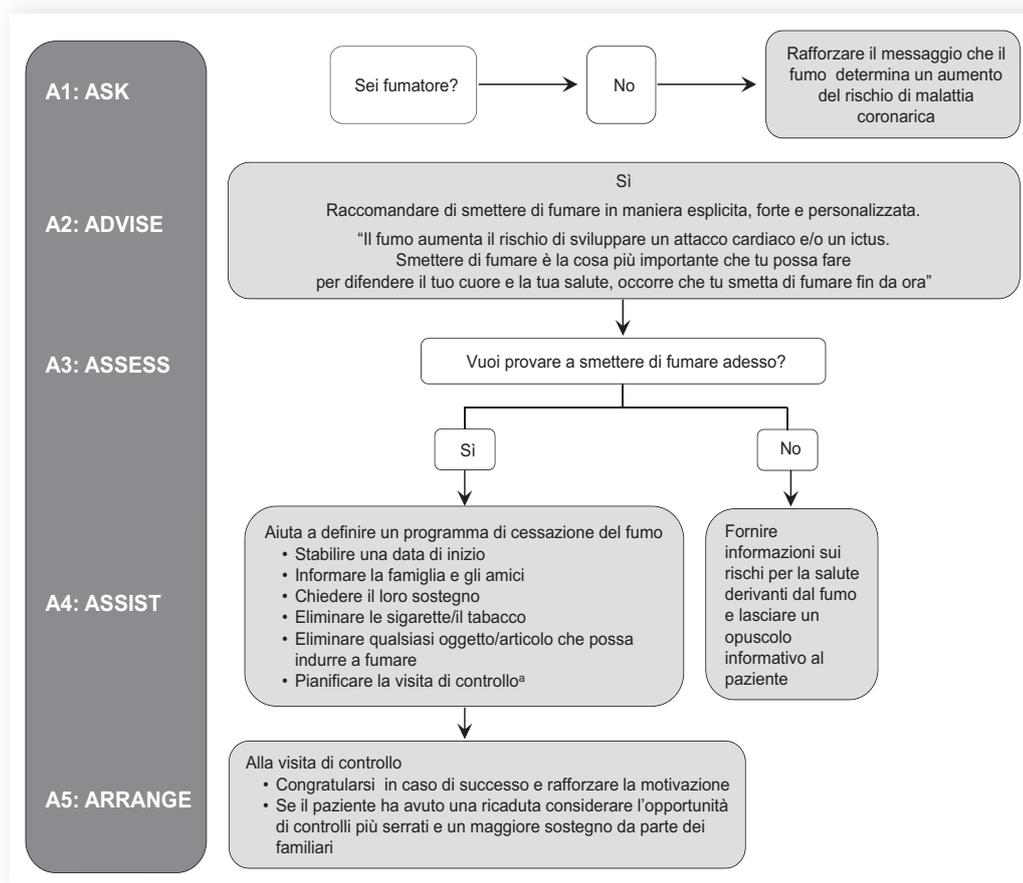
#### Programmi di cessazione del fumo

Smettere di fumare è un processo complesso e difficile, giacché questa abitudine comporta una forte dipendenza sia farmacologica che psicologica. Il fattore predittivo più importante per il successo della cessazione è rappresentato dalla motivazione, che può essere rinforzata dall'assistenza di professionisti del settore. Il consiglio risoluto ed esplicito del medico di smettere di fumare definitivamente ha un ruolo preminente nell'attivare il processo di cessazione del fumo ed aumentare le probabilità di successo (OR 1.66, IC 95% 1.42-1.94)<sup>225,254</sup>. Il consiglio diventa imperativo all'atto della diagnosi di MCV e in concomitanza di un trattamento invasivo quale un BPAC, un'angioplastica coronarica transluminale percutanea o un intervento di chirurgia vascolare. Accertarsi se il soggetto sia intenzionato a smettere, passare brevemente in rassegna i rischi cardiovascolari e per la salute in genere del fumo e concordare uno specifico programma che preveda controlli periodici rappresentano i primi passi decisivi di ogni iniziale breve raccomandazione per la cessazione del fumo nella pratica clinica (Figura 7).

I programmi di cessazione del fumo avviati durante il ricovero ospedaliero devono essere protratti per un lungo periodo dopo la dimissione al fine di incrementare le possibilità di successo<sup>255</sup>. Una storia di abitudine al fumo che comprenda il numero di sigarette fumate al giorno e il grado di dipendenza dalla nicotina (solitamente misurato con il test di Fagerström) consente di orientare il livello di supporto e il tipo di trattamento farmacologico necessari. I fumatori devono essere informati dell'aumento di peso atteso pari a mediamente 5 kg e del fatto che i benefici per la salute derivanti dalla cessazione sono di gran lunga superiori ai rischi correlati all'aumento di peso.

#### 4.2.6 Ausili farmacologici

Anche se molti fumatori riescono a smettere di fumare senza la necessità di ausili farmacologici, questi si sono dimostrati un valido supporto nell'influire positivamente sulle probabilità di successo dei programmi di cessazione. Di conseguenza, a rafforzamento dei consigli e dell'incoraggiamento, deve essere proposta la terapia sostitutiva della nicotina (NRT) e, in alcuni casi, la terapia con vareniclina o bupropione al fine di facilitare la cessazione del fumo. La NRT, la vareniclina e il bupropione devono di prassi essere prescritti nell'ambito di un trattamento mirato a dominare i sintomi da astinenza nei fumatori che si sono impegnati a smettere di fumare entro una certa data<sup>253</sup>.



**Figura 7.** Algoritmo modificato dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la cessazione dell'abitudine al fumo.

<sup>a</sup>in linea teorica, nell'arco del primo mese è raccomandata una seconda visita di controllo, da ripetersi una volta al mese per i 4 mesi successivi con rivalutazione ad 1 anno. Qualora non sia possibile, rafforzare le raccomandazioni ogni volta che il paziente si presenta per il monitoraggio della pressione arteriosa. Tratta con permesso dal programma OMS di gestione del rischio cardiovascolare.

La NRT, sotto forma di gomme da masticare, cerotti transdermici alla nicotina, spray nasali, preparazioni per inalazione e compresse sublinguali, viene ampiamente utilizzata per aiutare i fumatori a superare il periodo critico delle prime settimane o mesi dopo la cessazione<sup>225</sup>. Ogni forma disponibile di NRT risulta efficace: in una revisione sistematica, l'OR per la cessazione con NRT rispetto al controllo era pari a 1.58 (IC 95% 1.50-1.66)<sup>213</sup>. L'uso dei cerotti alla nicotina si è dimostrato efficace nei pazienti con CI, senza essere associato ad effetti avversi<sup>257</sup>. L'antidepressivo bupropione facilita la cessazione del fumo a lungo termine con un'efficacia analoga a quella della NRT. Una metanalisi di 36 studi che ha confrontato i tassi di cessazione a lungo termine in pazienti in terapia con bupropione vs pazienti del gruppo di controllo ha evidenziato un tasso relativo di successo dell'1.69 (IC 95% 1.53-1.85), mentre non è emerso un effetto incrementale del bupropione somministrato in associazione alla NRT<sup>258</sup>.

Il trattamento con vareniclina, un agonista parziale del recettore nicotinico, è risultato associato a tassi di cessazione a lungo termine di 2-3 volte superiori rispetto alla cessazione senza supporto farmacologico, un effetto che è stato documentato anche in pazienti affetti da MCV<sup>259,260</sup>. I dati derivati dai trial indicano che i benefici della vareniclina, rispetto alla NRT e al bupropione, sono di modesta entità<sup>258,261</sup>. La prescrizione di questo farmaco deve essere subordinata alla raccolta

dell'anamnesi psichiatrica e alla valutazione del rischio suicidario, in quanto gli effetti collaterali della vareniclina, seppur rari, sono associati a gravi eventi avversi come depressione, agitazione e pensieri suicidari. Una concomitante patologia o uno stato di disagio psichico possono suggerire di iniziare con il counseling posticipando l'uso di farmaci diversi dalla NRT. Una metanalisi basata sui dati di 14 RCT per un numero complessivo di 8216 pazienti ha documentato un lieve ma statisticamente significativo aumento del rischio di eventi cardiovascolari associato all'uso della vareniclina<sup>262</sup>. Sulla scorta di tali risultati, la European Medicines Agency ha dichiarato che il lieve aumento del rischio di eventi cardiovascolari osservato nei pazienti trattati con vareniclina è tale da non vanificare i benefici derivanti dall'uso di questo farmaco nell'agevolare la cessazione del fumo<sup>263</sup>. Anche la citisina, un agonista parziale del recettore nicotinico a basso costo disponibile in alcuni paesi europei, sembra esercitare effetti positivi sui tassi di cessazione, ma le attuali evidenze non consentono di trarre conclusioni definitive<sup>264</sup>.

L'antidepressivo nortriptilina e l'antipertensivo clonidina possono aiutare i fumatori a smettere<sup>258,265</sup>, ma per i loro effetti collaterali sono considerati trattamenti di seconda scelta. Tutte le terapie per la cessazione del fumo richiedono una somministrazione a breve termine, in quanto non sono disponibili dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine.

#### 4.2.7 Altri interventi per la cessazione dell'abitudine al fumo

Tanto gli interventi comportamenti individuali quanto quelli di gruppo sono efficaci nell'aiutare i fumatori a smettere<sup>225,266-268</sup>. Tuttavia, anche il supporto del partner e dei familiari svolge un ruolo importante. Risulta inoltre di grande aiuto indurre altri membri della famiglia a smettere di fumare insieme al paziente. Sia i medici che gli operatori sanitari devono essere di esempio e non devono quindi fumare. Non esistono comprovate evidenze che documentino un beneficio derivante da altre terapie, come agopuntura, agopressione, terapia laser, ipnosi o elettrostimolazione, in termini di aumentati tassi di cessazione<sup>269</sup>.

##### Le novità più importanti

- Le recenti evidenze sugli effetti negativi del fumo passivo sulla salute corroborano le raccomandazioni relative al fumo passivo.

##### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Vi è la necessità di ausili più vantaggiosi, sicuri e costo-efficienti per la cessazione dell'abitudine al fumo.

### 4.3 Alimentazione

#### Messaggi chiave

- Una sana alimentazione ha le seguenti caratteristiche:

- Acidi grassi saturi: meno del 10% dell'apporto energetico totale, tramite sostituzione con acidi grassi polinsaturi.
- Acidi grassi trans-insaturi: il meno possibile, preferibilmente non da alimenti trattati e per meno dell'1% dell'apporto energetico totale da fonti naturali.
- Meno di 5 g di sale al giorno.
- 30-45 g di fibre al giorno, da prodotti integrali, frutta e verdura.
- 200 g di frutta al giorno (2-3 porzioni).
- 200 g di verdura al giorno (2-3 porzioni).
- Pesce almeno due volte alla settimana, una delle quali costituita da pesce grasso.
- Consumo di bevande alcoliche: da limitare a due bicchieri al giorno (20 g/die di alcool) per gli uomini e un bicchiere al giorno (10 g/die di alcool) per le donne.

- L'apporto calorico deve essere limitato alla quantità di energia necessaria per mantenere (o conseguire) un peso corporeo ideale, pari ad un IMC <25 kg/m<sup>2</sup>.
- In linea di massima, se vengono osservate le indicazioni per una sana alimentazione non si rendono necessarie integrazioni dietetiche.

Raccomandazione relativa all'alimentazione				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
È raccomandata una sana alimentazione, in quanto costituisce la pietra miliare per la prevenzione delle MCV.	I	B	Forte	270-276

MCV, malattia cardiovascolare.  
<sup>a</sup>classe della raccomandazione.  
<sup>b</sup>livello di evidenza.  
<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

#### 4.3.1 Introduzione

È noto che le abitudini alimentari influenzano il rischio cardiovascolare, sia incidendo su alcuni fattori di rischio come la colesterolemia, la pressione arteriosa, il peso corporeo e il diabete, sia attraverso un effetto indipendente di tali fattori di rischio. Una sana alimentazione si accompagna anche ad una riduzione del rischio di altre patologie croniche, ad esempio i tumori. La maggior parte delle evidenze disponibili sul rapporto tra alimentazione e MCV derivano da studi osservazionali. Sebbene l'impatto dell'alimentazione possa essere valutato a diversi livelli, la maniera più accurata consiste nel fare riferimento a specifici nutrienti o, in alternativa, possono essere presi in esame i differenti alimenti o gruppi di alimenti, che si prestano più facilmente alla formulazione di specifiche raccomandazioni alimentari. Infine, si assiste ad un crescente interesse verso alcuni modelli alimentari, fra i quali il più indagato è quello della dieta Mediterranea. L'approccio basato sui modelli alimentari può essere considerato alla stregua di quel processo che ha visto il passaggio dalla valutazione dei singoli fattori di rischio alla valutazione del profilo di rischio globale. Una recente pubblicazione dell'EHN fornisce una esaustiva trattazione della dieta in rapporto alle MCV<sup>277</sup>.

#### 4.3.2 Nutrienti

I nutrienti di rilevanza per le MCV sono rappresentati dagli acidi grassi (che incidono prevalentemente sui livelli delle lipoproteine), dai minerali (che influenzano prevalentemente la pressione arteriosa), dalle vitamine e dalle fibre.

##### 4.3.2.1 Acidi grassi

Nella prevenzione delle MCV mediante modifiche dell'alimentazione la quantità di grassi e la composizione in acidi grassi della dieta sono stati al centro dell'attenzione fin dagli anni '50. Ai fini della prevenzione, la composizione in acidi grassi riveste maggiore importanza rispetto alla quantità totale di grassi. Le nostre conoscenze sugli effetti delle diverse classi di acidi grassi (saturi, monoinsaturi e polinsaturi) e degli specifici acidi grassi di ciascuna di queste classi (es. omega-3 e acidi grassi trans) sulle differenti frazioni lipoproteiche plasmatiche sono notevolmente progredite.

*Acidi grassi saturi.* Nel 1965, Keys et al.<sup>278</sup> hanno documentato come la sostituzione nella dieta dei grassi saturi con gli acidi grassi insaturi si accompagni ad una riduzione della colesterolemia totale. Tenuto conto degli effetti sui livelli sierici di colesterolo, è plausibile che questo possa influire sullo sviluppo di MCV. Ciononostante, dopo oltre 40 anni di ricerca, l'impatto dell'apporto di acidi grassi saturi sull'insorgenza di MCV resta tutt'oggi motivo di dibattito. In una recente metanalisi di studi di coorte, un elevato introito di grassi saturi non è risultato associato ad un aumento del rischio relativo di CI o MCV<sup>279</sup>, anche se diversi aspetti metodologici possono rendere ragione di questo risultato nullo<sup>280</sup>. In una serie di studi, l'effetto degli acidi grassi saturi sugli eventi cardiovascolari è stato aggiustato per i livelli di colesterolo – un esempio di aggiustamento inappropriato. Un altro importante aspetto riguarda il particolare nutriente che sostituisce gli acidi grassi saturi. Infatti, studi epidemiologici, clinici e fisiologici hanno mostrato in maniera univoca che il rischio di CI diminuisce del 2-3% quando l'1% dell'introito energetico di acidi grassi saturi viene sostituito con gli acidi grassi polinsaturi<sup>270</sup>. Analoghe riduzioni non sono state osservate quando l'apporto di acidi grassi saturi sia stato sostituito

to con carboidrati o acidi grassi monoinsaturi. Pertanto, ridurre l'introito di acidi grassi saturi a meno del 10% dell'apporto energetico mediante sostituzione con acidi grassi polinsaturi rimane un fattore dietetico rilevante per la prevenzione delle MCV.

**Acidi grassi insaturi.** Gli acidi grassi monoinsaturi esercitano effetti positivi sui livelli di colesterolo HDL quando introdotti nella dieta in sostituzione degli acidi grassi saturi o dei carboidrati<sup>281</sup>. Gli acidi grassi polinsaturi riducono il colesterolo LDL e, in misura minore, il colesterolo HDL quando consumati in sostituzione degli acidi grassi saturi. Gli acidi grassi polinsaturi possono essere genericamente divisi in due gruppi, nello specifico gli acidi grassi omega-6, prevalentemente di origine vegetale, e gli acidi grassi omega-3, prevalentemente derivati dall'olio e grasso di pesce. L'acido eicosapentaenoico e l'acido docosaesaenoico, entrambi appartenenti alla famiglia degli omega-3, giocano un ruolo importante. Per quanto non abbiano effetti sulla colesterolemia, si sono dimostrati in grado di ridurre la mortalità per CI e, in misura minore, la mortalità per ictus<sup>271,282</sup>. In diversi studi, basse dosi di acido eicosapentaenoico e docosaesaenoico sono risultate associate ad un rischio più basso di CI fatale ma non di CI non fatale, e l'ipotesi di una loro capacità di prevenire le aritmie cardiache fatali è stata avanzata a spiegazione di tale differente effetto<sup>271</sup>.

La categoria di acidi grassi insaturi con una cosiddetta "configurazione trans", noti come acidi grassi trans, è risultata determinare un aumento del colesterolo totale ed una diminuzione del colesterolo HDL. Questi acidi grassi, contenuti nella margarina e nei prodotti da forno, sono stati solo parzialmente eliminati dai prodotti delle industrie alimentari, ma ancora maggiori sarebbero i vantaggi derivanti da una loro ulteriore rimozione. Infatti, piccole quantità di grassi trans sono comunque presenti nella dieta, potendosi trovare nella carne dei ruminanti e nei latticini. La sostituzione dell'1% dell'apporto energetico di acidi grassi trans con acidi grassi saturi, monoinsaturi o polinsaturi determina una riduzione del rapporto colesterolo totale/HDL pari a, rispettivamente, 0.31, 0.54 e 0.67<sup>283</sup>. Una metanalisi di studi prospettici di coorte ha evidenziato che, mediamente, un introito di acidi grassi trans superiore al 2% dell'apporto energetico comporta un aumento del rischio di CI del 23%<sup>272</sup>. È raccomandando quindi di limitare l'introduzione di acidi grassi trans a non oltre l'1% dell'apporto energetico totale, tenendo conto che minore è l'introito maggiori saranno i vantaggi.

**Colesterolo nella dieta.** L'impatto del colesterolo nella dieta sui livelli sierici di colesterolo è marginale rispetto a quello della composizione in acidi grassi della dieta. Quando vengono osservate le raccomandazioni delle linee guida che prevedono una diminuzione dell'introito di grassi saturi, generalmente questo si accompagna anche ad una riduzione dell'apporto di colesterolo nella dieta. Alcune linee guida (comprese queste) per una sana alimentazione non forniscono quindi delle indicazioni precise sull'introito di colesterolo nella dieta; in altri casi viene raccomandato di limitare l'apporto a meno di 300 mg/die.

#### 4.3.2.2 Minerali

**Sodio.** Gli effetti dell'introito di sodio sulla pressione arteriosa sono ben noti. Sulla base dei risultati di una metanalisi è stato stimato che anche una minima riduzione del consumo di sodio pari a 1 g/die [ndr: 1 g di sodio corrisponde a circa 2.5 g di sale] si traduce in un calo della PAS di 3.1 mmHg nei pazienti ipertesi e di 1.6 mmHg nei pazienti normotesi<sup>284</sup>. Nello studio

DASH è stata osservata una relazione dose-risposta tra ridotto apporto di sodio e calo dei valori pressori<sup>285</sup>. Nella maggior parte dei paesi occidentali si rileva un elevato consumo di sale (~9-10 g/die), laddove l'introito massimo raccomandato è di 5 g/die<sup>1</sup>, con quantità ottimali che non dovrebbero superare i 3 g/die. Gli alimenti trattati rappresentano una delle fonti principali di sodio. Utilizzando un modello di simulazione, è stato stimato che nella popolazione americana una riduzione del consumo di sale di 3 g/die comporterebbe una riduzione dell'incidenza di CI del 5.9-9.6% (stime massime e minime sulla base delle differenti quantità assunte), di ictus del 5.0-7.8% e della mortalità da tutte le cause del 2.6-4.1%<sup>286</sup>.

**Potassio.** Il potassio è un altro minerale che influisce sui valori pressori, le cui fonti principali sono rappresentate da frutta e verdura. Un elevato apporto alimentare di potassio è risultato determinare una riduzione della pressione arteriosa. Il rischio di ictus è estremamente variabile a seconda delle quantità di potassio assunte con la dieta: i soggetti che si collocano nel quintile a più alto introito di potassio (consumo medio di 110 mmol/die) presentano un rischio relativo di ictus del 40% inferiore rispetto ai quelli che si trovano nel quintile a più basso introito (consumo medio di 61 mmol/die)<sup>287</sup>.

#### 4.3.2.3 Vitamine

**Vitamina A ed E.** Numerosi studi prospettici osservazionali e caso-controllo hanno documentato un'associazione inversa tra i livelli di vitamina A ed E e il rischio di MCV, imputando tale effetto protettivo alle loro proprietà antiossidanti. Tuttavia, studi di intervento volti a definire il relativo rapporto di causalità non sono riusciti a confermare i risultati degli studi osservazionali<sup>288</sup>.

**Vitamine del gruppo B (B6, B12 e acido folico) ed omocisteina.** Le vitamine del gruppo B (B6, B12 e acido folico) sono state studiate per la loro potenziale capacità di ridurre le concentrazioni di omocisteina, ritenuta un fattore di rischio per MCV<sup>289</sup>. Tuttavia, è rimasto irrisolto il quesito se l'omocisteina rappresenti semplicemente un marker di rischio o se esista una reale correlazione causale. In una recente metanalisi condotta su 8 RCT, la Cochrane Collaboration è giunta alla conclusione che gli interventi mirati a ridurre i livelli di omocisteina non si accompagnano ad una riduzione del rischio di infarto miocardico fatale e non fatale (RR 1.03, IC 95% 0.94-1.13), di ictus (RR 0.89, IC 95% 0.73-1.08) o di morte per tutte le cause (RR 1.00, IC 95% 0.92-1.09)<sup>290</sup>. Successivamente, sono stati conclusi e pubblicati tre ampi studi di prevenzione secondaria [Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH), VITamins TO Prevent Stroke (VITATOPS) e Supplementation with Folate, vitamin B6 and B12 and/or Omega-3 fatty acids (SU.FOLOM3)], i quali hanno concordemente dimostrato che la supplementazione con acido folico e vitamina B6 e/o B12 non esercita alcun effetto protettivo sullo sviluppo di MCV. Ne deriva, quindi, che la supplementazione con vitamine del gruppo B volta a ridurre i livelli di omocisteina non si associa ad una diminuzione del rischio.

**Vitamina D.** Sebbene alcuni studi epidemiologici abbiano dimostrato un'associazione tra carenza di vitamina D ed insorgenza di MCV, ad oggi non esistono dati conclusivi sull'efficacia della supplementazione di vitamina D nel migliorare la prognosi cardiovascolare, ma ulteriori evidenze potranno derivare dagli studi attualmente in corso<sup>294</sup>.

#### 4.3.2.4 Fibre

Il consumo di fibre nella dieta risulta associato ad una riduzione del rischio di MCV. Anche se il meccanismo alla base di tale riscontro non sia stato ancora chiaramente definito, è ormai largamente riconosciuto che un elevato introito di fibre determina una riduzione della risposta glicemica postprandiale dopo un pasto ad alto contenuto di carboidrati, nonché una riduzione dei livelli di colesterolo totale ed LDL<sup>295</sup>. Le principali fonti di fibrati sono rappresentate dai cereali integrali, legumi, frutta e verdura. L'American Institute of Medicine raccomanda un introito di 3.4 g/MJ pari ad un consumo di circa 30-35 g al giorno per gli adulti<sup>296</sup>, considerato l'apporto ottimale ai fini preventivi.

#### 4.3.3 Alimenti e gruppi di alimenti

##### Frutta e verdura

Diversi studi osservazionali hanno dimostrato che il consumo di frutta e verdura esercita un effetto protettivo nella prevenzione delle MCV. La maggior parte delle evidenze disponibili derivano da studi prospettici di coorte, laddove i dati degli RCT sono invece limitati. Alcuni studi isolati hanno riportato un impatto solo marginale o non significativo del consumo di frutta e verdura sul rischio cardiovascolare, verosimilmente imputabile alle difficoltà intrinseche alla misurazione della dieta e alla possibilità che errori di misurazione abbiano potuto portare ad un'attenuazione degli effetti osservati. Inoltre, in considerazione del fatto che gli individui che assumono elevate quantità di frutta e verdura possono differenziarsi per molteplici aspetti da quelli che ne assumono solo piccole quantità (ad es. relativamente ad altre abitudini alimentari, abitudine al fumo, livello di attività fisica), è possibile che persista un residuo effetto di confondimento. Di contro, i risultati dei diversi studi di coorte sono stati grosso modo univoci e alcune metanalisi hanno riportato una stima degli effetti statisticamente significativa. Dauchet et al.<sup>273</sup> hanno osservato una riduzione del rischio di CI del 4% (RR 0.96, IC 95% 0.93-0.99) per ogni porzione aggiuntiva di frutta e verdura al giorno. In una metanalisi di 7 ampi studi prospettici di coorte è stata evidenziata una riduzione del rischio di ictus del 5% per ogni porzione aggiuntiva di frutta e verdura<sup>273</sup>. In un successivo aggiornamento di questa metanalisi, nel quale sono state incluse altre due coorti, He et al.<sup>274</sup> hanno riportato un RR aggregato di ictus pari a 0.89 (IC 95% 0.83-0.97) negli individui che assumevano 3-5 porzioni di frutta e verdura al giorno rispetto a quelli che ne consumavano meno di 3 porzioni, ed un RR aggregato pari a 0.74 (IC 95% 0.69-0.79) in quelli che ne assumevano più di 5 porzioni. Una porzione equivale a circa 80 g.

L'effetto protettivo di frutta e verdura sembra essere leggermente superiore nei confronti dell'ictus rispetto alla CI. Una delle ragioni alla base di questo fenomeno risiede nella loro influenza sulla pressione arteriosa, derivante dal loro elevato contenuto di potassio. Nello studio DASH l'incremento del consumo di frutta e verdura ha contribuito alla riduzione dei valori pressori osservata nel braccio di intervento<sup>297</sup>. Altre componenti presenti nella frutta e nella verdura che possono concorrere a tale effetto sono rappresentate dalle fibre e dagli agenti antiossidanti.

Viene raccomandato di consumare almeno 200 g di frutta (2-3 porzioni) e 200 g di verdura (2-3 porzioni) al giorno.

##### Pesce

L'effetto protettivo del pesce sulle MCV è ascrivibile al suo elevato contenuto di acidi grassi omega-3. Le stime di rischio ag-

gregato indicano che il consumo di almeno una porzione di pesce alla settimana determina una riduzione del rischio di CI del 15% (RR 0.85, IC 95% 0.76-0.96)<sup>271</sup>. In un'altra metanalisi, un consumo di pesce da 2 a 4 volte a settimana è risultato associato ad una riduzione del rischio di ictus del 18% (RR 0.82, IC 95% 0.72-0.94) rispetto ad un consumo limitato a meno di una volta al mese<sup>282</sup>. La relazione tra introito di pesce e rischio cardiovascolare è di tipo non lineare; in particolare, nell'intervallo compreso tra un consumo di pesce da scarso-assente a moderato si assiste ad una netta variazione del rischio cardiovascolare. Di conseguenza, l'impatto sulla salute pubblica di un lieve incremento del consumo di pesce nella popolazione generale potrebbe essere di enormi proporzioni, tanto che il consumo di sole 1-2 porzioni in più di pesce alla settimana si tradurrebbe in una riduzione della mortalità per CI del 36% e della mortalità da tutte le cause del 17%<sup>298</sup>. Viene quindi raccomandato di mangiare pesce almeno 2 volte alla settimana, una delle quali pesce grasso.

##### Bevande alcoliche

I risultati degli studi epidemiologici dimostrano che un consumo moderato di alcool esercita un effetto protettivo contro lo sviluppo di MCV, con una relazione a "J" che non dipende da peculiari caratteristiche degli astemi. Sembra che il consumo di vino rosso in particolare abbia degli effetti benefici, probabilmente imputabili all'azione dei polifenoli (specie il resveratrolo)<sup>299</sup>. Sulla base dei dati derivati da una metanalisi<sup>275</sup>, il livello ottimale quotidiano di alcool che contribuisce a ridurre la mortalità per tutte le cause è di ~20 g per gli uomini e 10 g per le donne (l'equivalente di circa un bicchiere), mentre ai fini della prevenzione delle MCV il livello ottimale è di poco superiore. Viene quindi raccomandato di limitare l'assunzione giornaliera di alcool a non più di un bicchiere nelle donne (10 g di alcool) e non più di due bicchieri negli uomini (20 g di alcool), essendo questo il livello di consumo alcolico associato con il più basso rischio di malattie croniche.

##### Bevande analcoliche

Le bevande zuccherate costituiscono la maggiore fonte singola di calorie nell'alimentazione americana, ma hanno rilevanza anche in Europa, arrivando a rappresentare il 10-15% delle calorie totali assunte quotidianamente dai bambini e dagli adolescenti. Da una metanalisi è emerso che, a parità di introito calorico, il consumo di bevande induce una compensazione energetica nei pasti successivi inferiore a quella degli alimenti solidi<sup>1</sup>. Il consumo regolare di bevande analcoliche è risultato associato al sovrappeso e allo sviluppo di diabete di tipo 2<sup>300</sup> e, in maniera analoga, quello di bibite zuccherate (2 volte al giorno vs 1 volta al mese) è risultato associato ad un aumento del rischio di CI del 35% nelle donne, anche dopo aggiustamento per altri stili di vita poco salutari o per altri fattori dietetici, a differenza delle bevande dolcificate per le quali non è stata evidenziata una correlazione con il rischio di CI<sup>301</sup>.

#### 4.3.4 Alimenti funzionali

Gli alimenti funzionali contenenti fitosteroli (steroli e stanoli vegetali) sono efficaci nel ridurre i livelli di colesterolo LDL mediamente del 10% se consumati in quantità pari a 2 g al giorno. L'effetto ipocolesterolemizzante è aggiuntivo a quello derivante da una dieta a basso contenuto di grassi o dall'utilizzo di statine<sup>302</sup>. I risultati di alcuni recenti studi indicano che la somministrazione di alte dosi di fitosteroli, in particolare di stanoli,

consente di ottenere una maggiore riduzione della colesterolemia<sup>303</sup>. Ad oggi non sono stati ancora condotti studi con endpoint clinici.

### 4.3.5 Modelli alimentari

Analogamente al passaggio che ha portato a focalizzare l'attenzione sul profilo di rischio globale anziché sui singoli fattori di rischio, la ricerca si sta sempre più incentrando sulla disamina dei modelli alimentari piuttosto che dei singoli nutrienti. La valutazione dell'impatto di un modello alimentare completo può teoricamente delineare il potenziale di prevenzione della dieta, fornendo una stima combinata degli effetti favorevoli di diverse abitudini alimentari. Nel Seven Countries Study è stata riscontrata una sostanziale differenza nei tassi di mortalità cardiovascolare fra i paesi dell'Europa settentrionale e meridionale. A fronte di analoghi livelli di colesterolo, la differenza nel rischio cardiovascolare persisteva anche dopo aggiustamento per valori pressori ed abitudine al fumo (Figura 8)<sup>304</sup>. La dieta consumata nelle coorti mediterranee del Seven Countries Study è uno dei maggiori fattori che sottostanno alla marcata differenza nell'incidenza di MCV fra i paesi dell'Europa settentrionale e meridionale.

Il modello di dieta Mediterranea racchiude molti dei nutrienti e degli alimenti menzionati in precedenza: un elevato introito di frutta, verdura, legumi, cereali integrali, pesce ed acidi grassi insaturi (in particolare olio di oliva), nonché un consumo moderato di alcool (prevalentemente vino da assumere preferibilmente durante i pasti) e un ridotto consumo di carne (rossa), latticini ed acidi grassi saturi.

Gli effetti protettivi di questa dieta sono stati dimostrati in numerosi studi e recentemente è stata effettuata anche una metanalisi<sup>276</sup>. Al fine di valutare l'aderenza alla dieta Mediterranea è stato implementato uno specifico sistema a punteggio (lo score della dieta Mediterranea), che prevede l'assegnazione di un punto per ogni singolo alimento incluso nella dieta, il cui apporto sia superiore (frutta, verdura, legumi, cereali, pesce, consumo moderato di vino rosso) o inferiore (carni rosse o conservate, latticini) al livello di introito mediano della popolazione di studio. A seconda del numero degli alimenti per i quali sono disponibili le informazioni, lo score risulta compreso tra 0 e 7-9. I risultati della metanalisi hanno evidenziato come una maggiore aderenza alla dieta Mediterranea, definita da un incremento di 2 punti nel punteggio, sia associata ad una riduzione dell'incidenza di MCV e della mortalità cardiovascolare del 10% (RR aggregato 0.90, IC

95% 0.87-0.93) e ad una riduzione della mortalità per tutte le cause dell'8% (RR aggregato 0.92, IC 95% 0.90-0.94).

### Conclusioni

È ormai evidente che le modificazioni delle abitudini alimentari sono alla base della prevenzione delle MCV e che alcune di esse si ripercuotono positivamente sui fattori di rischio misurabili, come la pressione arteriosa e la colesterolemia. Tuttavia, occorre tenere presente che anche quelle abitudini alimentari che non esplicano effetti favorevoli in termini di riduzione dei valori pressori o dei livelli lipidici possono ugualmente contribuire in maniera sostanziale alla prevenzione delle MCV. I requisiti per una sana alimentazione sono riassunti nei messaggi chiave riportati all'inizio di questa sezione.

La sfida dei prossimi anni sarà quella di tradurre le raccomandazioni sull'alimentazione in altrettante diete che possano risultare allettanti e di indurre le persone a modificare le loro (radicate) abitudini alimentari. In considerazione del fatto che non è ancora del tutto chiaro quali sostanze in particolare svolgano un effetto protettivo, si raccomanda di seguire una dieta variata basata sui principi sopramenzionati. In linea generale, anche se quando si osserva una dieta sana non sono necessarie supplementazioni nutrizionali, queste non devono comunque essere assunte in sostituzione del consumo di "alimenti veri". Relativamente ad alcuni aspetti della dieta, la legislazione può favorire una diversa formulazione dei prodotti da parte delle industrie (es. con un minore contenuto di sale ed acidi grassi trans), così come le industrie alimentari dal canto loro possono dare un contributo significativo riducendo la quantità di sale contenuta nei cibi conservati.

### Le novità più importanti

- Numerose recenti evidenze confermano che l'omocisteina non costituisce un fattore di rischio causale per eventi cardiovascolari.
- Sono emerse nuove evidenze sull'impatto di una dieta completa e dei modelli alimentari; negli ultimi anni la dieta Mediterranea in modo particolare è stata oggetto di crescente interesse.

### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- La sfida più grande nella prevenzione delle MCV mediante l'adozione di una sana alimentazione consisterà nello svi-

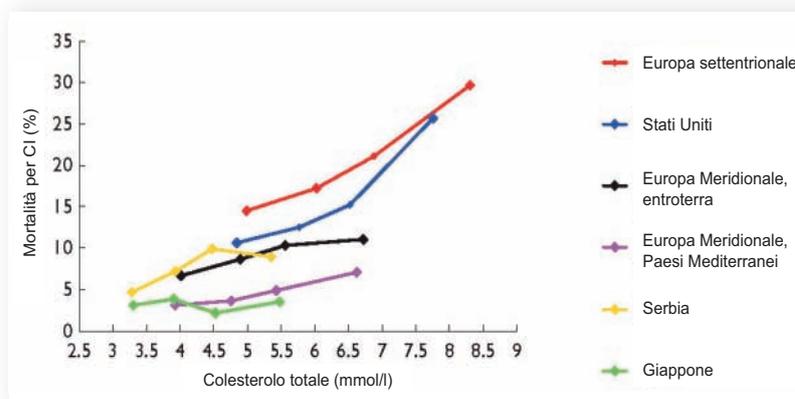


Figura 8. Tassi di mortalità cumulativa a 25 anni per cardiopatia ischemica (CI) in differenti coorti del Seven Countries Study in base ai quartili dei livelli basali di colesterolo totale, aggiustati per età, abitudine al fumo e pressione arteriosa<sup>304</sup>.

LINEE GUIDA EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

luppare strategie più efficaci per indurre le persone a modificare la loro alimentazione (sia in termini quantitativi che qualitativi) e a mantenere una dieta sana e un normale peso corporeo.

- Sono in corso studi per valutare le sostanze contenute negli alimenti che esercitano un effetto protettivo.

**4.4 Attività fisica**

**Messaggio chiave**

- La pratica di una regolare attività fisica e/o di un allenamento aerobico è associata ad una riduzione della mortalità cardiovascolare.

Raccomandazioni relative all'attività fisica				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Gli adulti sani di tutte le età devono praticare 2.5-5h alla settimana di attività fisica o di allenamento aerobico di intensità almeno moderata, o 1-2.5h alla settimana di esercizio intenso. I soggetti sedentari devono essere fortemente incoraggiati ad intraprendere un programma di attività fisica di lieve intensità.	I	A	Forte	305-308
L'attività fisica/aerobica deve essere eseguita in più sedute della durata di almeno 10 min, equamente distribuite nell'arco della settimana, cioè nel corso di 4-5 giorni.	Ila	A	Forte	305-308
I pazienti con pregresso infarto miocardico acuto, BPAC, PCI, angina stabile o scompenso cardiaco cronico stabile devono essere sottoposti ad attività fisica aerobica di intensità moderata o vigorosa almeno 3 volte alla settimana con sedute di 30 min ciascuna. I pazienti sedentari devono essere fortemente incoraggiati ad intraprendere un programma di attività fisica di lieve intensità dopo adeguata stratificazione del rischio correlato all'esercizio.	I	A	Forte	309,310

BPAC, bypass aortocoronarico; PCI, procedura coronarica percutanea.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

**4.4.1 Introduzione**

L'attività fisica regolare e l'allenamento aerobico sono correlati con una riduzione del rischio di eventi coronarici fatali e non fatali in soggetti sani<sup>305-307,311</sup> o con fattori di rischio coronarico<sup>312</sup> e in pazienti con cardiopatie<sup>309,310</sup>. Uno stile di vita sedentario rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di MCV<sup>313</sup> e, pertanto, l'attività fisica ed aerobica viene raccomandata dalle linee guida quale valido strumento non farmacologico per la prevenzione primaria e secondaria delle MCV<sup>37,204,314</sup>. Nell'ambito dei paesi dell'UE, meno del 50% dei cittadini pratica un'attività fisica regolare ricreativa e/o professionale<sup>315,316</sup> e l'osservato aumento della prevalenza di obe-

sità è associato ad uno stile di vita sedentario<sup>317,318</sup>; inoltre, meno di un terzo dei pazienti eleggibili partecipano di fatto a programmi di riabilitazione cardiovascolare<sup>33</sup>. È evidente, quindi, che nei paesi europei si assiste ad un ampio divario tra i necessari e gli effettivi interventi di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria basati sull'esercizio fisico<sup>319</sup>, specie se si considera che in diversi paesi dell'Europa dell'Est entrati recentemente a far parte dell'EU si osservano tassi di mortalità cardiovascolare correlata all'età fra i più elevati al mondo<sup>320</sup>.

**4.4.2 Razionale biologico**

Un'attività aerobica regolare determina un miglioramento delle prestazioni fisiche, in quanto aumenta la capacità di utilizzare l'ossigeno da parte dell'organismo per produrre l'energia necessaria a svolgere l'esercizio. Questi effetti si esplicano praticando una regolare attività fisica aerobica ad intensità comprese tra il 40% e l'85% del VO<sub>2</sub> [volume massimo (V) di ossigeno (O<sub>2</sub>) in ml] o della riserva di frequenza cardiaca, in cui l'intensità dell'allenamento è tanto più elevata quanto maggiore è il livello di forma fisica iniziale e viceversa<sup>321</sup>. L'esercizio aerobico si associa anche ad un risparmio del consumo miocardico di ossigeno a parità di carico di lavoro esterno, come dimostrato dalla riduzione del doppio prodotto (frequenza cardiaca x PAS), diminuendo così la probabilità di ischemia miocardica<sup>322</sup>.

Inoltre, l'attività fisica aerobica può esitare anche in un miglioramento della perfusione miocardica, accompagnato da un aumento del diametro dei rami coronarici principali, da effetti positivi sul microcircolo e da un miglioramento della funzione endoteliale<sup>323,324</sup>. Fra gli altri effetti riportati, sembra che l'attività fisica aerobica svolga un'azione antitrombotica, con conseguente riduzione del rischio di occlusione coronarica successiva alla rottura di una placca vulnerabile, che si estrinseca in un aumento del volume plasmatico, una minore viscosità ematica, una ridotta aggregabilità piastrinica e un'accentuata attività trombolitica<sup>325</sup>. Infine, è stata documentata anche una riduzione del rischio aritmico mediata dalla modulazione dell'assetto autonomo<sup>326</sup>.

L'attività fisica esercita molteplici effetti positivi anche su numerosi fattori di rischio cardiovascolare, in quanto previene o ritarda la comparsa di ipertensione nei soggetti normotesi o riduce i valori pressori in quelli ipertesi, aumenta i livelli di colesterolo HDL, contribuisce a tenere sotto controllo il peso corporeo e diminuisce il rischio di sviluppare diabete mellito non insulino-dipendente<sup>37,311</sup>. Inoltre, l'allenamento fisico è risultato in grado di indurre preconditionamento ischemico, processo attraverso il quale l'ischemia miocardica transitoria durante sforzo incrementa la tolleranza del tessuto miocardico a successivi e prolungati episodi ischemici, con conseguente riduzione del rischio di danno cellulare e di tachiaritmie potenzialmente fatali. Questi meccanismi cardioprotettivi si esplicano in termini di modificazioni anatomiche delle arterie coronarie, induzione delle proteine da stress, aumento dell'attività della cicloossigenasi-2, elevazione delle proteine da stress nel reticolo endoplasmatico con aumentata produzione di ossido nitrico, migliore funzionalità dei canali sarcolemmal e mitocondriali del potassio sensibili all'adenosina trifosfato (ATP) con aumento delle capacità antiossidanti del miocardio, sovraregolazione dei più importanti enzimi antiossidanti e induzione di cambiamenti fenotipici del muscolo scheletrico con azione protettiva contro gli stimoli apoptotici<sup>327</sup>.

#### 4.4.3 Individui sani

Negli individui sani, livelli crescenti sia di attività fisica che di efficienza cardiorespiratoria si associano ad una significativa riduzione (~20-30%) del rischio di mortalità da ogni causa e cardiovascolare con una relazione dose-risposta<sup>305-308,311,328,329</sup>. Le evidenze disponibili indicano che il rischio di morte in un determinato arco temporale decresce all'aumentare dei livelli di attività fisica e di efficienza cardiorespiratoria, tanto nelle donne quanto negli uomini e per tutte le fasce di età dall'infanzia alla senilità. Occorre tenere presente che queste conclusioni derivano da risultati di studi osservazionali e non è quindi possibile escludere un *bias* (distorsione statistica) di selezione legato, da una parte, alla presenza di malattia subclinica non diagnosticata che può aver indotto alcuni soggetti a ridurre il loro livello di attività fisica prima dell'inizio dello studio, e dall'altra alla tendenza a mettere in relazione abitudini più salutari (es. non fumare e osservare una sana alimentazione) con gli individui fisicamente attivi. Tuttavia, anche dopo aggiustamento per questi fattori confondenti, diversi studi hanno confermato l'esistenza di una relazione inversa tra il livello di attività fisica o di efficienza cardiorespiratoria e la mortalità da ogni causa e cardiovascolare.

Buona parte di tali effetti favorevoli sulla mortalità sembrano derivare da una riduzione della mortalità cardiovascolare e per CI, mentre la diminuzione del rischio coronarico attribuibile ad un'attività fisica regolare di tipo aerobico è simile a quella prodotta dalla modificazione di altri fattori dello stile di vita, come ad esempio smettere di fumare. Il rischio di sviluppare una MCV (compresi CI ed ictus) o unicamente CI risulta significativamente inferiore negli individui fisicamente attivi o allenati, con una riduzione del rischio relativo quasi 2 volte superiore se si misura l'efficienza cardiorespiratoria rispetto all'incremento di attività fisica autoripartata per valori superiori al 25° percentile<sup>308,328,329</sup>. Una possibile spiegazione per la relazione più forte con l'efficienza cardiorespiratoria è che mentre questa può essere misurata in maniera oggettiva, l'attività fisica è invece valutata sulla base di dati autoriferiti, il che può sfociare in un'errata classificazione o *bias* (distorsione statistica) che si riflette in un'associazione più debole con l'attività fisica o con i benefici per la salute.

#### Intensità e quantità dell'attività fisica

La quantità di attività fisica o di allenamento aerobico di moderata intensità in grado di determinare una riduzione della mortalità da ogni causa e cardiovascolare è di 2.5-5h/settimana<sup>306-308,311,312</sup>; in ogni caso, maggiore è la durata totale dell'attività fisica/allenamento aerobico nella settimana, maggiori sono i benefici osservati. Da sottolineare che analoghi risultati possono essere conseguiti praticando 1-1.5h/settimana di attività fisica/allenamento aerobico di intensità vigorosa o una combinazione equivalente di esercizio fisico di intensità moderata e vigorosa. Inoltre, le evidenze disponibili indicano che la quantità totale settimanale di attività fisica può essere raggiunta sommando le diverse sedute di allenamento giornaliere, ciascuna della durata di almeno 10 min, e che l'attività fisica/allenamento aerobico deve essere distribuita su più giorni della settimana.

I tipi di attività fisica/allenamento aerobico comprendono non solo le attività sportive, come marcia, corsa o jogging, pattinaggio, ciclismo, canottaggio, nuoto, sci di fondo e lezioni di ginnastica aerobica, ma anche le normali attività quotidiane come camminare a passo sostenuto, salire le scale, svolgere i lavori domestici, fare giardinaggio e dedicarsi ad attività ricreati-

ve di natura attiva. Un'attività fisica moderata è definita in termini relativi come un'attività svolta tra il 40% e il 59% del VO<sub>2</sub> o della riserva di frequenza cardiaca o ad un livello di percezione della fatica pari a 5-6 secondo la scala di Borg CR10, che corrisponde ad un dispendio energetico assoluto pari a ~4.8-7.1 equivalenti metabolici (METs) nei soggetti giovani, 4.0-5.9 METs in quelli di età media, 3.2-4.7 METs in quelli di età avanzata e 2.0-2.9 METs negli anziani<sup>140</sup>. In maniera analoga, un'attività fisica vigorosa è definita come un'attività svolta tra il 60% e l'85% del VO<sub>2</sub> o della riserva di frequenza cardiaca o ad un livello di sforzo percepito pari a 7-8 nella scala di Borg CR10, che corrisponde ad un dispendio energetico assoluto pari a ~7.2-10.1 METs nei soggetti giovani, 6.0-8.4 METs in quelli di età media, 4.8-6.7 METs in quelli di età avanzata e 3.0-4.2 METs negli anziani<sup>140</sup>.

#### Valutazione del rischio

È tuttora controverso quali metodi debbano essere utilizzati per la valutazione dei soggetti sani che desiderano intraprendere una regolare attività fisica/allenamento aerobico. In generale, negli individui apparentemente sani il rischio di eventi cardiovascolari maggiori correlato all'esercizio fisico è estremamente basso, nell'ordine da 1 su 500 000 a 1 su 2 600 000 ore di esercizio/paziente<sup>330,331</sup>. Sulla base di quanto recentemente suggerito per le attività sportive amatoriali in soggetti di età media o avanzata, una valutazione accurata del rischio deve prevedere l'analisi del profilo di rischio coronarico e del livello di attività fisica abituale e che si intende raggiungere, riservando eventualmente uno screening più intensivo (con test da sforzo) per i soggetti sedentari e/o con fattori di rischio cardiovascolare e/o desiderosi di svolgere un'attività fisica ad intensità vigorosa. Gli individui che praticano attività fisica saltuariamente sembrano essere a rischio più elevato di eventi coronarici acuti e morte improvvisa sia durante che post-esercizio<sup>330,331</sup>. In linea generale, nei soggetti sedentari e in quelli con fattori di rischio cardiovascolare si raccomanda di iniziare con un'attività fisica di bassa intensità.

#### 4.4.4 Pazienti con malattia cardiovascolare nota

Nei pazienti con MCV nota un'attività fisica aerobica è generalmente parte integrante di un programma di riabilitazione cardiovascolare. e, di conseguenza, i dati disponibili fanno riferimento quasi esclusivamente alle misure relative allo stato di efficienza cardiaca e non alla valutazione del livello di attività fisica abituale. Questo nasce dalla necessità di una valutazione formale sia della capacità di esercizio che del rischio correlato all'esercizio nei pazienti con cardiopatia accertata. In questo contesto, può essere più difficile riconoscere gli effetti della sola attività fisica sul rischio cardiovascolare. Ciononostante, in una metanalisi che ha incluso prevalentemente uomini di età media, la maggior parte dei quali con pregresso infarto miocardico ed i restanti con pregresso BPAC o angioplastica coronarica o affetti da angina stabile, è stata evidenziata una riduzione di circa il 30% della mortalità cardiovascolare totale nei pazienti sottoposti ad un programma di allenamento aerobico della durata di almeno 3 mesi, percentuale che saliva a ~35% se veniva considerata la sola mortalità per CI<sup>333</sup>. I dati disponibili erano insufficienti per determinare l'impatto dell'attività fisica aerobica sui tassi di rivascularizzazione; inoltre, l'allenamento aerobico non ha mostrato alcun effetto sull'incidenza di infarto miocardico non fatale. Oggigiorno, l'uso crescente delle tecniche di rivascularizzazione e delle terapie farmacolo-

giche ha portato ad una popolazione di pazienti coronaropatici relativamente a basso rischio, in cui è meno probabile che si assista ad un miglioramento significativo della sopravvivenza in ragione degli effetti di ciascun intervento aggiuntivo. Dati recenti hanno comunque confermato l'esistenza di una relazione dose-risposta inversa tra efficienza cardiovascolare (valutata mediante test da sforzo al tappeto rotante ed espressa in METs) e mortalità per tutte le cause in ampie popolazioni di pazienti coronaropatici di entrambi i sessi [storia di CI documentata all'angiografia, infarto miocardico, BPAC, angioplastica coronarica (PCI), scompenso cardiaco cronico, vasculopatia periferica o segni o sintomi suggestivi di CI al test da sforzo]. I risultati sono stati sovrapponibili indipendentemente dall'utilizzo dei betabloccanti<sup>334,335</sup>. Infine, in pazienti a basso rischio l'allenamento aerobico si è dimostrato altrettanto efficace di una strategia invasiva come la PCI nel migliorare lo stato clinico e la perfusione miocardica, ma associato ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari<sup>336</sup>.

In una metanalisi che ha valutato gli effetti dell'attività fisica aerobica sulla mortalità cardiovascolare nei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, è stato evidenziato che, complessivamente, un allenamento aerobico di intensità moderata-vigorosa determina una riduzione della mortalità nei pazienti con scompenso cronico da disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e prolunga significativamente il tempo di riospedalizzazione. Il miglioramento degli esiti è stato più accentuato nei pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica, ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, ridotto VO<sub>2</sub> e più elevata classe NYHA. L'aderenza all'allenamento aerobico prescritto si è rivelata un fattore fondamentale nel determinare tali effetti benefici sulla prognosi, come dimostrato recentemente dai risultati dello studio HF-ACTION (Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)<sup>337</sup>.

#### **Intensità e quantità dell'attività fisica**

A differenza dei soggetti sani, nei pazienti con MCV i dati disponibili non consentono di definire in maniera altrettanto precisa una quantità di allenamento aerobico da svolgere settimanalmente<sup>309,310</sup> e, pertanto, la prescrizione dell'attività fisica deve necessariamente essere personalizzata sulla base del profilo clinico di ciascun paziente. I pazienti con rischio clinico basso, pregresso infarto miocardico acuto, BPAC, PCI o affetti da angina stabile o scompenso cardiaco cronico possono praticare un'attività aerobica di intensità moderata-vigorosa con 3-5 sedute alla settimana di 30 min ciascuna, ma in ogni caso la frequenza, la durata e la supervisione delle sedute di allenamento devono essere adattate alle loro caratteristiche cliniche. Nei pazienti con rischio clinico moderato-alto la prescrizione dell'attività fisica deve essere individualizzata in maniera ancora più rigorosa sulla base del carico metabolico suscettibile di indurre segni o sintomi anomali. Tuttavia, anche nei pazienti più compromessi, limitate quantità di attività fisica adeguatamente supervisionata esercitano comunque un effetto positivo, in quanto consentono di condurre una vita più autonoma e di contrastare la depressione correlata alla malattia. Sono disponibili dati sulla prescrizione di un allenamento aerobico basata sulle evidenze in determinate categorie di pazienti coronaropatici<sup>205</sup>.

#### **Valutazione del rischio clinico**

Nei pazienti con MCV la prescrizione dell'attività fisica è fortemente condizionata dal rischio correlato all'esercizio. Gli attuali

algoritmi per la stratificazione del rischio aiutano ad identificare i pazienti ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari correlati all'esercizio che verosimilmente necessitano di un monitoraggio cardiaco più intensivo<sup>338,339</sup>, e la sicurezza dei programmi di attività fisica supervisionata che si attengono alle indicazioni per la stratificazione del rischio associato all'esercizio è ampiamente riconosciuta. L'occorrenza di eventi cardiovascolari maggiori durante attività aerobica supervisionata nell'ambito di un programma riabilitativo è rara, nell'ordine da 1 su 50 000 a 1 su 120 000 ore di esercizio/paziente, con una letalità compresa tra 1 su 340 000 e 1 su 750 000 ore di esercizio/paziente<sup>340,341</sup>. Lo stesso vale per i pazienti con scompenso cardiaco cronico e ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra, in classe NYHA II-IV e trattati con terapia ottimale di background per lo scompenso cardiaco secondo quanto indicato nelle linee guida<sup>342</sup>.

#### **Le novità più importanti**

- Nessuna novità di rilievo è emersa in questo ambito negli ultimi anni.

#### **Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

Resta tuttora da definire se:

- Gli effetti favorevoli sugli esiti possano essere conseguiti mediante attività fisica di minore durata ed intensità in categorie di pazienti che sono impossibilitati a seguire le raccomandazioni (anziani, con decondizionamento o scompenso cardiaco avanzato).
- La relazione dose-risposta tra efficienza cardiorespiratoria e riduzione del rischio cardiovascolare osservata in prevenzione primaria si applichi anche nel contesto della prevenzione secondaria.
- Una regolare attività fisica produca un miglioramento degli esiti a lungo termine nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.
- Un allenamento ad intervalli ad alta intensità sia superiore ad un allenamento continuo di intensità moderata nel migliorare la capacità funzionale e nell'indurre il rimodellamento positivo del ventricolo sinistro nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

### **4.5 Trattamento dei fattori psicosociali**

#### **Messaggio chiave**

- Gli interventi psicologici possono contrastare lo stress psicosociale e favorire comportamenti e stili di vita salutari.

#### **4.5.1 Introduzione**

Gli interventi psicologici hanno l'obiettivo di contrastare lo stress psicosociale e di promuovere comportamenti e stili di vita sani mediante percorsi di counseling individuale o di gruppo sui fattori di rischio psicosociali e su come affrontare la malattia, nonché attraverso l'implementazione di terapie cognitivo-comportamentali, programmi di gestione dello stress, pratiche di meditazione e di training autogeno, tecniche di biofeedback e respirazione, yoga e/o tecniche di rilassamento muscolare<sup>199,200</sup>. Inoltre, possono verosimilmente avere un impatto positivo sui fattori di rischio fisiologici e sul senso di disagio, anche quando attuati in aggiunta ad un programma riabilitativo convenzionale<sup>199</sup>. Due metanalisi e due RCT<sup>86,199,343,348</sup> ne hanno recentemente dimostrato il loro effetto additivo sulla pre-

**Raccomandazioni sulla gestione dei fattori psicosociali**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Devono essere prescritti interventi comportamentali e multimodali che includano informazioni sulla salute e sull'attività fisica, nonché una psicoterapia per la gestione dei fattori di rischio psicosociali e per affrontare la malattia.	I	A	Forte	195, 197-200
In presenza di sintomi clinicamente significativi di depressione, ansia e ostilità, devono essere prese in considerazione la psicoterapia, la terapia medica o l'assistenza integrata. Tale approccio può ridurre i sintomi dell'umore e migliorare la qualità di vita correlata alla salute, anche se le evidenze a supporto di un effetto favorevole sugli endpoint cardiaci non sono ancora conclusive.	Ila	A	Forte	85,86, 199,200, 343-347

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.<sup>b</sup>livello di evidenza.<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

venzione della CI, in particolar modo nei pazienti che avevano conseguito gli obiettivi comportamentali<sup>349</sup>. Le evidenze disponibili indicano che i programmi di intervento devono essere personalizzati sulla base del profilo di rischio di ciascun paziente e tenendo conto degli aspetti genere-specifici<sup>199,350</sup>.

#### 4.5.2 Interventi specifici atti a contrastare la depressione, l'ansia e il senso di disagio

Alcuni RCT ed una metanalisi, che hanno analizzato nello specifico la depressione in pazienti affetti da MCV, hanno dimostrato che sia la psicoterapia<sup>84,85,351-353</sup> sia gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina<sup>354-356</sup> sono efficaci e sicuri nel trattamento della depressione clinicamente significativa nei pazienti coronaropatici, anche se le evidenze a sostegno di un loro effetto favorevole sugli endpoint cardiovascolari non si sono rivelate sufficienti per trarre conclusioni definitive. Se, da un lato, nella maggior parte degli studi non è stato documentato alcun beneficio<sup>84,351-356</sup>, dall'altro un recente RCT ha riportato una riduzione della sintomatologia depressiva e degli eventi cardiaci avversi maggiori<sup>85</sup>. Un'analisi secondaria di un altro RCT ha evidenziato effetti favorevoli sulla funzione cardiovascolare unicamente negli uomini di etnia caucasica<sup>344</sup> e nei pazienti che avevano risposto alla terapia antidepressiva<sup>346</sup>. I risultati di studi non randomizzati indicano che, in alcuni casi, gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina inducono un miglioramento della prognosi nei pazienti affetti da depressione con<sup>345</sup> o senza<sup>347</sup> storia di MCV.

A differenza della depressione, a tutt'oggi sono disponibili solo pochi studi che abbiano valutato nello specifico l'ansia in pazienti affetti da MCV. In un RCT che ha coinvolto pazienti sottoposti a BPAC, un programma di assistenza infermieristica domiciliare è risultato avere effetti benefici sull'ansia, ma il campione era troppo esiguo e il follow-up troppo breve per poter valutare l'impatto sugli eventi coronarici<sup>357</sup>.

In attesa di risultati conclusivi che dimostrino un effetto favorevole del trattamento della depressione e dell'ansia sulla prognosi dei pazienti con MCV, al momento è opportuno adottare un approccio prudente prevedendo per i pazienti con depressione clinicamente significativa l'instaurazione di un trattamento psicoterapico o di una terapia antidepressiva/ansiolitica. I pazienti che rifiutino il trattamento devono essere seguiti molto attentamente, riproponendo loro la terapia in caso di persistenza dei sintomi per oltre 4-6 settimane.

In aggiunta al trattamento dei sintomi che alterano il tono dell'umore, esistono anche altri tipi di intervento psicosociale che si sono dimostrati utili. Fra questi, i programmi di gestione dello stress sono risultati costantemente associati ad un miglioramento sia del benessere soggettivo sia dei livelli dei fattori di rischio e degli esiti cardiovascolari<sup>199,200,358</sup>. Nei pazienti con CI che manifestano atteggiamenti di ostilità, gli interventi di gruppo per il controllo dei comportamenti ostili possono contribuire a ridurre non solo il grado osservato di ostilità ma anche lo stato di depressione, la frequenza cardiaca a riposo e la risposta cardiovascolare allo stress mentale, risultando anche in un maggiore sostegno sociale e una maggiore soddisfazione nei confronti della vita<sup>359,360</sup>. Specifiche terapie comportamentali di gruppo possono rivelarsi utili nelle donne per ridurre il senso di disagio<sup>348,350,361</sup>. Di recente, un programma di gruppo per la gestione e riduzione dello stress nelle donne si è dimostrato efficace in termini di prolungamento della vita, a prescindere da altri fattori prognostici<sup>348,358</sup>.

La riorganizzazione del lavoro volta a migliorare l'autonomia e ad accrescere le capacità di controllo nell'ambiente di lavoro può portare ad un maggiore sostegno sociale e ad un'attenuazione delle risposte fisiologiche allo stress. Di conseguenza, una riduzione dello stress lavorativo nei dirigenti e nei supervisor può ripercuotersi positivamente sulla loro salute, migliorando nel contempo anche la percezione di supporto sociale fra i loro dipendenti<sup>362</sup>.

#### Le novità più importanti

- Sempre più numerose sono le evidenze che dimostrano l'efficacia degli interventi psicologici nel contrastare lo stress psicosociale, nel promuovere comportamenti sani e nel contribuire a prevenire lo sviluppo di MCV.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Le evidenze disponibili non consentono di trarre conclusioni definitive circa l'efficacia del trattamento della depressione o dell'ansia clinicamente significativa in termini di miglioramento degli endpoint cardiovascolari.

#### 4.6 Peso corporeo

##### Messaggi chiave

- Tanto il sovrappeso quanto l'obesità sono associati al rischio di morte nei pazienti con MCV<sup>363-365</sup>.
- Esiste una correlazione lineare positiva tra IMC e mortalità per tutte le cause<sup>363</sup>.
- La mortalità per tutte le cause è più bassa negli individui con IMC tra 20 e 25 kg/m<sup>2</sup><sup>363-365</sup>.
- Maggiori riduzioni di peso corporeo non hanno un effetto protettivo contro le MCV<sup>366-369</sup>.

**Raccomandazione relativa al peso corporeo**

Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Nei soggetti in sovrappeso od obesi è raccomandata una riduzione del peso corporeo, in quanto associata ad effetti favorevoli sulla pressione arteriosa e sui livelli lipidici che verosimilmente si traducono in una minore incidenza di MCV.	I	A	Forte	363-365

MCV, malattia cardiovascolare.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

**4.6.1 Introduzione**

In molti paesi una riduzione dei maggiori fattori di rischio, come gli elevati valori di colesterolo e di pressione arteriosa e più recentemente l'abitudine al fumo, ha determinato una diminuzione della mortalità cardiovascolare. Fanno eccezione a questo andamento il peso corporeo e il diabete, che sono gradatamente aumentati con il decrescere degli altri fattori di rischio. L'obesità sta assumendo i caratteri di una vera e propria epidemia mondiale che colpisce tanto i bambini quanto gli adulti<sup>370</sup>. Lo scenario si è modificato a tal punto che negli Stati Uniti, qualora l'andamento dell'obesità per il periodo 2005-2020 resti incontrollato, la percentuale di soggetti obesi rischia di vanificare gli effetti positivi derivanti dalla diminuzione della percentuale di fumatori<sup>371</sup>. In Europa, un recente studio che ha incluso circa 360 000 partecipanti provenienti da 9 paesi europei ha dimostrato che l'obesità generale e l'adiposità addominale sono entrambe associate ad aumentato rischio di mortalità<sup>372</sup>.

**4.6.2 Peso corporeo e rischio**

È ormai riconosciuto che una delle componenti del grasso addominale, e cioè il tessuto adiposo viscerale, è un organo endocrino metabolicamente attivo in grado di sintetizzare e rilasciare in circolo una consistente varietà di peptidi e di composti non peptidici dotati di un potenziale ruolo nell'omeostasi cardiovascolare<sup>373</sup>. Questo processo ha delle ripercussioni sui fattori di rischio cardiovascolare e, quindi sul rischio globale e gli effetti meccanici del sovrappeso condizionano la morbosità e la mortalità di natura non cardiovascolare. Le implicazioni del sovrappeso sulla salute sono riportate nella Tabella 10.

**Tabella 10.** Potenziali effetti cardiovascolari avversi del sovrappeso.

- Aumentata insulino-resistenza (intolleranza al glucosio, diabete mellito di tipo 2)
- Elevata pressione arteriosa
- Stato infiammatorio sistemico e protrombotico
- Albuminuria
- Dislipidemia (elevati livelli di: colesterolo totale, LDL e non HDL, trigliceridi, apolipoproteina B, LDL piccole e dense; ridotti livelli di colesterolo HDL e apolipoproteina A1)
- Anomalie cardiovascolari e cerebrovascolari (disfunzione endoteliale, scompenso cardiaco, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, ictus, alterata geometria del ventricolo sinistro, disfunzione sistolica e diastolica, iperattività simpatica)

HDL, lipoproteina ad alta densità; LDL, lipoproteina a bassa densità.

È singolare che gli effetti dell'aggiustamento con analisi multivariata sull'associazione tra livelli lipidici e rischio globale e tra peso corporeo e rischio globale siano differenti. Dopo aggiustamento per altri fattori di rischio maggiori, elevate concentrazioni di colesterolo totale e ridotti livelli di colesterolo HDL rimangono correlati in maniera indipendente al rischio globale, mentre l'associazione tra peso corporeo e rischio globale tende a perdere significatività. Questo non sta ad indicare che il peso corporeo abbia poca rilevanza, al contrario rappresenta un fattore critico in ragione delle sue ripercussioni sul rischio globale derivanti dai suoi effetti avversi su molteplici fattori di rischio.

**4.6.3 Quale indice di obesità è il miglior predittore di rischio cardiovascolare?**

L'IMC [peso (kg)/altezza (m)<sup>2</sup>] è stato largamente utilizzato per definire le diverse categorie di peso. Nell'adulto, il sovrappeso viene identificato da un IMC compreso tra 25 e 29.9 kg/m<sup>2</sup>, mentre l'obesità da un IMC ≥30 kg/m<sup>2</sup>. Un aumento dell'IMC è fortemente correlato al rischio di MCV.

Tuttavia, è stata avanzata l'ipotesi che la distribuzione regionale del tessuto adiposo possa essere più importante del peso corporeo totale nel determinare il rischio cardiovascolare, suscitando un interesse crescente nelle misure antropometriche per la definizione del rischio e nella valutazione precisa della diversa distribuzione della massa grassa e magra (Tabella 11). La maggior parte dei dati disponibili riguarda l'IMC, il rapporto vita-fianchi e la semplice circonferenza vita. Per una misurazione ottimale della circonferenza vita, questa deve essere effettuata in corrispondenza del punto intermedio tra il margine inferiore dell'ultima costa e la cresta iliaca antero-superiore con il soggetto in posizione eretta. I valori di riferimento stabiliti dall'OMS<sup>374</sup> sono quelli maggiormente applicati in Europa; questi sono articolati su due livelli:

- Livello d'azione 1 – una circonferenza vita ≥94 cm per gli uomini e ≥80 cm per le donne definisce il valore soglia oltre il quale occorre evitare ulteriori incrementi ponderali.
- Livello d'azione 2 – una circonferenza vita ≥102 cm per gli uomini e ≥88 cm per le donne definisce il valore soglia per il quale occorre raccomandare una riduzione di peso.

Questi valori sono stati calcolati con riferimento all'etnia caucasica e, pertanto, per altri gruppi razziali ed etnici è necessario applicare differenti cut-off (valori discriminanti) per le misure antropometriche.

**Tabella 11.** Indici di obesità generale e di adiposità addominale.

Indici di obesità generale
Indice di massa corporea
Indici di adiposità addominale
Circonferenza vita
Rapporto vita-fianchi
Rapporto vita-altezza
Indici diretti di massa grassa
Analisi dell'impedenza bioelettrica
Spessore delle pliche cutanee
Indici di obesità generale e adiposità addominale
Assorbiometria a doppio raggio X
Ultrasonografia
Tomografia computerizzata
Risonanza magnetica

Alcuni studi prospettici, seppur di piccole dimensioni, hanno osservato che gli indici di adiposità addominale correlavano in misura più forte rispetto all'IMC con l'incidenza di eventi ischemici nelle donne<sup>375,376</sup> ma non negli uomini. In un ampio studio di prevalenza caso-controllo il rapporto vita-fianchi ha mostrato una più forte associazione con l'infarto del miocardio rispetto all'IMC in pazienti di entrambi i sessi<sup>377</sup>.

È possibile che una circonferenza vita elevata sia maggiormente predittiva del rischio di diabete rispetto all'IMC nelle donne ma non negli uomini. Di contro, in una recente meta-analisi di 32 studi non sono state evidenziate differenze complessive tra IMC, circonferenza vita e rapporto vita-fianchi e la loro associazione con l'incidenza di diabete<sup>378</sup>, né differenze sostanziali tra i sessi. Tuttavia, il limitato numero di studi incluso in ciascun gruppo ha portato gli autori a poter effettuare una valutazione solamente parziale dell'eterogeneità dei risultati in rapporto al sesso. Recenti evidenze derivanti da una meta-analisi della Prospective Studies Collaboration<sup>363</sup>, che ha incluso un numero complessivo di oltre 900 000 pazienti, hanno documentato una correlazione lineare positiva tra valori di IMC compresi tra 22.5 e 25.0 kg/m<sup>2</sup> e la mortalità per ogni causa.

In un'analisi raggruppata di 19 studi prospettici (per un numero complessivo di 1.46 milioni di soggetti adulti di razza caucasica)<sup>364</sup> valori di IMC compresi tra 20.0 e 24.9 kg/m<sup>2</sup> sono risultati associati con i tassi più bassi di mortalità per tutte le cause. In una popolazione asiatica (relativa a 19 coorti per un totale di 1.1 milioni di individui)<sup>365</sup> il minor rischio di mortalità è stato riscontrato nei soggetti con IMC compreso tra 22.6 e 27.5 kg/m<sup>2</sup> e il rischio aumentava per valori di IMC sia superiori che inferiori a tale range con una correlazione ad U. Il fatto che in questo studio, così come in precedenti analisi effettuate in ambito europeo, il medesimo range ottimale di IMC sia risultato associato al minor rischio di mortalità depone a sfavore dell'utilizzo di valori soglia di IMC specifici per razza ed etnia per definire il sovrappeso e l'obesità<sup>363</sup>.

Nello studio multicentrico di coorte EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), l'IMC, la circonferenza vita e il rapporto vita-fianchi hanno dimostrato tutti un'associazione indipendente con la mortalità per ogni causa, portando gli autori a raccomandare l'uso della circonferenza vita o del rapporto vita-fianchi in aggiunta all'IMC per la valutazione del rischio di mortalità, sebbene non fosse stato effettuato alcun confronto diretto tra l'entità dell'associazione dei vari indici<sup>372</sup>. Questi dati sono in linea con i risultati ottenuti in altre quattro coorti di soggetti adulti (British Women's Heart and Health Study, Caerphilly Prospective Study, Boyd Orr Study e Maidstone-Dewsbury Study)<sup>379</sup>, che imputano la correlazione leggermente maggiore tra adiposità centrale e mortalità per ogni causa ad un effetto causale inverso, che probabilmente incide sull'IMC (a causa della perdita di massa muscolare e di grasso corporeo) piuttosto che all'adiposità in toto<sup>380</sup>.

In considerazione delle evidenze che documentano una scarsa accuratezza ed attendibilità della misurazione della circonferenza vita e della circonferenza fianchi<sup>381-383</sup>, questi indici di adiposità viscerale non possono essere utilizzati in alternativa all'IMC nella pratica clinica routinaria; è altrettanto rilevante il fatto che l'IMC non si è dimostrato un predittore più potente degli altri indici nei confronti degli esiti di qualsiasi tipo, mentre gli indicatori di obesità centrale hanno mostrato un'associazione relativamente più forte con la mortalità per tutte le cause e il diabete di tipo 2. Un'ulteriore domanda correlata è se gli indicatori di adiposità regionale forniscano un va-

lore aggiunto alla capacità predittiva dell'IMC nell'identificare i soggetti a rischio di futuri eventi cardiovascolari. D'altro canto, la rivendicazione di misure dirette della massa grassa, ad esempio mediante l'analisi dell'impedenza bioelettrica o l'uso della plicometria, può rivelarsi problematica nella pratica clinica e di sanità pubblica di routine per le difficoltà legate all'accuratezza ed attendibilità delle misurazioni<sup>383-386</sup>. È stato descritto l'impiego di diverse metodiche per valutare la distribuzione corporea del tessuto adiposo, come la tomografia computerizzata, l'ultrasonografia (in particolare a livello epicardico), l'assorbimetria a doppio raggio X e la RM. Ciascuna di queste tecniche può essere utilizzata per monitorare le variazioni di grasso intra-addominale, tuttavia sono dispendiose sia in termini di tempo che di costi e devono essere considerate strumenti di indagine specialistici e non strumenti per la valutazione quotidiana del rischio.

Allo stato attuale, sembra che non vi siano evidenze sufficientemente solide per ritenere che la misurazione della circonferenza vita o le misure dirette della massa grassa debbano sostituire l'IMC nella sorveglianza a livello di sanità pubblica e nella pratica clinica di routine.

#### 4.6.4 Il paradosso dell'obesità in pazienti con coronaropatia accertata

Se, da un lato, a livello di popolazione l'obesità risulta associata ad un aumento del rischio di MCV e della mortalità, dall'altro nei pazienti con coronaropatia accertata le evidenze sono invece contraddittorie. Le revisioni sistematiche su pazienti affetti da coronaropatia o sottoposti a PCI hanno documentato un fenomeno, definito "paradosso dell'obesità", secondo il quale l'obesità esercita un effetto protettivo contro una prognosi avversa<sup>366-369</sup>.

#### 4.6.5 Trattamento

La dieta, l'attività fisica e le modificazioni comportamentali, pur rappresentando le fondamenta del trattamento del sovrappeso e dell'obesità (Tabella 12), si rilevano spesso interventi inefficaci a lungo termine. Per i pazienti con un IMC  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> o con un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> in presenza di condizioni di comorbidità ad alto rischio, le sole opzioni sono costituite dalla terapia medica con orlistat<sup>388</sup> e/o dalla chirurgia bariatrica<sup>389</sup>, da prendere in considerazione dopo che siano stati tentati i tradizionali interventi dietetici combinati con l'attività fisica e nei pazienti che non presentino disturbi psichiatrici non controllati ed il cui stato di salute sia tale che i benefici della chirurgia superano i rischi. Le principali questioni nell'ambito della chirurgia bariatrica riguardano la mancanza di consenso generale relativamente alle diverse procedure disponibili e al perfezionamen-

**Tabella 12.** Classificazione del peso corporeo in base all'indice di massa corporea nell'adulto<sup>387</sup>.

Adulto (>18 anni)	Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> )
Sottopeso	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sovrappeso	25-29.9
Obeso	$\geq 30$
Classe 1	30-34.9
Classe 2	35-39.9
Classe 3	$\geq 40$
Classe 4	$\geq 50$
Classe 5	$\geq 60$

to delle tecniche che porterà sempre più a ridurre i rischi associati all'intervento.

**Le novità più importanti**

- Non si può escludere che la condizione di sottopeso sia associata ad aumentata morbosità e mortalità cardiovascolare.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Resta da definire se gli indicatori di adiposità regionale forniscano un valore aggiunto alla capacità predittiva dell'IMC nell'identificare i soggetti a rischio di futuri eventi cardiovascolari.
- Restano da definire i rispettivi ruoli della dieta, dell'attività fisica e delle modificazioni comportamentali nella gestione dei soggetti in sovrappeso od obesi.

**4.7 Pressione arteriosa**

**Messaggio chiave**

- Elevati valori pressori rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio per CI, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare, PAD, insufficienza renale e fibrillazione atriale.

**4.7.1 Introduzione**

In numerosi studi epidemiologici, una pressione arteriosa elevata è stata identificata come un fattore di rischio per CI, scompenso cardiaco, malattia cerebrovascolare, PAD, insufficienza renale e, più recentemente, fibrillazione atriale (FA)<sup>409,410</sup>. Diversi studi osservazionali hanno anche evidenziato che la presenza di elevati valori pressori si associa ad un deterioramento cognitivo e ad un'aumentata incidenza di demenza<sup>411</sup>. Da una metanalisi di dati osservazionali, che ha coinvolto oltre un mi-

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Gli interventi sullo stile di vita, come il controllo del peso, una regolare attività fisica, un moderato consumo alcolico, la restrizione sodica e un maggiore consumo di frutta, verdura e latticini magri sono raccomandati in tutti i pazienti ipertesi o con PA normale-alta.	I	B	Forte	274,285, 390-393
Tutte le principali classi di farmaci antipertensivi (cioè diuretici, ACE-inibitori, calcioantagonisti, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II e betabloccanti) non presentano differenze significative nella loro capacità di ridurre efficacemente la PA e devono quindi essere raccomandati per l'instaurazione e il mantenimento della terapia antipertensiva.	I	A	Forte	394
I betabloccanti ed i diuretici tiazidici non sono raccomandati nei pazienti ipertesi con fattori di rischio metabolici multipli che possono aumentare il rischio di diabete di nuova insorgenza.	III	A	Forte	395,396
Nei pazienti diabetici sono raccomandati gli ACE-inibitori e gli inibitori del sistema renina-angiotensina.	I	A	Forte	397-399
La stratificazione del rischio mediante le carte SCORE è raccomandata quale requisito essenziale per il paziente iperteso*.	I	B	Forte	45,400
Tuttavia, tenuto conto che il danno d'organo subclinico è stato riportato essere un predittore di mortalità cardiovascolare indipendentemente dallo SCORE, è necessario incoraggiare la ricerca di danno d'organo subclinico, in particolare nei soggetti a rischio basso o moderato (SCORE 1-4%)*.*.	IIa	B	Debole	45,400
Il trattamento farmacologico deve essere iniziato tempestivamente nei pazienti con ipertensione di grado 3 e in quelli con ipertensione di grado 1 o 2 che presentino un rischio cardiovascolare globale alto o molto alto.	I	C	Forte	401
Il trattamento farmacologico può essere differito di alcune settimane nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 che presentano un rischio cardiovascolare globale moderato, e di alcuni mesi in quelli con ipertensione di grado 1 senza altri fattori di rischio, mentre si tentano gli interventi sullo stile di vita.	IIb	C	Debole	401
In tutti i pazienti ipertesi ridurre la PA sistolica al di sotto di 140 mmHg (e la PA diastolica al di sotto di 90 mmHg).	IIa	A	Forte	402-404
La terapia con statine deve essere presa in considerazione in tutti i pazienti ipertesi con malattia cardiovascolare accertata, o con diabete di tipo 2, o con un rischio stimato di mortalità cardiovascolare a 10 anni ≥5% (sulla base delle carte SCORE)**.*.	IIa	B	Forte	405
La terapia antiaggregante piastrinica, in particolare l'aspirina a basso dosaggio, è raccomandata nei pazienti ipertesi con pregressi eventi cardiovascolari.	I	A	Forte	398
La terapia antiaggregante piastrinica può essere presa in considerazione nei pazienti ipertesi senza storia di malattia cardiovascolare ma che presentino disfunzione renale o siano ad elevato rischio cardiovascolare.	IIb	A	Debole	406-408

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; PA, pressione arteriosa.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

\**ndr*: in Italia è preferibile l'uso del punteggio e delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità.

\*\**ndr*: rischio CUORE tra 3% e 20%.

\*\*\**ndr*: rischio CUORE ≥20%.

lione di soggetti, è emerso che la mortalità per CI ed ictus aumenta in modo progressivo e lineare a partire da livelli di PAS di 115 mmHg e di PAD di 75 mmHg<sup>412</sup>.

In alcuni studi una pressione pulsatoria elevata (PAS meno PAD) è risultata un fattore predittivo di esiti cardiovascolari sfavorevoli più potente rispetto sia alla PAS che alla PAD ed in grado di identificare i pazienti con ipertensione sistolica a rischio particolarmente elevato<sup>414</sup>. Tuttavia, nell'ambito della più ampia metanalisi di dati osservazionali sinora eseguita (61 studi di cui il 70% europei)<sup>412</sup>, i valori pressori sistolici e diastolici sono risultati predittivi della mortalità coronarica e cerebrovascolare in maniera più evidente rispetto alla pressione pulsatoria, anche se il crescente ruolo predittivo della pressione pulsatoria è stato confermato nei pazienti di età >55 anni.

I soggetti con elevati valori pressori molto spesso presentano anche altri fattori di rischio per MCV (diabete, insulino-resistenza, dislipidemia) e danno d'organo che possono interagire fra loro, facendo sì che il rischio globale del paziente iperteso risulti elevato anche a fronte di un incremento solo lieve o moderato della pressione arteriosa.

#### 4.7.2 Definizione e classificazione dell'ipertensione arteriosa

La definizione e la classificazione dell'ipertensione arteriosa sono riportate nella Tabella 13.

L'ipertensione sistolica isolata è suddivisa anch'essa in gradi 1, 2 e 3 sulla base dell'incremento di PAS nei range indicati, mentre i valori di PAD rimangono per definizione <90 mmHg. I gradi 1, 2 e 3 corrispondono alla classificazione di ipertensione lieve, moderata e grave. Questa terminologia è stata omessa per non creare problemi interpretativi con la quantificazione del rischio cardiovascolare globale.

**Tabella 13.** Definizione e classificazione dei valori di pressione arteriosa<sup>a</sup>.

Categoria	PA sistolica (mmHg)		PA diastolica (mmHg)
Ottimale	<120	e	<80
Normale	120-129	e/o	80-84
Normale-alta	130-139	e/o	85-89
Ipertensione di grado 1	140-159	e/o	90-99
Ipertensione di grado 2	160-179	e/o	100-109
Ipertensione di grado 3	≥180	e/o	≥110
Ipertensione sistolica isolata	≥140	e	<90

PA, pressione arteriosa.

<sup>a</sup>valori pressori nei soggetti non trattati.

#### 4.7.3 Valutazione diagnostica

Secondo le attuali linee guida congiunte della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa/ESC<sup>401</sup>, la valutazione laboratoristica routinaria del paziente iperteso deve includere: glicemia a digiuno, colesterolemia totale, colesterolo LDL ed HDL, trigliceridemia a digiuno, potassiemia, uricemia, creatinemia, stima della clearance della creatinina (con la formula di Cockcroft-Gault) o del GFR [eGFR; con la formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease); la formula CKD-EPI risulta più accurata della formula MDRD sia in generale che nella maggior parte delle sottocategorie, in particolare per valori di eGFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>], emoglobina ed ematocrito, analisi delle urine (completato da test con la striscia reattiva per identificare la

presenza di microalbuminuria, analisi del sedimento urinario, determinazione quantitativa della proteinuria in caso di positività alla striscia) ed ECG. I test invece raccomandati sono i seguenti: esame ecocardiografico, valutazione ultrasonografica carotidea, ABI, esame del fundus oculi e la misurazione della velocità dell'onda di polso. In presenza di una glicemia a digiuno >5.6 mmol/l (100 mg/dl) o di valori di emoglobina glicata (HbA<sub>1c</sub>) 5.7-6.4% [con standardizzazione secondo il sistema DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)] si raccomanda di eseguire la curva da carico di glucosio (vedi Sezione 4.8). Fra i test raccomandati è compresa la misurazione della pressione arteriosa a domicilio o il monitoraggio ambulatoriale delle 24h.

#### 4.7.4 Misurazione della pressione arteriosa

La valutazione della pressione arteriosa deve essere basata su misurazioni ripetute eseguite in occasioni diverse. Se i valori pressori risultano solo lievemente al di sopra della norma, è opportuno ripetere una serie di misurazioni nell'arco di alcuni mesi per meglio definire i valori di pressione arteriosa "abituali" per quel paziente e stabilire se sia necessario instaurare una terapia farmacologica. Se, viceversa, i valori pressori sono più elevati o si accompagnano ad evidenza di danno d'organo, o coesistenza di altri fattori di rischio cardiovascolare o di malattia coronarica o renale clinicamente manifesta, la ripetizione delle misurazioni pressorie deve essere eseguita in un periodo di tempo più breve al fine di pervenire alle relative decisioni terapeutiche. Le misurazioni ripetute della pressione arteriosa, da effettuarsi in diverse occasioni, consentono di identificare quella quota relativamente numerosa di soggetti nei quali, dopo le prime visite mediche, i valori pressori rientrano nel range di normalità. Verosimilmente, in questi soggetti le misurazioni dovranno essere eseguite più frequentemente rispetto alla popolazione generale, senza che si prefiguri la necessità di un trattamento farmacologico dato che il loro profilo di rischio cardiovascolare è probabilmente basso.

Nei pazienti con infarto miocardico in terapia antipertensiva prima dell'episodio infartuale, i valori pressori possono mantenersi più bassi se non addirittura rientrare nella norma anche senza la necessità di trattamento farmacologico. In questi casi, occorre effettuare misurazioni ripetute della pressione al fine di verificare eventuali innalzamenti dei valori che richiederebbero la ripresa immediata della terapia antipertensiva.

#### 4.7.5 Misurazione sfigmomanometrica o clinica della pressione arteriosa

In ragione delle progressive restrizioni all'impiego del mercurio in alcuni paesi europei, gli strumenti di misurazione pressoria alternativi allo sfigmomanometro a mercurio stanno assumendo un ruolo sempre più importante. Tuttavia, tali strumenti devono essere adeguatamente testati e validati secondo protocolli standardizzati<sup>415</sup>. È sconsigliato l'uso di dispositivi che rilevano la pressione arteriosa al polso o al dito, in quanto possono generare misurazioni poco accurate. La misurazione auscultatoria con sfigmomanometro a mercurio effettuata da un osservatore esperto rappresenta tuttora il metodo preferenziale per la rilevazione clinica della pressione arteriosa.

#### 4.7.6 Monitoraggio ambulatoriale e domiciliare della pressione arteriosa

Il valori pressori rilevati mediante monitoraggio ambulatoriale o automisurazione domiciliare sono strettamente correlati alla

prognosi<sup>416</sup>. Tali metodi di rilevazione pressoria possono rivelarsi utili sia nei pazienti non trattati farmacologicamente sia in quelli in terapia antipertensiva al fine di monitorare gli effetti del trattamento e di ottimizzare l'aderenza alla terapia. Inoltre, consentono di diagnosticare due particolari condizioni cliniche, vale a dire l'"ipertensione da camice bianco", altrimenti definita ipertensione clinica isolata, caratterizzata da una pressione clinica persistentemente elevata ma da valori pressori perfettamente normali al monitoraggio ambulatoriale, e l'"ipertensione mascherata", caratterizzata da una normale pressione sfigmomanometrica e da un'elevata pressione al monitoraggio ambulatoriale<sup>417</sup>. I valori soglia per porre diagnosi di ipertensione sulla base delle misurazioni pressorie effettuate con monitoraggio ambulatoriale o domiciliare sono differenti da quelli previsti con la misurazione sfigmomanometrica o clinica (Tabella 14).

La diagnosi di ipertensione e la valutazione del trattamento sono tuttora prevalentemente basate sulla misurazione sfigmomanometrica o clinica della pressione arteriosa.

**Tabella 14.** Valori soglia di pressione arteriosa (PA) per porre diagnosi di ipertensione in base alle diverse modalità di misurazione pressoria.

	PA sistolica (mmHg)	PA diastolica (mmHg)
Sfigmomanometrica o clinica	140	90
Monitoraggio delle 24h	125-130	80
Periodo diurno	130-135	85
Periodo notturno	120	70
Domiciliare	130-135	85

#### 4.7.7 Stratificazione del rischio nel paziente iperteso

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico dipende non solo dai valori pressori, ma anche dal rischio cardiovascolare globale, che deve essere valutato mediante anamnesi accurata, esame obiettivo ed esami di laboratorio al fine di identificare:

- la presenza di MCV o insufficienza renale clinicamente manifesta,
- la presenza di MCV subclinica,
- la coesistenza di altri fattori di rischio.

La presenza di MCV o insufficienza renale clinicamente manifesta (Tabella 15) aumenta in maniera considerevole il rischio di eventi cardiovascolari futuri indipendentemente dai livelli pressori. Questo è altrettanto vero in concomitanza di ipertensione ed altri fattori di rischio cardiovascolare, non ultimo il diabete.

Anche la coesistenza di altri fattori di rischio (abitudine al fumo, elevata colesterolemia, familiarità per MCV precoce) aggiunge molto al rischio associato ad un lieve incremento della pressione arteriosa<sup>45</sup>. La stratificazione del rischio mediante le carte SCORE [ndr: in Italia è preferibile l'uso del punteggio e delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità] costituisce requisito essenziale per il paziente iperteso.

Poiché il danno d'organo è ritenuto uno stadio intermedio nel *continuum* della malattia vascolare ed uno dei determinanti del rischio cardiovascolare totale, è importante ricercare attentamente i segni di coinvolgimento d'organo.

L'evidenza elettrocardiografica di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS), basata sulla positività dell'indice di Sokolow-Lyons

o dell'indice di Cornell modificato, o ancora sui criteri Novacode di recente introduzione<sup>418</sup>, rappresenta un fattore predittivo indipendente di eventi cardiovascolari. Tale approccio può essere utilizzato per documentare la regressione dell'IVS, in associazione forse ad una minore incidenza di FA di nuova insorgenza<sup>419</sup>. In un recente studio prospettico è stato sottolineato il ruolo del voltaggio dell'onda R nella derivazione aVL quale indicatore prognostico nei pazienti ipertesi senza evidenza elettrocardiografica di IVS.

La valutazione ecocardiografica è più sensibile rispetto all'ECG nell'identificare la presenza di IVS e nel predire il rischio cardiovascolare e può essere utile per una più accurata stratificazione del rischio globale e nel guidare l'intervento terapeutico. Le alterazioni cardiache rilevate all'esame ecocardiografico permettono di quantificare in maniera più precisa la massa ventricolare sinistra e di definire i diversi modelli geometrici di IVS, nonché hanno un valore predittivo aggiuntivo<sup>420</sup>.

La valutazione ultrasonografica delle arterie carotidi integrata dalla misurazione dell'IMT e dalla ricerca di placche ateromasiche si è rivelata in grado di predire l'incidenza di ictus ed infarto miocardico<sup>421</sup>. Tuttavia, tale valutazione non dovrebbe essere limitata alle sole arterie carotidi comuni (sede infrequente di aterosclerosi) in quanto, seppur utile per analizzare l'ipertrofia vascolare, la tecnica non permette di escludere la presenza di placche ateromasiche più frequentemente localizzate a livello della biforcazione carotidea e/o a livello delle carotidi interne. Queste alterazioni sono di frequente riscontro nei pazienti ipertesi non trattati e senza evidenza di danno d'organo; l'esame ultrasonografico delle arterie carotidi permette pertanto l'identificazione del danno d'organo vascolare e una stratificazione del rischio più accurata.

Anche l'ABI, quando <0.9, può essere considerato un marker di danno vascolare. Un ridotto ABI indica la presenza di un processo aterogeno avanzato<sup>422</sup>, mentre la valutazione dell'IMT può favorire la diagnosi di alterazioni vascolari più precoci<sup>421</sup>.

La misurazione dell'onda di polso carotidea-femorale è un approccio non invasivo che permette una valutazione della distensibilità arteriosa<sup>423</sup>; inoltre, questo parametro è risultato predittivo di eventi cardiovascolari morbosi e mortali, di eventi coronarici e di ictus sia nei pazienti con ipertensione arteriosa non complicata sia nella popolazione generale. Anche se la relazione tra distensibilità arteriosa ed eventi cardiovascolari è di tipo continuo, è stato indicato un valore soglia superiore ai 12 m/s che può essere impiegato, negli ipertesi di mezza età, come stima conservativa della presenza di un'alterazione significativa della funzione aortica.

La diagnosi del danno renale legato ad uno stato ipertensivo si basa sul riscontro di disfunzione renale e/o di un'elevata escrezione urinaria di albumina. La classificazione dell'insufficienza renale si fonda sul calcolo dell'eGFR mediante la formula MDRD o di Cockcroft-Gault o l'equazione CKD-EPI. Tutte e tre le formule permettono di diagnosticare un'insufficienza renale di grado lieve, in particolar modo quando i livelli di creatinina sierica ancora nella norma, il peso corporeo è basso e/o l'età è avanzata.

Sia nei pazienti ipertesi non diabetici che diabetici la presenza di microalbuminuria, anche quando inferiore agli attuali valori soglia di riferimento, si è dimostrata in grado di predire gli eventi cardiovascolari<sup>424</sup>. Inoltre, diversi studi hanno riportato una relazione continua tra escrezione urinaria di albumina ( $\geq 3.9$  mg/g nei maschi e  $\geq 7.5$  mg/g nelle femmine) e mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare. La microalbuminuria può

## QUINTA TASK FORCE CONGIUNTA DELL'ESC E DI ALTRE SOCIETÀ SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

**Tabella 15.** Fattori che influenzano la prognosi del paziente iperteso.

Fattore di rischio	Danno d'organo	Diabete mellito	MCV o malattie renali conclamate
PAS e PAD	Evidenza ECG di IVS (Sokolow-Lyons >38 mm; Cornell >2440 mm/ms; Novacode IMVS >130 g/m <sup>2</sup> (M), >115 g/m <sup>2</sup> (F))	Glicemia a digiuno ≥7.0 mmol/l (126 mg/dl) o glicemia postprandiale >11.0 mmol/l (198 mg/dl)	Malattie cerebrovascolari: ictus ischemico, emorragia cerebrale, attacco ischemico transitorio
Pressione pulsatoria (anziani)	Evidenza ECG di IVS <sup>a</sup> (IMVS ≥125 g/m <sup>2</sup> (M), ≥110 g/m <sup>2</sup> (F))		Malattie cardiache: infarto miocardico, angina, rivascolarizzazione coronarica, scompenso cardiaco
Età (M >55 anni; F >65 anni)	Ispessimento della parete carotidea (IMT >0.9 mm) o placche aterosclerotiche		Malattie renali: nefropatia diabetica, insufficienza renale [creatininemia >133 μmol/l (1.5 mg/dl) (M), >124 μmol/l (1.4 mg/dl) (F), proteinuria (>300 mg/24h)]
Abitudine al fumo	Velocità dell'onda di polso carotidea-femorale >12 m/s		Arteriopatia periferica
Dislipidemia: – CT >5.0 mmol/l (190 mg/dl), o – C-LDL >3.0 mmol/l (115 mg/dl), o – C-HDL: <1.0 mmol/l (40 mg/dl) (M), <1.2 mmol/l (46 mg/dl) (F), o – TG >1.7 mmol/l (150 mg/dl)	ABI <0.9		Retinopatia avanzata: emorragie o essudati, pailledema
Glicemia a digiuno 5.5-6.9 mmol/l (100-125 mg/dl)	Lieve incremento della creatinina plasmatica: 115-133 μmol/l (1.3-1.5 mg/dl) (M), 107-124 μmol/l (1.2-1.4 mg/dl) (F)		
Glicemia da carico alterata	Ridotto eGFR <sup>b</sup> (<60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) o ridotta clearance della creatinina <sup>c</sup> (<60 ml/min)		
Obesità addominale: circonferenza vita >102 cm (M), >88 cm (F)	Microalbuminuria 30-300 mg/24h o rapporto albumina/creatinina: ≥22 mg/g (≥2.5 mg/mmol) (M), ≥31 mg/g (≥3.5 mg/mmol) (F)		
Familiarità per MCV precoce: età <55 anni (M), <65 anni (F)			

ABI, indice caviglia-braccio; C, colesterolo; CT, colesterolemia totale; ECG, elettrocardiogramma; eGFR, filtrato glomerulare stimato; F, femmine; HDL, lipoproteina ad alta densità; IMVS, indice di massa ventricolare sinistra; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; LDL, lipoproteina a bassa densità; M, maschi; MCV, malattia cardiovascolare; PAD, pressione arteriosa diastolica; PAS, pressione arteriosa sistolica; TG, trigliceridi.

<sup>a</sup>rischio massimale di IVS: incremento dell'IMVS con un rapporto spessore parietale/raggio ≥0.42.

<sup>b</sup>formula MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

<sup>c</sup>formula di Cockcroft-Gault.

essere determinata su un campione estemporaneo di urine (la raccolta delle urine nelle 24h o solo del periodo notturno è sconsigliata perché spesso non accurata) dal calcolo della concentrazione urinaria di albumina e della creatinina.

In conclusione, le attuali evidenze indicano che il danno d'organo subclinico rappresenta un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare che, in associazione alle carte SCORE [*ndr*: in Italia è preferibile l'uso del punteggio e delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità], può contribuire ad una più accurata predizione del rischio, specie nei soggetti a rischio basso o moderato (SCORE 1-4%) [*ndr*: corrispondente al rischio CUORE tra 3% e 20%]<sup>400</sup>.

#### 4.7.8 Quali pazienti trattare e quando iniziare la terapia antipertensiva

La decisione di iniziare un trattamento farmacologico antipertensivo dipende dai valori pressori (Tabella 13) e dal rischio cardiovascolare globale (Tabella 15). I pazienti con ripetuti valori pressori indicativi di ipertensione di grado 2 o 3 sono candida-

ti alla terapia antipertensiva, giacché numerosi studi clinici controllati verso placebo hanno conclusivamente dimostrato che, in pazienti con questi valori pressori, il calo della pressione arteriosa determina una riduzione della morbosità e mortalità cardiovascolare, indipendentemente dal loro livello di rischio globale.

Le evidenze disponibili relativamente ai benefici del trattamento antipertensivo nei pazienti con ipertensione di grado 1 sono decisamente più limitate, in quanto gli studi condotti sull'ipertensione lieve avevano inizialmente arruolato pazienti prevalentemente ad alto rischio.

La tempestività dell'intervento terapeutico dipende dal livello di rischio cardiovascolare globale. Nei pazienti ipertesi ad alto rischio ogni ritardo nell'ottenere un adeguato controllo pressorio si traduce in un peggioramento degli esiti. Il trattamento farmacologico deve essere istituito immediatamente nel caso di ipertensione di grado 3 o di ipertensione di grado 1 o 2 associata ad un rischio cardiovascolare globale aumentato o notevolmente aumentato. Viceversa, il trattamento farmacolo-

gico può essere differito di alcune settimane nei pazienti con ipertensione di grado 1 o 2 che presentano un rischio cardiovascolare globale moderato, e di alcuni mesi in quelli con ipertensione di grado 1 senza altri fattori di rischio. Tuttavia, se dopo un ragionevole periodo di tempo le misure non farmacologiche non si dovessero rivelare efficaci nell'ottenere il controllo della pressione arteriosa, anche in questi pazienti sarà comunque necessario l'impiego della terapia farmacologica.

In linea di massima, sembra prudente raccomandare di istituire la terapia antipertensiva prima che si sviluppino danno d'organo subclinico o irreversibile, in quanto nei pazienti ipertesi ad alto rischio anche una terapia cardiovascolare intensiva – per quanto benefica – non è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare globale al di sotto della soglia di alto rischio.

In presenza di diabete, le evidenze provenienti da studi prospettici non supportano la decisione di iniziare la terapia antipertensiva nei pazienti con valori pressori nel range normale-alto. Pertanto, allo stato attuale si può raccomandare di istituire il trattamento nei pazienti diabetici con pressione normale-alta solo in presenza di segni di danno d'organo subclinico (in particolare microalbuminuria o proteinuria).

Nei pazienti con livelli di pressione normale-alta (PAS 130-139 mmHg o PAD 85-80 mmHg) che non presentano diabete o pregressi eventi cardiovascolari non esistono evidenze che supportino l'ipotesi dei benefici della terapia antipertensiva, fatta eccezione la capacità di ritardare la comparsa di uno stato ipertensivo.

Le modifiche dello stile di vita e un attento controllo pressorio rappresentano le strategie terapeutiche raccomandate per i pazienti con pressione arteriosa normale-alta e con un rischio aggiunto basso o moderato<sup>401</sup>.

#### 4.7.9 Come trattare

##### 4.7.9.1 Stile di vita

Gli interventi sullo stile di vita potrebbero di per sé essere sufficienti nei pazienti con pressione arteriosa solo lievemente elevata, ma devono comunque essere consigliati a tutti i pazienti che richiedono un trattamento farmacologico, in quanto possono contribuire a ridurre la posologia dei farmaci antipertensivi da utilizzare per conseguire il controllo pressorio.

Gli interventi sullo stile di vita comprendono: riduzione del peso nei soggetti in sovrappeso; riduzione dell'uso di cloruro di sodio a meno di 5 g/die; restrizione del consumo di alcool a non più di 20 g/die di etanolo negli uomini e di 10 g/die nelle donne; e attività fisica regolare nei soggetti sedentari.

In ragione dell'efficacia del potassio nel ridurre la pressione arteriosa ampiamente documentata nella dieta DASH (dieta ricca in frutta e verdura e alimenti a basso contenuto di grassi con un ridotto apporto di colesterolo così come di grassi saturi e grasso totale), in generale è opportuno consigliare ai pazienti ipertesi di consumare maggiori quantità di frutta e verdura (4-6 porzioni al giorno per un totale di 400 g) e di ridurre l'introito di grassi saturi e di colesterolo.

Il fumo di tabacco comporta delle gravi ripercussioni sul rischio cardiovascolare e, pertanto, è necessario intensificare gli sforzi per indurre i fumatori ipertesi a smettere, prendendo in considerazione anche la terapia sostitutiva con nicotina o la terapia con bupropione o vareniclina. Dato che gli effetti acuti del fumo sulla pressione inducono un incremento dei valori pressori diurni<sup>425</sup>, questo può di fatto facilitare il controllo pressorio, almeno nei fumatori accaniti. L'aderenza alle modifiche dello sti-

le di vita può rivelarsi scarsa nel lungo termine ed è, quindi, necessario rafforzare le raccomandazioni ogniqualvolta il paziente si presenta per la misurazione della pressione arteriosa.

##### 4.7.9.2 Farmaci antipertensivi

Il gran numero degli studi randomizzati sulla terapia antipertensiva, di confronto sia vs placebo che vs altri regimi terapeutici basati su altri agenti farmacologici, confermano che a) i maggiori benefici del trattamento antipertensivo derivano dalla riduzione pressoria di per sé, indipendentemente in larga misura dal farmaco impiegato; b) i diuretici tiazidici e simil-tiazidici (clortalidone e indapamide), i betabloccanti, i calcioantagonisti, gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II sono efficaci nel ridurre la pressione arteriosa e diminuiscono in maniera significativa la morbilità e mortalità cardiovascolare. Pertanto, questi farmaci risultano tutti indicati per l'avvio e il proseguimento del trattamento antipertensivo, sia in monoterapia che in associazione.

Negli ultimi 10 anni è stata messa in discussione la posizione dei betabloccanti quali farmaci antipertensivi di prima scelta. La metanalisi più recente, che ha analizzato i dati di 147 studi randomizzati<sup>394</sup>, ha evidenziato una leggera inferiorità dei betabloccanti nel prevenire l'ictus (riduzione del 17% contro il 29% ottenuta con altri farmaci attivi), nessuna differenza significativa rispetto agli altri agenti nel prevenire gli eventi coronarici e lo scompenso cardiaco, e un'efficacia superiore agli altri farmaci nei pazienti con recenti eventi cardiovascolari. Questi risultati sono in linea con i dati di follow-up dello studio longitudinale UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)<sup>426</sup> e con quelli di un ampio studio osservazionale condotto in pazienti ipertesi trattati con differenti regimi terapeutici per periodi più lunghi rispetto a quelli dei trial randomizzati, che ha dimostrato una simile incidenza di complicanze cardiovascolari tra i pazienti trattati con atenololo vs altri farmaci antipertensivi<sup>405</sup>.

Tuttavia, tenuto conto che i betabloccanti possono indurre un aumento di peso, esercitare effetti avversi sul metabolismo lipidico<sup>395</sup> e determinare un incremento (rispetto ad altri agenti) dell'incidenza di diabete di nuova insorgenza, non possono essere considerati farmaci di prima scelta nei pazienti ipertesi con multipli fattori di rischio metabolici (come obesità addominale ed alterata glicemia a digiuno e da carico, tutte condizioni che aumentano il rischio di diabete di nuova insorgenza). Questo si applica anche ai diuretici tiazidici, che presentano effetti dislipidemici e iperglicemizzanti, soprattutto quando somministrati a dosaggio elevato. In considerazione del fatto che i tiazidici sono stati spesso somministrati in associazione ai betabloccanti in trial che hanno dimostrato un eccesso relativo di diabete di nuova insorgenza, è difficile scindere il reale contributo di ciascun farmaco. Questi effetti risultano attenuati con l'impiego di betabloccanti con proprietà vasodilatatrici, quali il carvedilolo e il nebivololo che, rispetto ai classici betabloccanti, dimostrano minori o assenti effetti dismetabolici e un minor effetto prodiabetogeno.

Dai risultati dei trial che hanno valutato endpoint intermedi sono emerse altre differenze fra i vari agenti o composti antipertensivi: gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II si sono dimostrati particolarmente efficaci nel ridurre l'IVS, inclusa la componente fibrotica, e quasi altrettanto efficaci nel ridurre la microalbuminuria e la proteinuria, nel preservare la funzionalità renale nel ritardare le forme terminali di insufficienza renale. I calcioantagonisti, oltre a rivelarsi ef-

ficaci nell'IVS, sembrano esercitare particolari effetti favorevoli nel rallentare la progressione dell'ipertrofia ed aterosclerosi carotidea.

Le informazioni relative ai benefici di altre classi di farmaci sono più limitate. È stato dimostrato che anche gli alfa<sub>1</sub>-bloccanti, i farmaci che agiscono a livello centrale [agonisti dei recettori adrenergici alfa<sup>2</sup> e dei recettori imidazolinici (I<sub>1</sub>)] e gli antialdosteronici hanno una comprovata efficacia antipertensiva, ma non esistono dati che ne documentino la capacità di ridurre la morbosità e mortalità cardiovascolare nei pazienti ipertesi. Ciononostante, queste classi di farmaci sono state spesso utilizzate in associazione ad altri farmaci in diversi trial che ne hanno dimostrato gli effetti cardioprotettivi, il che ne autorizza l'impiego negli schemi terapeutici di associazione.

L'aliskiren, che agisce bloccando l'azione della renina e della pro-renina a livello dei loro recettori specifici, è efficace nel ridurre la pressione arteriosa nei pazienti ipertesi ed esercita un effetto antiproteinurico. Tuttavia, restano da definirne gli effetti sulla morbosità e mortalità cardiovascolare, ma una serie di studi attualmente in corso consentiranno di chiarire meglio le proprietà di cardioprotezione di questo farmaco.

Non si deve mai privilegiare l'aspetto economico a discapito di altre considerazioni che riguardano il profilo di efficacia, tollerabilità e sicurezza di ciascun farmaco. Devono essere preferiti quei farmaci in grado di garantire un'efficacia terapeutica lungo tutto l'arco delle 24h. La semplificazione dello schema terapeutico, infatti, si riflette positivamente sull'aderenza del paziente alla terapia e, sotto il profilo prognostico, è importante ottenere un buon controllo pressorio non solo sfingomanometrico ma anche lungo tutto l'arco delle 24h. Inoltre, l'impiego di farmaci a lunga durata d'azione permette di ridurre la variabilità pressoria, con conseguenti effetti protettivi nei confronti della progressione di danno d'organo e del rischio di eventi cardiovascolari.

#### 4.7.9.3 Terapia di associazione

Nella maggior parte dei pazienti è necessaria una terapia di associazione per conseguire il controllo pressorio. Ne deriva che l'aggiunta di un farmaco di un'altra classe rappresenta una strategia terapeutica raccomandabile, a meno che il farmaco iniziale non debba essere sospeso per la comparsa di effetti collaterali o per una mancata efficacia antipertensiva. La combinazione di due farmaci appartenenti a classi differenti risulta in una riduzione pressoria quasi 5 volte superiore alla somministrazione del singolo farmaco a dose doppia<sup>428</sup>. Inoltre, può essere vantaggiosa come trattamento iniziale in quei pazienti ad alto rischio nei quali è opportuno ottenere un rapido controllo pressorio. Le associazioni a dosi fisse consentono di semplificare lo schema terapeutico, favorendo così l'aderenza del paziente alla terapia. Quelle che si sono rivelate nei trial clinici dotate di maggiore efficacia riguardano la combinazione di un diuretico con un ACE-inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina II o un calcioantagonista.

La combinazione betabloccanti/diuretici, sebbene dimostrasi efficace nel ridurre i valori pressori, è risultata favorire l'insorgenza di nuovi casi di diabete e deve pertanto essere evitata, a meno che non sia indicata per altri motivi. La combinazione tra un ACE-inibitore ed un antagonista recettoriale dell'angiotensina II è risultata associata ad un incremento considerevole di gravi effetti collaterali<sup>431</sup>. Gli specifici benefici di questa terapia di associazione nei pazienti con nefropatia diabetica (derivanti da un maggior effetto antiproteinurico) devo-

no ancora essere confermati da studi volti a valutare l'incidenza di eventi cardiovascolari.

Il 15-20% dei pazienti ipertesi necessitano della combinazione di tre farmaci per raggiungere l'obiettivo pressorio; l'associazione più ragionevole sembra essere data dall'impiego di un bloccante del sistema renina-angiotensina, un calcioantagonista e un diuretico a dosaggi adeguati.

#### 4.7.9.4 Obiettivi pressori

Vi sono sufficienti evidenze che inducono a raccomandare di ridurre in tutti i pazienti ipertesi la pressione arteriosa a valori <140/90 mmHg, ad eccezione dei pazienti anziani per i quali i benefici derivanti da una riduzione della PAS al di sotto di 140 mmHg non sono stati ancora valutati in studi randomizzati.

Malgrado le precedenti linee guida<sup>401</sup> raccomandino di conseguire un obiettivo pressorio <130 mmHg per la PAS nei pazienti diabetici e in quelli che presentano un rischio cardiovascolare molto elevato (con pregressi eventi cardiovascolari), le evidenze disponibili a questo riguardo non sono del tutto univoche. Analisi *post-hoc* di trial di ampie dimensioni (es. ON-TARGET, INVEST e VALUE), gravati tuttavia dalla limitazione di essere studi non randomizzati, indicano che, quanto meno nei pazienti ipertesi ad alto rischio, una riduzione della PAS al di sotto di 130 mmHg possa essere priva di benefici se non addirittura dannosa, fatta eccezione forse per un minor numero di eventi cerebrovascolari. Inoltre, non è possibile escludere l'ipotesi di un fenomeno della curva a J nel caso di raggiungimento dell'obiettivo pressorio sistolico <130 mmHg<sup>432</sup>.

Malgrado le ovvie limitazioni e una minore forza delle evidenze, i risultati delle analisi *post-hoc* degli studi indicano una progressiva diminuzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari in concomitanza di una riduzione della PAS e della PAD a valori rispettivamente ~120 e ~75 mmHg<sup>412</sup>, anche se gli effetti benefici aggiuntivi derivanti dal conseguimento di bassi valori pressori sono di entità piuttosto modesta. Nell'ambito di tali valori pressori è difficile che si verifichi il fenomeno della curva a J, ad eccezione forse dei pazienti con aterosclerosi in fase avanzata.

Sulla base delle attuali evidenze, quindi, in tutti i pazienti ipertesi può essere opportuno raccomandare una riduzione della PAS e PAD a valori compresi tra 130-139/80-85 mmHg, e preferibilmente quanto più possibile vicini a limite inferiore di tali range. Sono comunque necessari ulteriori dati conclusivi dagli RCT.

#### 4.7.9.5 Trattamento dell'ipertensione in specifiche condizioni cliniche

**Diabete mellito** (vedi Sezione 4.8). Nei pazienti diabetici che mostrano valori di pressione arteriosa  $\geq$ 140/90 mmHg deve essere sempre istituita una terapia antipertensiva. L'inizio del trattamento farmacologico a fronte di valori pressori nel range normale-alto non è attualmente supportato da sufficienti evidenze.

Le metanalisi degli studi disponibili dimostrano che, in presenza di diabete, tutte le classi principali di farmaci antipertensivi esercitano un effetto protettivo nei confronti delle complicanze cardiovascolari, probabilmente derivante di per sé dalla riduzione degli elevati valori pressori, e che quindi sono tutte indicate come scelta terapeutica. Nei pazienti diabetici è spesso necessaria una terapia di associazione per conseguire un adeguato controllo pressorio, che deve sempre includere un farmaco che agisca bloccando il sistema renina-angiotensina (ACE-inibitore/antagonista recettoriale dell'angiotensina II) in considerazione della maggiore efficacia nefroprotettiva.

*Iperensione nell'anziano.* Diverse metanalisi di ampie dimensioni hanno confermato che il trattamento antipertensivo è estremamente efficace anche nel paziente anziano, con un beneficio proporzionale all'entità di riduzione pressoria nei pazienti di età >65 anni pari a quello dei soggetti più giovani.

Non vi sono al momento evidenze a sostegno di una differenziale efficacia delle varie classi di farmaci antipertensivi in termini di riduzione della pressione arteriosa e di effetti cardioprotettivi, tanto nei pazienti più giovani quanto nell'anziano. Pertanto, la scelta del farmaco più efficace nel singolo paziente non deve essere basata in funzione dell'età. I diuretici tiazidici, gli ACE-inibitori, i calcioantagonisti, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II ed i betabloccanti sono tutti farmaci che possono essere utilizzati per impostare e proseguire il trattamento anche nel paziente anziano.

Nell'anziano gli studi di outcome sono stati condotti unicamente in pazienti con PAS  $\geq 160$  mmHg al momento dell'arruolamento e in nessuno di essi è stato documentato il raggiungimento di valori medi di PAS <140 mmHg. Sono quindi necessari ulteriori studi su pazienti con valori pressori iniziali più bassi nei quali siano stati conseguiti valori di PAS inferiori durante il trattamento.

Sono ora disponibili evidenze da uno studio di outcome sui benefici del trattamento antipertensivo anche nei pazienti di età  $\geq 80$  anni. La terapia antipertensiva deve essere proseguita o impostata anche a 80 anni, iniziando con una monoterapia ed aggiungendo quando necessario un secondo farmaco. In considerazione del fatto che i pazienti reclutati nell'HYPVET (Hypertension in the Very Elderly Trial) erano mediamente in buone condizioni di salute, non è chiaro fino a che punto i risultati di tale studio siano trasferibili a popolazioni più fragili di ottuagenari. Le decisioni di quando e se iniziare il trattamento antipertensivo devono essere prese a livello individuale, monitorando attentamente il paziente nel corso della terapia, con misurazioni della pressione arteriosa effettuate anche in posizione ortostatica.

#### 4.7.9.6 Durata del trattamento

Generalmente la terapia antipertensiva deve essere proseguita indefinitamente, in quanto con la sospensione del trattamento la pressione arteriosa tende a ritornare ai valori basali nella maggior parte dei pazienti ipertesi.

#### 4.7.9.7 Farmaci ipolipemizzanti

Il trattamento con statine volto al raggiungimento degli obiettivi terapeutici indicati nella Sezione 4.9 deve essere preso in considerazione in tutti i pazienti ipertesi che presentano MCV clinicamente nota, diabete di tipo 2 o un rischio stimato di mortalità cardiovascolare a 10 anni  $\geq 5\%$  (sulla base delle carte SCORE) [ndr: corrispondente al rischio CUORE  $\geq 20\%$ ].

#### 4.7.9.8 Terapia antiaggregante piastrinica

La terapia antiaggregante piastrinica, in particolare l'aspirina a basse dosi, deve essere prescritta in tutti i pazienti ipertesi con pregressi eventi cardiovascolari. Può altresì essere presa in considerazione in pazienti ipertesi senza storia di MCV, con disfunzione renale o ad elevato rischio cardiovascolare. Nei pazienti che assumono aspirina deve sempre essere posta particolare attenzione al rischio di complicanze emorragiche, in particolare del tratto gastrointestinale.

#### Le novità più importanti

- Nei pazienti ipertesi la presenza di danno d'organo subclinico costituisce un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare che, in associazione alle carte SCORE, può contribuire ad una più accurata predizione del rischio, specie nei soggetti a rischio basso o moderato (SCORE 1-4%) [ndr: corrispondente al rischio CUORE tra 3% e 20%].
- La terapia antipertensiva ha effetti favorevoli nei pazienti di età  $\geq 80$  anni.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Il trattamento farmacologico deve essere prescritto a tutti i pazienti con ipertensione di grado 1 anche quando il loro profilo di rischio cardiovascolare globale è basso o moderato?
- Il trattamento farmacologico deve essere prescritto a tutti i pazienti anziani con ipertensione di grado 1, con un obiettivo pressorio <140/90 mmHg?
- Il trattamento farmacologico deve essere iniziato nei pazienti diabetici e in quelli con pregressi eventi cardiocerebrovascolari anche quando i valori pressori sono nel range normale-alto, con un obiettivo pressorio <130/80 mmHg?
- Quali sono i valori più bassi di pressione arteriosa considerati sicuri a cui deve mirare il trattamento nelle differenti condizioni cliniche?
- Gli interventi sullo stile di vita in grado di ridurre i valori pressori sono anche efficaci nel ridurre la morbosità e la mortalità nei pazienti ipertesi?

### 4.8 Obiettivi terapeutici nei pazienti con diabete di tipo 2

#### Messaggi chiave

- Il trattamento intensivo dell'iperglicemia riduce il rischio di complicanze microvascolari e, in misura minore, il rischio di MCV.
- Il trattamento antipertensivo intensivo nei pazienti diabetici riduce il rischio di eventi macro- e microvascolari.
- Per il conseguimento degli obiettivi pressori è generalmente necessaria l'associazione di più farmaci antipertensivi.

#### 4.8.1 Introduzione

Le MCV rappresentano la principale causa di morbosità e mortalità nei pazienti affetti da diabete mellito. Un controllo aggressivo dell'ipertensione unitamente ad una terapia ipolipemizzante con statine si accompagna ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari ed è stato definitivamente confermato che il controllo glicemico determina una significativa riduzione del rischio di sviluppare complicanze microvascolari nei pazienti diabetici (retinopatie, nefropatie e neuropatie). Se da un lato i dati disponibili indicano l'esistenza di una correlazione tra livelli glicemici ed eventi cardiovascolari, dall'altro fino a poco tempo fa vi erano solo poche evidenze che avessero dimostrato l'importanza del controllo della variabilità glicemica nel ridurre l'incidenza degli endpoint cardiovascolari.

#### 4.8.2 Evidenze a supporto delle attuali raccomandazioni sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nei pazienti diabetici

Ad eccezione di quanto attiene al trattamento delle alterazioni glicemiche, per la prevenzione delle MCV si applicano gli stessi principi generali previsti per i soggetti non affetti da dia-

**Raccomandazioni sul diabete mellito**

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Per la prevenzione delle MCV nei pazienti diabetici è raccomandato un obiettivo di HbA <sub>1c</sub> <7.0% (<53 mmol/mol).	I	A	Forte	434,435
L'uso delle statine è raccomandato per ridurre il rischio cardiovascolare nei pazienti diabetici.	I	A	Forte	166,436
Devono essere evitate condizioni di ipoglicemia e sovrappeso e nei pazienti con malattia coronarica complessa può essere necessario un approccio individualizzato (in termini sia di obiettivi terapeutici da conseguire che di trattamento farmacologico).	I	B	Forte	435,437, 438
La metformina deve essere utilizzata come terapia di prima scelta, a meno che non esistano fattori di intolleranza o controindicazioni.	Ila	B	Forte	439
Un'ulteriore riduzione dell'HbA <sub>1c</sub> ad un obiettivo <6.5% (<4.8 mmol/mol) (il valore minimo di HbA <sub>1c</sub> raggiungibile con sicurezza) può essere utile ai fini diagnostici. Nei pazienti con diabete di lunga durata questi obiettivi possono contribuire a ridurre il rischio di eventi microvascolari.	Ilb	B	Debole	435
Nei pazienti diabetici è raccomandato un obiettivo pressorio <140/80 mmHg.	I	A	Forte	440,441
Sono raccomandati obiettivi di colesterolo LDL <2.5 mmol/l (~100 mg/dl), nei pazienti senza evidenza di malattia aterosclerotica possono essere contemplati valori di colesterolemia totale <4.5 mmol/l (~175 mg/dl), prevedendo un'ulteriore riduzione del colesterolo LDL ad un obiettivo <1.8 mmol/l (~70 mg/dl) (utilizzando dosaggi più alti di statine) nei pazienti diabetici che presentano un rischio cardiovascolare molto elevato.	Ilb	B	Debole	442
La terapia antiaggregante piastrinica con aspirina non è raccomandata nei pazienti diabetici senza evidenza clinica di malattia aterosclerotica.	III	A	Forte	443

HbA<sub>1c</sub>, emoglobina glicata; LDL, lipoproteina a bassa densità; MCV, malattia cardiovascolare.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

bete. In particolare, è di estrema importanza adottare un approccio multifattoriale al trattamento, nonché conseguire una riduzione dei valori pressori e delle concentrazioni di colesterolo totale ed LDL, i cui obiettivi terapeutici sono spesso più stringenti in presenza di diabete. Il tipico paziente con diabete di tipo 2 presenta multipli fattori di rischio cardiovascolare, ciascuno dei quali deve essere trattato secondo quanto indicato nelle linee guida.

**4.8.3 Controllo glicemico**

Nello studio UKPDS, che ha valutato gli effetti di uno stretto controllo metabolico sul rischio di sviluppare CI o altri eventi cardiovascolari<sup>434,439</sup>, è stata evidenziata una riduzione, seppur non statisticamente significativa, del rischio di infarto miocardico del 16% (p=0.052) associata ad una differenza nei livelli di HbA<sub>1c</sub> dello 0.9% tra il gruppo in trattamento intensivo vs il gruppo in trattamento convenzionale. I valori medi di HbA<sub>1c</sub> nel gruppo sottoposto a controllo intensivo della glicemia erano pari a 7.0% (53 mmol/mol). Nei pazienti in sovrappeso trattati con metformina è stata osservata una riduzione significativa del rischio di infarto miocardico (p<0.01).

La maggior parte dei pazienti arruolati nell'UKPDS sono stati seguiti per ulteriori 10 anni dopo la conclusione dello studio, durante i quali non è stato compiuto alcun tentativo affinché continuassero ad assumere le terapie assegnate in precedenza, portando nel tempo ad una stabilizzazione del controllo metabolico su valori di HbA<sub>1c</sub> simili nei due gruppi di pazienti. Nel gruppo in trattamento intensivo è stata riportata una riduzione del rischio relativo di morte correlata al diabete del 17% (p=0.01), una riduzione del rischio di infarto miocardico del 15% (p=0.01) e una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 13% (p=0.007). Questa "eredità" benefica a lungo termine del controllo glicemico intensivo è stata osservata anche nel braccio trattato con metformina, dove si è continuata a registrare una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto ai pazienti sottoposti a trattamento convenzionale. Una analogo eredità di effetti favorevoli è stata riportata anche nei pazienti con diabete di tipo 1 arruolati nello studio DCCT/EDIC<sup>445</sup>.

**4.8.4 Obiettivi glicemici**

Tre recenti studi si sono proposti di valutare se un controllo glicemico più stringente potesse determinare una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari<sup>435,438,446</sup>. Nello studio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes), oltre 10 000 pazienti affetti da diabete di tipo 2 con storia di MCV o altri fattori di rischio cardiovascolare sono stati randomizzati a ricevere un trattamento ipoglicemizzante intensivo (obiettivo di HbA<sub>1c</sub> <6.0%, 42 mmol/mol) o standard (obiettivo di HbA<sub>1c</sub> 7.0-7.9%, 53-63 mmol/mol). Nel gruppo sottoposto a controllo glicemico intensivo si è osservato un rapido calo dei valori di HbA<sub>1c</sub>, raggiungendo una concentrazione media pari a 6.7% (50 mmol/mol) a 4 mesi e 6.4% (46 mmol/mol) ad 1 anno. Lo studio è stato interrotto prematuramente a 3.5 anni per un eccesso significativo di mortalità nel braccio intensivo: 257 vs 203 decessi per tutte le cause (p=0.04) e 135 vs 94 decessi per cause cardiovascolari (p=0.02). I pazienti in trattamento intensivo hanno inoltre mostrato più frequentemente episodi ipoglicemici ed un maggiore incremento ponderale. Non è tuttora chiaro quale siano i meccanismi alla base degli esiti sfavorevoli osservati nel gruppo sottoposto a controllo glicemico intensivo, anche se verosimilmente sembrano essere riconducibili allo stato ipoglicemico.

Lo studio ADVANCE (Action of Diabetes and Vascular Disease Trial) ha arruolato oltre 11 000 pazienti affetti da diabete di tipo 2, randomizzati a trattamento ipoglicemizzante intensivo o convenzionale, con un obiettivo di HbA<sub>1c</sub> 6.5% (48 mmol/mol) (0.5% più stringenti rispetto all'ACCORD)<sup>435</sup>. Le concentrazioni medie finali di HbA<sub>1c</sub> sono risultate simili a quelle riscontrate nell'ACCORD, ma nell'ADVANCE la riduzione dei livelli di HbA<sub>1c</sub> nel gruppo in trattamento intensivo è stata conseguita più gradualmente, con valori medi di HbA<sub>1c</sub> pari a 7%

(53 mmol/mol) a 6 mesi, raggiungendo un obiettivo di 6.5% (48 mmol/mol) non prima dei 36 mesi dall'arruolamento. Il trattamento ipoglicemizzante intensivo è risultato associato ad una sostanziale riduzione del numero complessivo di eventi macro (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) e microvascolari maggiori (sviluppo o progressione di nefropatia o retinopatia), raggiungendo la significatività statistica solo per gli eventi microvascolari. Gli episodi di ipoglicemia e l'incremento ponderale sono stati osservati meno frequentemente rispetto allo studio ACCORD.

Nello studio VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial), di dimensioni più limitate, nel gruppo in trattamento intensivo sono stati registrati valori medi di HbA<sub>1c</sub> pari a 6.9% (52 mmol/mol) vs 8.4% (68 mmol/mol) nel gruppo in trattamento convenzionale<sup>438</sup>. Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'incidenza dell'endpoint primario composito e la mortalità per tutte le cause.

#### 4.8.5 Metanalisi e revisioni sistematiche

Una metanalisi basata sui dati degli studi UKPDS, PROactive (Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events), ACCORD, ADVANCE e VADT<sup>447</sup>, ha evidenziato che un controllo intensivo della glicemia si associa ad una significativa riduzione del rischio di infarto miocardico non fatale e di eventi ischemici, ma di contro non ha alcun impatto sull'incidenza di ictus e sulla mortalità totale. I risultati di tale metanalisi sono tuttavia criticabili, in quanto il PROactive era uno studio di confronto con pioglitazone vs placebo e non un trial disegnato per valutare gli effetti di un trattamento ipoglicemizzante intensivo<sup>448</sup>. Una metanalisi più recente, che ha analizzato i medesimi studi di confronto tra uno stretto controllo glicemico e una strategia di controllo glicemico convenzionale con l'esclusione però del PROactive, è giunta alle stesse conclusioni, evidenziando nel contempo una significativa riduzione degli eventi ischemici e cardiovascolari, ma confermando l'assenza di benefici sulla mortalità totale e cardiovascolare. Analoghi risultati sono stati riportati anche in un'altra revisione sistematica effettuata sui dati degli stessi studi<sup>450</sup>.

#### 4.8.6 Pressione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è di più frequente riscontro nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 rispetto alla popolazione generale. Gli effetti della riduzione pressoria sul rischio di MCV sono stati valutati in diversi trial che hanno arruolato pazienti sia diabetici che non diabetici e buona parte delle evidenze disponibili sono basate sulle analisi per sottogruppi di questi studi. Ad esempio, negli studi SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) e Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), i benefici del trattamento antipertensivo sono risultati generalmente più marcati nelle popolazioni di diabetici rispetto a quelle dei non diabetici. Lo studio HOT (Hypertension Optimal Treatment Study), nel quale sono stati confrontati gli effetti del trattamento a differenti livelli di PAD, ha dimostrato che un rigoroso controllo pressorio (obiettivo di PAD 80 mmHg) si accompagna ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici<sup>440</sup>.

In un sottostudio dell'UKPDS, i pazienti con ipertensione arteriosa sono stati randomizzati a ricevere un trattamento antipertensivo intensivo (valori pressori medi 144/82 mmHg) vs uno meno intensivo<sup>441</sup>. Una riduzione pressoria sisto-diastolica rispettivamente di 10 e 5 mmHg è risultata associata ad una spiccata e significativa riduzione del rischio di ictus del 44% e ad

una riduzione non significativa del rischio di infarto miocardico del 21%. Nel periodo di monitoraggio post-trial del sottostudio dell'UKPDS non è emerso alcun "effetto eredità" (vale a dire un beneficio tardivo del precedente trattamento antipertensivo aggressivo)<sup>426</sup>. Nello studio ADVANCE, un controllo pressorio con valori di 135/75 mmHg ha determinato un'ulteriore riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità totale<sup>397</sup>.

Nei pazienti diabetici, il trattamento antipertensivo deve essere iniziato quando si riscontrino valori pressori  $\geq 140/80$  mmHg. L'obiettivo pressorio normalmente raccomandato per la PAS (<130 mmHg) si basa sui risultati di studi epidemiologici anziché randomizzati, e nella maggior parte dei pazienti si è rivelato anche molto difficile da raggiungere. Nel recente ACCORD è stata testata l'ipotesi che nei pazienti affetti da diabete di tipo 2 un obiettivo di PAS <120 mmHg potesse conferire maggiori benefici in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. I risultati dello studio non hanno evidenziato alcun miglioramento dell'endpoint primario, ma solamente una lieve riduzione dell'endpoint secondario costituito dall'incidenza di ictus, a fronte di un incremento degli effetti collaterali.

Le metanalisi degli studi disponibili dimostrano che nei diabetici tutte le principali classi di farmaci antipertensivi esercitano un'azione protettiva nei confronti delle complicanze cardiovascolari, probabilmente per effetto della riduzione pressoria di per sé e, quindi, trovano indicazione in questa particolare popolazione di pazienti.

Nella maggior parte dei casi per conseguire un efficace controllo pressorio è necessaria una terapia di associazione, che deve sempre includere un ACE-inibitore o un antagonista recettoriale dell'angiotensina II per la loro provata efficacia nel prevenire lo sviluppo e la progressione di nefropatia.

#### 4.8.7 Dislipidemie

Nello studio HPS (Heart Protection Study) il trattamento con simvastatina alla dose di 40 mg è risultato associato ad una riduzione del rischio di CI ed ictus nei pazienti diabetici e nei soggetti non diabetici senza pregresso infarto miocardico o angina<sup>436</sup>, indipendentemente dai livelli basali di colesterolemia, anche se il rischio assoluto e gli effetti del trattamento aumentavano al crescere delle concentrazioni di colesterolo. Anche nel CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study), un RCT specificamente disegnato per valutare i pazienti affetti da diabete di tipo 2 senza MCV clinicamente manifesta, il trattamento ipolipemizzante con atorvastatina alla dose di 10 mg è risultato associato ad una riduzione del rischio di eventi ischemici e cerebrovascolari<sup>166</sup>. Una metanalisi ha confermato i benefici della terapia ipolipemizzante con statine rispetto al placebo nei pazienti diabetici<sup>452</sup>.

Un'analisi per sottogruppi relativa a 1501 pazienti diabetici arruolati nello studio TNT (Treating to New Targets, nel quale è stata confrontata una terapia con statine ad alte dosi (atorvastatina 80 mg) con una terapia con statine a dosi convenzionali (atorvastatina 10 mg), ha evidenziato una riduzione del rischio di eventi primari, cerebrovascolari e cardiovascolari totali nei pazienti trattati con statine ad alte dosi<sup>442</sup>.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 è necessario instaurare tempestivamente un trattamento intensivo con farmaci ipolipemizzanti a prescindere dai livelli basali di colesterolo LDL e mirato al raggiungimento di bassi livelli lipidici. Nei diabetici con MCV conclamata o IRC che presentano uno o più fattori di rischio cardiovascolare si raccomandano obiettivi di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (~70 mg/dl). Tuttavia, occorre sottolineare che

nei pazienti con diabete di tipo 2 i livelli di colesterolo LDL rimangono spesso nel range di normalità o sono solo lievemente elevati, mentre uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare in questa popolazione è rappresentato dalla dislipidemia diabetica, caratterizzata da ipertrigliceridemia e basse concentrazioni di colesterolo HDL. Gli studi che hanno valutato i potenziali benefici del trattamento con fibrati hanno riportato risultati contrastanti.

#### 4.8.8 Terapia antitrombotica

La presenza di diabete di tipo 1 o tipo 2 può favorire l'insorgenza di fenomeni trombotici. Una metanalisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration ha dimostrato i benefici della terapia antitrombotica nei pazienti diabetici con CI clinicamente nota, malattia cerebrovascolare o altre forme di aterosclerosi<sup>453</sup>. Dall'analisi dei dati degli studi inclusi nella metanalisi, relativi ad un numero complessivo di circa 4500 pazienti diabetici, è emerso che il trattamento con farmaci antiplastrinici (in particolare l'aspirina) si accompagna ad una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari pari al 25%.

Il ruolo dell'aspirina nell'ambito della prevenzione primaria resta tuttora da chiarire. Nello studio HOT la somministrazione di aspirina alla dose di 75 mg ha contribuito a ridurre ulteriormente il rischio di eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti diabetici con ipertensione ben controllata, ma di contro le emorragie maggiori non fatali sono risultate significativamente più frequenti nei pazienti trattati con aspirina<sup>440</sup>. Un'altra analisi dell'Antiplatelet Trialists' Collaboration ha documentato una riduzione non significativa del rischio di eventi vascolari del 7% nei pazienti ad alto rischio per la sola presenza di diabete<sup>454</sup>. In una recente metanalisi di sei RCT, non è riscontrata alcuna riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggiori o della mortalità per tutte le cause sia quando l'aspirina è stata confrontata col placebo o senza aspirina in pazienti diabetici senza preesistente MCV<sup>443</sup>. L'aspirina ha determinato una significativa riduzione del rischio infarto miocardico negli uomini ma non nelle donne. Le evidenze riguardo agli effetti nocivi sono risultate contrastanti.

#### 4.8.9 Microalbuminuria e interventi multifattoriali

La microalbuminuria (definita da un'escrezione urinaria di albumina pari a 30-300 mg/24h) si è dimostrata in grado di predire lo sviluppo di nefropatia conclamata sia nei diabetici di tipo 1 che di tipo 2, mentre la presenza di proteinuria (>300 mg/24h) indica generalmente la presenza di danno renale parenchimale conclamato. Sia nei pazienti ipertesi non diabetici che diabetici il riscontro di microalbuminuria – anche quando inferiore ai valori soglia di riferimento – costituisce fattore predittivo di eventi cardiovascolari e in diversi studi è stata descritta una relazione continua tra rapporto proteine/creatinina nelle urine e mortalità cardiovascolare e non cardiovascolare. La microalbuminuria può essere determinata su un campione estemporaneo di urine (la raccolta delle urine nelle 24h o solo nel periodo notturno è sconsigliata perché spesso non accurata) dal calcolo della concentrazione urinaria di albumina e di creatinina. I pazienti con microalbuminuria e proteinuria devono essere trattati con ACE-inibitori o antagonisti recettoriali dell'angiotensina II, indipendentemente dai valori pressori basali.

Lo studio Steno-2 ha arruolato 160 pazienti ad alto rischio con diabete di tipo 2 e microalbuminuria, che sono stati randomizzati a ricevere un trattamento convenzionale, così come previsto nella pratica generalista, o ad un intervento multifat-

toriale intensivo comprendente controllo glicemico, uso di statine, ACE-inibitori, altri agenti antipertensivi e aspirina, nonché modifiche dello stile di vita (cessazione del fumo, regolare attività fisica e dieta)<sup>455</sup>. I benefici dell'intervento multifattoriale intensivo si sono tradotti in una riduzione significativa dell'incidenza di complicanze microvascolari a 4 anni come pure in una riduzione significativa delle complicanze macrovascolari del 53% a 8 anni<sup>455</sup>. Questi risultati indicano, pertanto, che nei pazienti ad alto rischio è necessario un approccio multifattoriale e polifarmacologico per ridurre quanto più possibile il rischio.

#### Le novità più importanti

- Gli obiettivi terapeutici di HbA<sub>1c</sub> sono stati portati da <6.5% a <7.0%.
- L'aspirina non è più raccomandata per la prevenzione primaria nei pazienti diabetici.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Resta da definire quale sia la modalità migliore per conseguire l'obiettivo di HbA<sub>1c</sub> senza che si verifichino episodi ipoglicemici ed un eccessivo incremento ponderale.
- Sono attualmente in corso RCT per valutare i potenziali benefici dei nuovi farmaci antidiabetici associati ad un basso rischio di ipoglicemia, come gli inibitori della dipeptidil peptidasi-4, che hanno un effetto neutrale sul peso, e gli agonisti recettoriali del *glucagon-like peptide 1*, che inducono un calo ponderale.

### 4.9 Lipidi

#### Messaggi chiave

- Elevati livelli plasmatici di colesterolo totale e colesterolo LDL rappresentano uno dei maggiori fattori di rischio cardiovascolare.
- L'ipertrigliceridemia e bassi livelli di colesterolo HDL sono fattori di rischio cardiovascolare indipendenti.
- La terapia con statine esercita un effetto favorevole sugli eventi cardiovascolari di natura aterosclerotica.

#### 4.9.1 Introduzione

Studi di genetica e di anatomia patologica, così come studi osservazionali e di intervento hanno definitivamente confermato che le dislipidemie, in particolar modo l'ipercolesterolemia, giocano un ruolo cruciale nel determinismo delle MCV.

I lipidi circolanti nel plasma sanguigno, come ad esempio il colesterolo ed i trigliceridi, si legano a specifiche proteine di trasporto (apolipoproteine) per formare le lipoproteine. Le HDL non provocano aterosclerosi ma, viceversa, sono dotate di proprietà antiaterogene, a differenza delle LDL, specie le particelle piccole e dense, che esercitano un effetto pro-aterogeno. I chilomicroni e le LDL a densità molto bassa (VLDL) non esplicano un'azione pro-aterogena, ma elevate concentrazioni di queste proteine ricche di trigliceridi possono aumentare il rischio di pancreatite.

#### 4.9.2 Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità

Normalmente le LDL trasportano la maggior parte del colesterolo plasmatico ed è stata documentata una forte associazione positiva fra un ampio intervallo di livelli di colesterolo totale ed LDL e il rischio di eventi cardiovascolari<sup>457</sup> tanto nei soggetti (di entrambi i sessi) senza MCV quanto nei pazienti con MCV clinicamente manifesta.

Raccomandazioni sul trattamento dell'iperlipidemia				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Nei pazienti con un rischio cardiovascolare basso o moderato gli obiettivi raccomandati sono <5.0 mmol/l (al di sotto di ~190 mg/dl) per il colesterolo totale e <3.0 mmol/l (al di sotto di ~115 mg/dl) per il colesterolo LDL.	I	A	Forte	457,458
Nei pazienti con un rischio cardiovascolare elevato è raccomandato un obiettivo di colesterolo LDL <2.5 mmol/l (al di sotto di ~100 mg/dl).	I	A	Forte	459-461
Nei pazienti con un rischio cardiovascolare molto elevato sono raccomandati un obiettivo di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (al di sotto di ~70 mg/dl) o una riduzione del colesterolo LDL ≥50% qualora non sia possibile raggiungere questo obiettivo.	I	A	Forte	459,462, 463
I pazienti con ipercolesterolemia familiare devono essere considerati ad alto rischio e devono essere trattati con farmaci ipolipemizzanti.	I	A	Forte	464,465
I pazienti con SCA devono essere trattati con statine ad alte dosi e devono iniziare la terapia durante l'ospedalizzazione.	I	A	Forte	466-468
Prevenzione dell'ictus non emorragico: nei pazienti con malattia aterosclerotica accertata, o ad alto rischio di eventi cardiovascolari, o con storia di ictus ischemico di natura non cardioembolica deve essere istituita la terapia con statine.	I	A	Forte	469,470
L'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori e l'aterosclerosi carotidea costituiscono fattori di rischio equivalenti di CI e in questi casi è raccomandata la terapia con farmaci ipolipemizzanti.	I	A	Forte	471,472
Le statine devono essere considerate la terapia di prima scelta per il trattamento della dislipidemia nei pazienti trapiantati.	Ila	B	Forte	473
L'insufficienza renale cronica (stadi 2-5, GFR <90 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ) costituisce un fattore di rischio equivalente di CI e in questi casi gli obiettivi di colesterolo LDL devono essere adattati al grado di insufficienza renale.	Ila	C	Forte	474

CI, cardiopatia ischemica; GFR, filtrato glomerulare; LDL, lipoproteina a bassa densità; SCA, sindrome coronarica acuta.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

È ormai inconfutabile che la riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo LDL si accompagni ad una riduzione del rischio cardiovascolare ed i risultati di studi epidemiologici, nonché di trial randomizzati con endpoint clinici e angiografici hanno confermato che la riduzione del colesterolo LDL deve costituire l'obiettivo primario nella prevenzione delle MCV<sup>42</sup>.

Nelle metanalisi di numerosi studi è stata evidenziata una chiara riduzione dose-dipendente del rischio relativo di eventi cardiovascolari al decrescere dei livelli di colesterolo LDL. Ad ogni decremento dei livelli di colesterolo LDL di 1.0 mmol/l (~40 mg/dl) corrisponde una riduzione della mortalità cardiovascolare e del rischio di infarto miocardico non fatale del 20-25%. Recenti studi hanno confermato che una riduzione del colesterolo LDL a valori ≤1.8 mmol/l (~70 mg/dl) conferisce il maggiore beneficio in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari ricorrenti in popolazioni di pazienti in prevenzione secondaria<sup>459</sup>. Pertanto, nei pazienti con un rischio cardiovascolare molto elevato, l'obiettivo terapeutico per il colesterolo LDL è rappresentato da valori <1.8 mmol/l (~70 mg/dl) o da una riduzione di almeno il 50% rispetto ai valori basali.

#### 4.9.3 Apolipoproteina B

Negli studi di outcome le concentrazioni di apoB (la principale componente della famiglia delle lipoproteine aterogene) sono state misurate parallelamente a quelle di colesterolo LDL con una tale frequenza tanto da poter essere considerate un indicatore del rischio cardiovascolare in sostituzione del colesterolo LDL<sup>475</sup>, anche se non consentono di ottenere informazioni aggiuntive. Sulla base delle evidenze disponibili sembra che l'apoB, oltre ad essere un predittore di rischio coronarico al pari del colesterolo LDL, sia anche un indice migliore di adeguatezza della terapia ipolipemizzante<sup>476</sup>. Inoltre, le determinazioni di apoB sembra siano meno suscettibili di errori laboratoristici rispetto al colesterolo LDL, in particolar modo nei pazienti ipertrigliceridemi, ed i laboratori possono fornire facilmente senza aggravati economici misure standardizzate di apoB. In caso di misurazione dell'apoB, che tuttavia non viene effettuata nella maggior parte dei laboratori, gli obiettivi terapeutici sono <80 e <100 mg/dl per i pazienti, rispettivamente, con un rischio cardiovascolare molto elevato o elevato.

#### 4.9.4 Trigliceridi

L'ipertrigliceridemia rappresenta un fattore di rischio indipendente per MCV, seppure tale correlazione risulti meno forte rispetto a quella rilevabile per l'ipercolesterolemia<sup>55</sup>. L'associazione del rischio è maggiormente evidente con forme di ipertrigliceridemia moderata anziché grave (>10 mmol/l o ~900 mg/dl); di contro quest'ultima costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo di pancreatite. Non esistono, tuttavia, sufficienti dati provenienti da studi randomizzati che consentano di definire i valori ideali di trigliceridi da conseguire.

Allo stato attuale vengono considerati marker di aumentato rischio cardiovascolare valori di trigliceridi a digiuno >1.7 mmol/l (~150 mg/dl), mentre concentrazioni ≤1.7 mmol/l sono un obiettivo terapeutico non suffragato da solide evidenze. Alcuni dati indicano che la determinazione dei trigliceridi nel periodo postprandiale sia grado di predire con maggiore precisione il rischio di CI, in considerazione del semplice fatto che per la maggior parte della giornata gli individui si trovano in uno stato di non digiuno<sup>477</sup>. Tuttavia, la misurazione dei trigliceridi nella fase postprandiale non è raccomandata per la mancanza di metodi standardizzati.

#### 4.9.5 Colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità

Basse concentrazioni di colesterolo HDL sono associate in modo indipendente ad un aumentato rischio cardiovascolare, motivo che ha portato all'inserimento del colesterolo HDL nelle nuove carte SCORE<sup>478</sup>. Nei pazienti ad alto rischio affetti da diabete di tipo 2, con obesità addominale ed un quadro di insulino-resistenza è frequente il riscontro di trigliceridi moderatamente elevati in associazione a bassi livelli di colesterolo HDL, indicativo di una forma di dislipidemia, denominata "triade lipidica", caratterizzata da un aumento dei trigliceridi, dalla presenza di particelle LDL aterogene piccole e dense e da bassi livelli di colesterolo HDL. Ridotti valori di colesterolo HDL possono essere considerati in linea teorica un fattore di rischio per CI al pari dell'ipercolesterolemia (da aumentate concentrazioni di colesterolo LDL)<sup>479</sup>, ma di fatto non esistono sufficienti evidenze scientifiche che consentano di definire specifici obiettivi terapeutici, seppure valori di colesterolo HDL <1.0 mmol/l (~40 mg/dl) negli uomini e <1.2 mmol/l (~45 mg/dl) nelle donne possono essere considerati marker di aumentato rischio cardiovascolare.

#### 4.9.6 Lipoproteina(a)

La Lp(a) si differenzia dalla LDL per la presenza di una proteina aggiuntiva denominata apolipoproteina(a). Elevati livelli di Lp(a) sono associati ad un aumentato rischio per CI ed ictus ischemico, anche se non vi sono evidenze supportate da studi randomizzati in favore di un beneficio derivante dalla riduzione delle concentrazioni di Lp(a) in termini di diminuzione del rischio cardiovascolare<sup>480</sup>. Allo stato attuale, non è quindi giustificato effettuare uno screening della popolazione generale facendo riferimento ai livelli plasmatici di Lp(a), così come non vi sono dati che definiscano specifici obiettivi di trattamento.

#### 4.9.7 Rapporto apolipoproteina B/apolipoproteina A1

L'apolipoproteina A1 (apoA1) costituisce il maggior componente proteico delle HDL ed è fuori di ogni dubbio che il rapporto apoB/apoA1 rappresenti uno dei più forti marker di rischio cardiovascolare<sup>475,481</sup>. Ciononostante, resta tuttora da definire se tale variabile possa essere utilizzata come obiettivo terapeutico. Tenuto conto che in Europa non tutti i laboratori sono in grado di eseguire il dosaggio delle apolipoproteine, che i metodi di misurazione sono più costosi rispetto a quelli più comunemente utilizzati per i parametri correlati al profilo lipidico e che la determinazione di questa variabile non consente di ottenere informazioni aggiuntive, al momento il suo impiego non è generalmente raccomandato.

#### 4.9.8 Calcolo dei parametri correlati al profilo lipidico

##### *Colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità*

Il colesterolo LDL può essere misurato direttamente, ma solitamente viene calcolato mediante la formula di Friedewald<sup>482</sup>:

- in mmol/l: colesterolo LDL = colesterolo totale – colesterolo HDL – (trigliceridi/2.2)
- in mg/dl: colesterolo LDL = colesterolo totale – colesterolo HDL – (trigliceridi/5)

La formula di Friedewald può essere applicata unicamente in assenza di ipertrigliceridemia (<4.5 mmol/l – 400 mg/dl) in quanto il rapporto trigliceridi/colesterolo totale nelle VLDL e nei chilomicroni (ricchi in trigliceridi) aumenta progressivamente con l'aumentare dei livelli di trigliceridi.

##### *Colesterolo non legato alle lipoproteine ad alta densità*

Il colesterolo non HDL, che comprende il colesterolo contenuto nelle LDL, nelle lipoproteine a densità intermedia e nelle particelle VLDL, fornisce una stima del rischio cardiovascolare sovrapponibile se non addirittura migliore di quella del colesterolo LDL<sup>483</sup>. Gli obiettivi per la colesterolemia non HDL devono essere di 0.8 mmol/l (30 mg/dl) più elevati rispetto a quelli previsti per il colesterolo LDL. A differenza del colesterolo LDL, il calcolo del colesterolo non HDL, ricavabile facilmente sottraendo al valore del colesterolo totale quello del colesterolo HDL, può essere effettuato anche in presenza di livelli di trigliceridi >4.5 mmol/l (oltre ~400 mg/dl), il che lo rende superiore alla determinazione del colesterolo LDL, soprattutto nei pazienti con elevazione postprandiale della trigliceridemia. Analogamente all'apoB, il colesterolo non HDL consente di ottenere una stima delle concentrazioni plasmatiche di particelle aterogene, richiedendo tuttavia metodi di misurazione più facilmente disponibili rispetto a quelli necessari per l'apoB e l'apoA1.

#### 4.9.9 Esclusione di forme secondarie di dislipidemia

Prima di iniziare qualsiasi trattamento, specie se di tipo farmacologico, devono essere escluse potenziali cause secondarie di dislipidemia, in quanto il trattamento di eventuali patologie sottostanti determina spesso un miglioramento dell'iperlipidemia, rendendo quindi inutile ogni altra terapia ipolipemizzante. Ciò si dimostra particolarmente vero in condizioni di ipotroidismo.

Le dislipidemie secondarie possono essere dovute anche ad abuso di alcool, diabete mellito, sindrome di Cushing, malattie epatiche o renali o impiego di alcuni farmaci (es. corticosteroidi, isotretinoina ed etretinate, ciclosporina). I pazienti che verosimilmente sono affetti da dislipidemie su base genetica, come nel caso dell'ipercolesterolemia familiare, devono essere indirizzati possibilmente ad uno specialista per una corretta diagnosi genetico-molecolare.

#### 4.9.10 Quali pazienti trattare e con quali obiettivi terapeutici

In linea generale, il colesterolo plasmatico totale deve essere <5 mmol/l (~190 mg/dl) e il colesterolo LDL <3 mmol/l (~115 mg/dl). Nei pazienti della categoria a più alto rischio gli obiettivi terapeutici devono essere inferiori (vedi sotto).

La massima priorità deve essere rivolta al trattamento dei pazienti con MCV, indipendentemente dal loro profilo lipidico<sup>484</sup>, in quanto ad altissimo rischio (vedi pag. 345). In questi casi è raccomandato un obiettivo di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (al di sotto di ~70 mg/dl) o una riduzione del colesterolo LDL ≥50% qualora non sia possibile raggiungere questo obiettivo.

Nei pazienti con un alto rischio cardiovascolare (vedi pag. 345) l'obiettivo terapeutico per il colesterolo LDL è rappresentato da valori <2.5 mmol/l (al di sotto di ~100 mg/dl).

Nei pazienti con un rischio cardiovascolare moderato (SCORE compreso tra ≥1 e <5%) [ndr: corrispondente al rischio CUORE tra ≥3% e <20%] si deve mirare al raggiungimento di un obiettivo di colesterolo LDL <3.0 mmol/l (al di sotto di ~115 mg/dl).

Nei soggetti asintomatici il primo passo consiste nel valutare il rischio cardiovascolare globale e nell'identificare quelle componenti del rischio che devono essere modificate<sup>42</sup>. A fronte di un rischio assoluto basso e/o quando non si riscontrino variazioni significative nei livelli raccomandati dei fattori di ri-

LINEE GUIDA EUROPEE SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

schio, è opportuno valutare nuovamente il livello del rischio con periodicità quinquennale.

La stima del rischio globale non è adatta ai pazienti con ipercolesterolemia familiare, in quanto valori di colesterolo totale >8 mmol/l (~320 mg/dl) e di colesterolo LDL >6 mmol/l (~240 mg/dl) collocano per definizione il paziente nella categoria ad alto rischio cardiovascolare globale. L'ipercolesterolemia familiare è una malattia ereditaria di tipo autosomico dominante che colpisce ~1 soggetto su 500 in Europa (forma eterozigote), generalmente causata da una mutazione del gene che codifica il recettore delle LDL, ed è caratterizzata da ipercolesterolemia dovuta ad aumentate concentrazioni di colesterolo LDL (di solito 5-10 mmol/l o ~200-400 mg/dl)<sup>42</sup>.

I benefici della terapia ipolipemizzante dipendono dai livelli iniziali di rischio: più elevato è il rischio, maggiore è il beneficio (Tabella 16). Una riduzione della colesterolemia induce analoghi effetti favorevoli in entrambi i sessi e in tutti i gruppi di età, inclusi gli ultrasettantacinquenni, anche se restano da dimostrarne i benefici nelle donne sane<sup>485</sup>.

Per quanto il colesterolo HDL rappresenti un fattore di rischio indipendente per MCV, non sono stati ancora definiti specifici obiettivi terapeutici, tuttavia possono essere considerati

marker di aumentato rischio cardiovascolare valori <1.0 mmol/l (~40 mg/dl) negli uomini e <1.2 mmol/l (~45 mg/dl) nelle donne. In maniera analoga, gli obiettivi terapeutici per i trigliceridi a digiuno sono >1.7 mmol/l (~150 mg/dl).

**4.9.11 Pazienti con arteriopatia periferica**

L'arteriopatia ostruttiva degli arti inferiori e l'aterosclerosi carotidea rappresentano fattori di rischio equivalenti di CI e in questa popolazione di pazienti è raccomandata la terapia con farmaci ipolipemizzanti, indipendentemente dal profilo lipidico plasmatico<sup>472,486</sup>. Tuttavia, nei pazienti senza MCV accertata o altri fattori di rischio, il solo riscontro di un aumento dell'IMT carotideo in assenza di placche ateromasiche non costituisce indicazione alla terapia ipolipemizzante.

Anche se l'aneurisma dell'aorta addominale rappresenta anch'esso un fattore di rischio equivalente di CI, non esistono in questa categoria di pazienti evidenze consolidate a supporto dei potenziali benefici del trattamento con statine in termini di riduzione della morbosità e mortalità cardiovascolare perioperatoria<sup>220,487</sup>. Restano inoltre da dimostrare gli effetti favorevoli della terapia ipolipemizzante in presenza di aterosclerosi in altri distretti arteriosi (es. arterie retiniche)<sup>488</sup>.

**Tabella 16.** Strategie di intervento in funzione del rischio cardiovascolare globale e dei livelli di colesterolo LDL.

Rischio CV globale (SCORE) %**	Livelli di colesterolo LDL				
	<70 mg/dl <1.8 mmol/l	70 - <100 mg/dl 1.8 - <2.5 mmol/l	100 - <155 mg/dl 2.5 - <4.0 mmol/l	155 - <190 mg/dl 4.0 - <4.9 mmol/l	>190 mg/dl >4.9 mmol/l
<1	Nessun intervento sull'assetto lipidico	Nessun intervento sull'assetto lipidico	Interventi sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato
Classe <sup>a</sup> /Livello <sup>b</sup>	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 - <5	Interventi sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica se controllo inadeguato
Classe <sup>a</sup> /Livello <sup>b</sup>	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 - <10 o rischio elevato	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata
Classe <sup>a</sup> /Livello <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 o rischio molto elevato	Interventi sullo stile di vita, considerare terapia farmacologica*	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata	Interventi sullo stile di vita e terapia farmacologica immediata
Classe <sup>a</sup> /Livello <sup>b</sup>	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

CV, cardiovascolare; LDL, lipoproteina a bassa densità.

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

\*referenza bibliografica<sup>42</sup>.

\*\**ndr*: in Italia è preferibile l'uso del punteggio o delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità, con i seguenti riferimenti:

Rischio	SCORE	CUORE
Altissimo	≥10%	≥30%
Alto	≥5% <10%	≥20% <30%
Moderato	≥1% <5%	≥3% <20%
Basso	<1%	<3%

#### 4.9.12 Prevenzione dell'ictus

Contrariamente a quanto documentato in precedenti osservazioni, alcuni recenti studi hanno dimostrato che l'ipercolesterolemia costituisce un fattore di rischio per l'ictus ischemico ma non per l'ictus emorragico<sup>489</sup>. I principali studi sulle statine hanno evidenziato una significativa riduzione dell'incidenza di ictus nei pazienti con CI o ad alto rischio in conseguenza di una diminuzione del tasso di ictus ischemico. Elevate concentrazioni di trigliceridi e ridotti livelli di colesterolo HDL sono associati anche al rischio di ictus non emorragico<sup>490,491</sup>. Pertanto, nei pazienti con malattia cerebrovascolare ischemica occorre porre attenzione al trattamento dei lipidi plasmatici al pari dei pazienti con CI.

Per la prevenzione dell'ictus il trattamento con statine deve essere istituito in tutti i pazienti con malattia aterosclerotica accertata e in quelli ad elevato rischio per MCV. Successivamente ad un evento cerebrovascolare il trattamento con statine deve essere iniziato nei pazienti con storia di ictus ischemico non cardioembolico o di attacco ischemico transitorio al fine di prevenire l'insorgenza di ulteriori eventi cardiovascolari, mentre deve essere evitato nei pazienti colpiti da ictus emorragico, a meno che non vi sia evidenza di malattia aterosclerotica o di alto rischio cardiovascolare.

#### 4.9.13 Pazienti con nefropatia

L'IRC è caratterizzata da dislipidemia mista (elevati trigliceridi, aumentato colesterolo LDL e ridotto colesterolo HDL)<sup>492</sup>. La microalbuminuria rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare e il livello di rischio aumenta progressivamente con l'evolvere della microalbuminuria con normale GFR fino alla nefropatia terminale. L'IRC (stadi 2-5, GFR <90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) è riconosciuta quale fattore di rischio equivalente di CI e in questa categoria di pazienti gli obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL devono essere adattati in funzione del grado di insufficienza renale (vedi pag. 345)<sup>42</sup>.

La terapia con statine, il cui dosaggio deve essere aggiustato sulla base dei valori di GFR, determina effetti positivi sugli esiti cardiovascolari nei pazienti con IRC in stadio 2 o 3, nonché rallenta la velocità di progressione del danno renale<sup>493</sup>.

#### 4.9.14 Pazienti trapiantati

La dislipidemia è una complicanza frequente nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo a causa di un insieme di fattori correlati alla patologia sottostante, allo stile di vita e ai diversi trattamenti, inclusa la terapia immunosoppressiva. In questa popolazione la gestione del rischio cardiovascolare deve rappresentare una priorità e richiede il più delle volte l'instaurazione di una terapia farmacologica. Le statine devono essere considerate i farmaci di prima scelta.

La terapia iniziale deve prevedere la somministrazione di statine a basse dosi, effettuando un'accurata titolazione e prestando particolare attenzione alle possibili interazioni con altri farmaci, soprattutto con la ciclosporina. Nei pazienti intolleranti alle statine o con significativa dislipidemia e un elevato rischio residuo malgrado dosi massimali di statine, può essere presa in considerazione una terapia alternativa o aggiuntiva, in particolare con ezetimibe nei pazienti che presentano principalmente elevati livelli di colesterolo LDL, o con fibrati (da usare con cautela se somministrati in associazione alle statine) o niacina in quelli che presentano ipertrigliceridemia e/o ridotte concentrazioni di colesterolo HDL<sup>494</sup>.

#### 4.9.15 Pazienti con sindrome coronarica acuta

In tutti i pazienti con SCA, il trattamento con statine ad alte dosi deve essere iniziato quanto prima possibile durante l'ospedalizzazione, mirando al raggiungimento di valori di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (~70 mg/dl)<sup>466,467</sup>. L'instaurazione tempestiva del trattamento farmacologico deve essere combinata, dopo la dimissione, a modifiche efficaci dello stile di vita e in particolar modo ad interventi dietetici. I livelli dei lipidi plasmatici devono essere controllati nelle 4-6 settimane successive all'evento coronarico al fine di verificare se sia stato raggiunto l'obiettivo terapeutico e se il dosaggio della terapia debba essere mantenuto invariato o debba essere modificato di conseguenza.

#### 4.9.16 Farmaci

L'attuale armamentario di farmaci ipolipemizzanti comprende gli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reductasi (statine), i fibrati, i sequestranti degli acidi biliari (resine a scambio anionico), la niacina (acido nicotinico) e gli inibitori selettivi dell'assorbimento intestinale del colesterolo (ezetimibe).

Le statine sono efficaci nel ridurre non solo i livelli di colesterolo LDL, ma anche la morbosità e mortalità cardiovascolare, nonché la necessità di rivascularizzazione coronarica<sup>166,436</sup>. Quando somministrate alle dosi più elevate per conseguire una diminuzione del colesterolo LDL del 50% rispetto ai valori basali, le statine sembrano anche rallentare la progressione dell'aterosclerosi e indurne la regressione. Pertanto, le statine devono essere considerate i farmaci di prima scelta nei pazienti con ipercolesterolemia o iperlipidemia mista.

Occasionalmente è stato osservato un innalzamento degli enzimi epatici che è reversibile nella maggior parte dei casi: il 5-10% dei pazienti trattati con statine sviluppa una miopatia, mentre solo raramente rabdomiolisi. Al fine di ridurre al minimo il rischio di miopatia, occorre identificare i pazienti vulnerabili e/o evitare eventuali interazioni delle statine con particolari farmaci (Tabella 17). Tenuto conto che le statine vengono prescritte per terapie a lungo termine, devono essere attentamente e costantemente valutate le possibili interazioni con altri farmaci, in quanto molti pazienti possono ricevere terapie farmacologiche concomitanti per condizioni cliniche associate<sup>496</sup>.

In linea generale, le statine hanno un profilo di sicurezza complessivamente accettabile e, sebbene in passato sia stato

**Tabella 17.** Particolari farmaci che possono aumentare il rischio di sviluppare miopatia e rabdomiolisi quando somministrati in associazione alle statine (inibitori/substrati del CYP3A4 o mediante altri meccanismi).

Ciclosporina, tacrolimus
Macrolidi (azitromicina, claritromicina, eritromicina)
Antifungini azolici (itraconazolo, ketoconazolo, fluconazolo)
Calcioantagonisti (mibefradil, diltiazem, verapamil)
Nefazodone
Inibitori della proteasi dell'HIV (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)
Sildenafil
Altri
Digossina, niacina, fibrati (in particolare gemfibrozil)

riportato che la terapia ipolipemizzante possa contribuire ad aumentare la mortalità non cardiovascolare (es. rischio di tumori, suicidio, depressione) o facilitare lo sviluppo di disturbi mentali, queste osservazioni non hanno trovato conferma. Fra gli effetti avversi della terapia a lungo termine con statine, in alcuni casi sono stati riscontrati aumentati livelli di glicemia ed HbA<sub>1c</sub>, ma nella stragrande maggioranza dei pazienti i benefici derivanti da tale terapia sono di gran lunga superiori ai potenziali rischi<sup>497,498</sup>.

Farmaci alternativi alle statine: gli inibitori selettivi dell'assorbimento del colesterolo non sono usati come monoterapia per ridurre il colesterolo LDL. I sequestranti degli acidi biliari riducono il colesterolo totale ed LDL, ma tendono ad aumentare i trigliceridi. I fibrati e la niacina sono prevalentemente usati per diminuire i trigliceridi e aumentare il colesterolo HDL, mentre l'olio di pesce (acidi grassi omega-3) alla dose di 2-4 g/die viene utilizzato per ridurre i trigliceridi<sup>479,499</sup>.

Qualora si riscontrino livelli di trigliceridi >10 mmol/l (~900 mg/dl), al fine di prevenire lo sviluppo di pancreatite il controllo della trigliceridemia richiede necessariamente non solo un'adeguata terapia farmacologica ma anche la restrizione del consumo di alcool, la terapia insulinica nei pazienti diabetici, la sospensione della terapia estrogenica, ecc. Nei rari casi di grave ipertrigliceridemia primaria deve essere posta restrizione assoluta all'assunzione di bevande alcoliche unitamente ad una drastica diminuzione del consumo di acidi grassi a catena lunga di origine sia animale che vegetale. In questi pazienti i fibrati rappresentano i farmaci di scelta, eventualmente da assumere in associazione agli acidi grassi omega-3 se non si ottiene un'adeguata riduzione dei livelli di trigliceridi.

#### 4.9.17 Terapia d'associazione

In alcuni pazienti dislipidemici, in particolare quelli con MCV accertata, affetti da diabete o asintomatici ad alto rischio, è necessaria una terapia d'associazione per raggiungere gli obiettivi terapeutici.

La combinazione di statine con sequestranti degli acidi biliari o con ezitimibe può essere impiegata per ridurre i livelli di colesterolo LDL in misura maggiore di quanto ottenibile singolarmente con ciascuno dei due farmaci. Un altro vantaggio della terapia d'associazione consiste nel poter utilizzare dosi più basse di statine, diminuendo così il rischio di effetti avversi associati alla somministrazione di alte dosi. Tuttavia, prima di istituire la terapia d'associazione, per raggiungere gli obiettivi terapeutici di colesterolo LDL le statine devono essere prescritte alla massima dose tollerata<sup>500</sup>.

La combinazione di statine con la niacina aumenta il colesterolo HDL e diminuisce i trigliceridi in misura maggiore di quanto ottenibile singolarmente con ciascuno dei due farmaci, ma di contro la possibile comparsa di vampate di calore, l'effetto collaterale più comune della niacina, può ripercuotersi negativamente sull'aderenza del paziente alla terapia. In questi casi, l'aggiunta di laropirant può essere d'aiuto nel ridurre l'incidenza di tale effetto avverso [*ndr*: l'acido nicotinico + laropirant è stato ritirato dal commercio].

I fibrati, in particolar modo il fenofibrato, possono essere utili per ridurre i trigliceridi ed aumentare il colesterolo HDL, ma quando somministrati in associazione alle statine possono contribuire a determinare una maggiore riduzione dei livelli di colesterolo LDL. Quando viene prescritta tale terapia d'associazione deve essere evitata la somministrazione di altri farmaci

metabolizzati dal citocromo P450. I fibrati devono preferenzialmente essere assunti al mattino e le statine alla sera al fine di evitare picchi di concentrazione plasmatica e di ridurre il rischio di miopatia. I pazienti devono essere informati sui sintomi d'allarme (mialgia), anche se si verificano molto raramente. È consigliabile evitare di aggiungere gemfibrozil ad una terapia con statine.

Qualora non sia possibile conseguire gli obiettivi del trattamento neppure con terapia ipolipemizzante a dosi massimali, i pazienti possono comunque trarne beneficio nella misura in cui si otterrà un miglioramento della dislipidemia. In questi casi, un'attenzione maggiore agli altri fattori di rischio può contribuire a ridurre il rischio globale.

#### 4.9.18 Aferesi delle lipoproteine a bassa densità

Quei rari pazienti che presentano un quadro di grave ipercolesterolemia, in particolare ipercolesterolemia familiare omozigote, devono essere indirizzati a visita specialistica per valutare l'opportunità del trattamento con LDL-aferesi. Si tratta di una tecnica impegnativa e costosa ma altrettanto efficace, che consiste nel depurare il sangue in circolazione extracorporea dalle LDL in eccesso, effettuando tale procedura 1 o 2 volte la settimana. La LDL-aferesi deve essere associata al trattamento con farmaci ipolipemizzanti.

#### Le novità più importanti

- Il colesterolo LDL è il parametro lipidico più importante da valutare, raccomandato ai fini dello screening e della stima del rischio, nonché come obiettivo terapeutico.
- Il colesterolo HDL rappresenta anche un forte fattore di rischio e deve essere incluso nella stima del rischio, ma non è raccomandato come obiettivo terapeutico.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Non vi sono ancora evidenze sufficienti per poter definire specifici obiettivi terapeutici per i trigliceridi e il colesterolo HDL in grado di determinare una riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità.
- Non vi sono ancora evidenze sufficienti per stabilire se una diminuzione delle concentrazioni di Lp(a) possa determinare una riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti trattati con statine.
- Il colesterolo non HDL è un indice migliore del colesterolo LDL, ma non se ne conoscono ancora le implicazioni pratiche.
- Non vi sono evidenze che dimostrino la capacità di alcuni alimenti funzionali con effetti ipolipemizzanti di ridurre il rischio cardiovascolare.
- Non vi sono ancora dati sufficienti per stabilire se la terapia d'associazione con diversi farmaci ipolipemizzanti possa determinare una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e della mortalità.

### 4.10 Antitrombotici

#### 4.10.1 Terapia antiaggregante piastrinica nei soggetti senza malattia cardiovascolare conclamata

Una revisione sistematica dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration, che ha incluso sei studi per un totale di 95 000 soggetti senza malattia cardiocerebrovascolare nota, ha confrontato gli effetti a lungo termine della terapia con aspirina vs

controllo nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari, evidenziando una riduzione del rischio di gravi eventi vascolari da 0.57% a 0.51% per anno<sup>507</sup>. La riduzione proporzionale del rischio del 12% era prevalentemente imputabile ad una riduzione degli infarti non fatali. È stato osservato un lieve aumento dell'ictus emorragico ed una riduzione dell'ictus ischemico, con un beneficio clinico netto statisticamente non significativo. I sanguinamenti maggiori gastrointestinali ed extracranici sono aumentati dello 0.03% per anno. Il trattamento con aspirina non ha avuto alcun effetto sulla mortalità vascolare. L'aspirina non può essere raccomandata in prevenzione primaria in quanto è associata ad aumentato rischio di sanguinamenti maggiori. Nei soggetti con fattori di rischio multipli lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management, and Avoidance) ha confrontato il clopidogrel con l'aspirina, ma non è stato riportato alcun beneficio statisticamente significativo<sup>514</sup>.

#### 4.10.2 Terapia antiaggregante piastrinica in pazienti con malattia cerebrovascolare conclamata

Nella fase acuta dell'ischemia cerebrale il trattamento con aspirina è risultato determinare una riduzione del rischio di nuovi eventi vascolari entro 2-4 settimane (RR 0.78, IC 95% 0.76-0.80), prevenendo 4 ictus e 5 morti vascolari ogni 1000 pazienti trattati<sup>515</sup>.

Successivamente ad un episodio ischemico acuto [angina instabile, NSTEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI)], la duplice terapia antiaggregante piastrinica con clopidogrel e aspirina ha comportato una riduzione del rischio di infarto miocardico, ictus e morte a 14 giorni da 10.1% a 9.2% (p=0.002) nei pazienti con STEMI [studio COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial)]<sup>504</sup> e da 6.4% a 4.5% (p=0.03) nell'arco di 8 mesi nei pazienti con NSTEMI [studio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)]<sup>505</sup>.

Nei pazienti con SCA candidati ad una strategia invasiva precoce, la duplice terapia antiaggregante piastrinica con un inibitore del recettore P2Y<sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) associato ad aspirina è risultata superiore alla combinazione di clopidogrel con aspirina. A 12 mesi, l'endpoint composto di morte per cause vascolari, infarto miocardico e ictus si è verificato nel 9.8% dei pazienti trattati con ticagrelor vs l'11.7% dei pazienti trattati con clopidogrel (HR 0.84, IC 95% 0.77-0.92; p<0.001), a fronte di nessuna differenza significativa nell'incidenza di sanguinamenti maggiori<sup>501-503</sup>.

In uno studio di confronto tra prasugrel e clopidogrel, l'endpoint primario di efficacia si è verificato nel 9.9% dei pazienti trattati con prasugrel vs il 12.1% di quelli trattati con clopidogrel (HR 0.81, IC 95% 0.73-0.90; p<0.001), ma è stato riscontrato un rischio di sanguinamenti maggiori più elevato nel gruppo randomizzato a prasugrel<sup>501</sup>.

L'aspirina è di gran lunga il farmaco antiaggregante più studiato per la prevenzione secondaria a lungo termine nei pazienti con infarto miocardico, ictus e PAD. In una metaanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>507</sup>, comprendente 16 studi per un totale di 17 000 soggetti, il trattamento con aspirina è risultato associato ad un'incidenza di eventi vascolari gravi del 6.7% per anno vs l'8.2% del gruppo di controllo. Il rischio di ictus totale era 2.08 vs 2.59% per anno (p=0.002) e il rischio di eventi coronarici 4.3 vs 5.3% per anno (p=0.0001). L'aspirina ha inoltre determinato una riduzione della mortalità totale del 10% (RR 0.90, IC 95% 0.82-0.99), ma a fronte di un eccesso significativo di sanguinamenti maggiori; ciononostante, i benefici dell'aspirina sono risultati comunque superiori all'aumentato rischio emorragico.

Nello studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)<sup>509</sup>, che ha confrontato clopidogrel vs aspirina in pazienti con pregresso infarto miocardico, ictus o vasculopatia periferica, il clopidogrel si è dimostrato leggermente superiore all'aspirina, con una incidenza di eventi vascolari gravi del 5.32 vs 5.83% per anno (p=0.043). Nel gruppo assegnato ad aspirina è stata osservata una incidenza di sanguinamenti lievemente più elevata.

Nello studio MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke)<sup>510</sup>, condotto in pazienti con attacco ischemico transitorio ed ictus ischemico, la duplice terapia antiaggregante piastrinica con clopidogrel ed aspirina vs il solo clopidogrel è risultata associata ad un eccesso di sanguinamenti maggiori.

#### Raccomandazioni sulla terapia antitrombotica

Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Nella fase acuta di una sindrome coronarica acuta e nei 12 mesi successivi è raccomandata la duplice terapia antiaggregante piastrinica con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> (ticagrelor o prasugrel) associati ad aspirina, a meno che non sussistano delle controindicazioni come ad esempio un eccessivo rischio emorragico.	I	B	Forte	501-503
Il clopidogrel (dose di carico 600 mg, poi 75 mg/die) è raccomandato nei pazienti che non possono essere trattati con ticagrelor o prasugrel.	I	A	Forte	504,505
Nella fase cronica dell'infarto (>12 mesi), per la prevenzione secondaria è raccomandata l'aspirina.	I	A	Forte	506,507
Nei pazienti con attacco ischemico transitorio non cardioembolico, per la prevenzione secondaria è raccomandata sia l'associazione di aspirina + dipiridamolo che il clopidogrel da solo.	I	A	Forte	508-511
In caso di intolleranza al dipiridamolo (mal di testa) o al clopidogrel, è raccomandata l'aspirina da sola.	I	A	Forte	506,507
Nei pazienti con eventi ischemici cerebrali non cardioembolici, la terapia anticoagulante non è superiore all'aspirina e, quindi, non è raccomandata.	III	B	Debole	512,513
L'aspirina e il clopidogrel non possono essere raccomandati nei soggetti senza malattia cerebrovascolare a causa dell'elevato rischio di sanguinamenti maggiori.	III	B	Debole	507

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

namenti gravi e non è raccomandata nei pazienti colpiti da ischemia cerebrale.

Nei pazienti con pregresso ictus ischemico non cardioembolico, la duplice terapia antiaggregante piastrinica con dipiridamolo ed aspirina si è dimostrata superiore alla sola aspirina<sup>511</sup>. In questa categoria di pazienti gli antagonisti della vitamina K non sono superiori all'aspirina e sono associati ad un rischio emorragico più elevato<sup>512,513</sup>.

Nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus ischemico, uno studio di confronto diretto tra la combinazione di dipiridamolo e aspirina vs clopidogrel da solo<sup>508</sup> ha riportato un'incidenza di ictus recidivante sovrapponibile tra i due regimi terapeutici, incluso l'ictus emorragico (916 vs 898; HR 1.01, IC 95% 0.92-1.11). Gli eventi emorragici maggiori sono stati osservati più frequentemente nei pazienti randomizzati alla duplice terapia (4.1 vs 3.6%). L'ictus, l'infarto miocardico e le morti vascolari si sono verificati nel 13.1% dei pazienti di entrambi i gruppi. I due regimi terapeutici possono quindi essere equiparabili.

Infine, per le raccomandazioni sull'impiego dei farmaci cardioprotettivi nei pazienti con SCA si rimanda alle linee guida di riferimento e non saranno oggetto di queste linee guida.

#### 4.10.3 Terapia antitrombotica nella fibrillazione atriale

L'ictus rappresenta la complicanza più grave della FA. Nei pazienti ricoverati per ictus ischemico acuto, spesso la FA non viene riconosciuta e trattata. Le raccomandazioni per la terapia antitrombotica si devono basare sulla presenza (o assenza) di fattori di rischio per ictus e tromboembolismo, e anche in questo caso si rimanda alle recenti linee guida della Task Force per il Trattamento della Fibrillazione Atriale dell'ESC<sup>517,517</sup>.

#### Le novità più importanti

- Nei pazienti con SCA la duplice terapia antiaggregante piastrinica con inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> in associazione ad aspirina è superiore alla combinazione di clopidogrel ed aspirina.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- L'esperienza a lungo termine con i nuovi farmaci antiplateletici è ancora limitata.

### 4.11 Aderenza alla terapia

#### Messaggi chiave

- Nei soggetti ad alto rischio e nei pazienti con MCV si rileva ancora una bassa aderenza alla terapia.
- Alcuni tipi di intervento sono efficaci nel migliorare l'aderenza alla terapia.

#### 4.11.1 Motivi della mancata aderenza alla terapia farmacologica prescritta

Numerosi studi hanno dimostrato una bassa aderenza alla terapia nei soggetti ad alto rischio e nei pazienti con MCV, con conseguente peggioramento degli esiti ed incremento dei costi sanitari. Ad esempio, ad 1 mese di distanza da un infarto miocardico acuto, il 25-30% dei pazienti interrompe l'assunzione di almeno uno dei farmaci prescritti, con una progressiva riduzione dell'aderenza alla terapia nel tempo. A distanza di 1 anno, meno del 50% dei pazienti dichiara di assumere regolarmente statine, betabloccanti o antipertensivi<sup>518,519</sup>.

Raccomandazioni sull'aderenza dei pazienti alla terapia				
Raccomandazioni	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Il medico deve valutare l'aderenza alla terapia ed identificare i motivi della mancata aderenza al fine di implementare ulteriori interventi che rispondano alle esigenze personali di ciascun paziente o di ciascun soggetto a rischio.	I	A	Forte	518-520
Nella pratica clinica è raccomandato di semplificare quanto più possibile lo schema di assunzione della terapia. Inoltre, è necessario un costante monitoraggio e un continuo feedback del paziente. In caso di persistente non aderenza, devono essere proposti possibilmente interventi comportamentali combinati o multisessione.	Ila	A	Forte	520

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

I motivi della scarsa aderenza alla terapia sono multifattoriali. Come evidenziato in Tabella 18, l'OMS ha classificato le diverse motivazioni di non aderenza in cinque categorie principali, che comprendono fattori legati al sistema sanitario, alla condizione patologica, al paziente, alla terapia e al contesto socio-economico<sup>518</sup>.

Le motivazioni di non aderenza correlate ai costi della terapia hanno un peso rilevante nelle realtà di molti sistemi sanitari, soprattutto per quanto riguarda i pazienti anziani e le persone di bassa condizione socio-economica. Ad esempio, fra i veterani americani è stata riportata una diminuzione del-

**Tabella 18.** Motivi di non aderenza alla terapia secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità<sup>518</sup>.

Categoria di non aderenza alla terapia	Esempi
Sistema sanitario	Scarsa qualità del rapporto medico-paziente; scarsa conoscenza della terapia e/o poca osservanza delle linee guida; scarsa comunicazione (es. consigli limitati, complicati o poco chiari); difficoltà di accesso alle cure sanitarie; mancanza di continuità delle cure.
Condizione patologica	Malattia cronica asintomatica (assenza di segni fisici); concomitanti disturbi mentali (es. depressione)
Paziente	Impedimenti fisici (es. problemi di vista o scarsa destrezza); deficit cognitivi; fattori psicologici/ comportamentali (es. mancanza di motivazione, scarsa autoefficacia, impulsività); giovane età.
Terapia	Complessità dello schema di assunzione della terapia; effetti collaterali.
Fattori socio-economici	Basso livello di istruzione; costi elevati della terapia; scarso sostegno sociale.

QUINTA TASK FORCE CONGIUNTA DELL'ESC E DI ALTRE SOCIETÀ SULLA PREVENZIONE DELLE MCV NELLA PRATICA CLINICA

l'aderenza alla terapia ipolipemizzante al crescere della richiesta di compartecipazione ai costi dell'assistenza farmaceutica (co-payment)<sup>521</sup> e neppure l'attuazione di un piano Medicare di copertura dei farmaci da prescrizione (Medicare Parte D) si è dimostrato efficace nel ridurre i tassi di non aderenza imputabili a motivi di ordine economico fra gli assistiti più gravemente ammalati. La presenza di uno stato depressivo raddoppia altresì la possibilità di non aderenza alla terapia, anche dopo aggiustamento per età, etnia, livello di istruzione, sostegno sociale e misure del grado di severità della malattia coronarica<sup>532</sup>.

I fattori che contribuiscono alla bassa aderenza alla terapia tendono a raggrupparsi; ad esempio, regimi terapeutici complessi possono svolgere un ruolo importante nei soggetti con patologie croniche asintomatiche o fattori di rischio multipli, in quanto poco motivati e non in grado di comprendere appieno il regime terapeutico prescritto. Se da un lato queste situazioni richiedono un'attenzione particolare da parte del medico nel fornire un'assistenza continua e consigli chiari ed espliciti<sup>519</sup>, dall'altro talvolta il paziente non riceve alcune informazioni fondamentali che riguardano la terapia (es. su potenziali effetti collaterali, durata, frequenza od orari delle somministrazioni)<sup>523</sup>. Pertanto, è necessario che il medico sia in grado di identificare i fattori di rischio che portano all'inservanza delle prescrizioni terapeutiche in modo da facilitarne l'aderenza.

Una recente revisione sistematica ha dimostrato l'efficacia di una serie di interventi nel migliorare l'aderenza alla terapia in soggetti con patologie croniche, evidenziando tuttavia una variabilità tanto dell'entità degli effetti sull'aderenza quanto degli esiti terapeutici<sup>520</sup>. Solamente la semplificazione dello schema di assunzione della terapia è risultato avere un forte impatto (entità dell'effetto 0.89-1.20), mentre altri tipi di intervento, come il continuo monitoraggio e feedback (entità dell'effetto 0.27-1.2), i programmi di consulenza multisessione (entità dell'effetto 0.35-1.13) e gli interventi comportamentali combinati (entità dell'effetto 0.43-1.20), hanno mostrato un impatto variabile da scarso ad elevato<sup>520</sup>.

Nella pratica clinica il medico è tenuto a valutare l'aderenza alla terapia, identificando i motivi alla base dell'eventuale non aderenza ed incoraggiando l'aderenza secondo principi ben definiti (Tabella 19).

Inoltre, in considerazione del fatto che anche l'aderenza al trattamento con placebo si accompagna ad un miglioramento della sopravvivenza<sup>524</sup>, il medico deve essere consapevole che l'aderenza induce in generale a comportamenti più salutari e

che, quindi, devono essere intrapresi tutti quegli interventi atti a favorire l'aderenza alla terapia e l'adozione di comportamenti salutari (vedi Sezione 4.1).

Nei soggetti ad alto rischio, la semplificazione del regime terapeutico può prevedere eventualmente la prescrizione della "polipillola" che combina gli effetti di più farmaci<sup>525,526</sup>. Un recente studio randomizzato di fase II, condotto in soggetti di età media senza MCV, ha dimostrato che la pillola "Polycap" consente di ridurre agevolmente fattori di rischio multipli<sup>527</sup>.

**Le novità più importanti**

- Le evidenze disponibili indicano che la semplificazione del regime terapeutico rappresenta l'approccio in assoluto più efficace per migliorare l'aderenza alla terapia.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Esistono limitate evidenze su quali siano gli interventi più efficaci per ciascuna categoria di soggetti (es. giovani vs anziani, maschi vs femmine, condizione socio-economica bassa vs elevata).
- Sono necessarie ulteriori valutazioni sulla "polipillola" prima che il suo utilizzo possa essere ritenuto idoneo per l'assistenza routinaria.

**5. DOVE DEVONO ESSERE FORNITI I PROGRAMMI DI PREVENZIONE**

**Messaggio chiave**

- Le MCV rappresentano la principale causa di mortalità in entrambi i sessi e spesso possono essere prevenute!

Raccomandazione sull'erogazione dei programmi di prevenzione				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Le azioni volte a prevenire le malattie cardiovascolari devono costituire parte integrante della vita quotidiana di ciascun individuo, a partire dalla prima infanzia fino all'adolescenza e alla senescenza.	Ila	B	Forte	528

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

**Tabella 19.** Raccomandazioni per favorire l'aderenza alla terapia.

- Fornire chiari consigli sui benefici ed i possibili effetti collaterali della terapia, nonché sulla sua durata e sui tempi di assunzione.
- Tenere in considerazione le abitudini e le preferenze del paziente.
- Semplificare quanto più possibile lo schema di assunzione della terapia.
- Domandare al paziente in maniera non inquisitoria come funziona la terapia e valutare insieme i possibili motivi della non aderenza (es. effetti collaterali, preoccupazioni).
- Attuare un costante monitoraggio con feedback del paziente.
- In mancanza di tempo, far intervenire un assistente e/o un infermiere addestrato ogniqualvolta sia necessario e possibile.
- In caso di persistente non aderenza, proporre interventi comportamentali combinati o multisessione.

**Introduzione**

Come riportato nella Sezione 2, gli interventi per la prevenzione delle MCV devono protrarsi indefinitamente, teoricamente a partire dall'epoca prenatale fornendo informazioni ai giovani genitori, proseguendo in età prescolare (all'asilo) fino ai livelli più avanzati del percorso scolastico. Durante questa fase, l'accento deve essere posto sui vantaggi derivanti da una sana alimentazione e sulle soddisfazioni e sulla sensazione di benessere associate all'attività fisica, piuttosto che sulla prevenzione in sé della malattia. Fin dalla scuola media (all'età di 11-12 anni, o anche prima, in relazione al contesto sociale) deve essere costantemente incoraggiata l'astensione dal fumo.

A seconda dei sistemi sanitari, per i soggetti adulti sono disponibili diversi approcci per promuovere la prevenzione in funzione del livello di rischio, come i servizi di assistenza infermieristica nella comunità, gli interventi preventivi dei medici di medicina generale o dei cardiologi, i programmi sviluppati dai centri ospedalieri o dai servizi sociali.

Inoltre, le misure legislative, quali la restrizione dell'uso degli acidi grassi trans, la protezione contro l'esposizione al fumo di "seconda mano" e il divieto della pubblicità sul tabacco, unitamente ai programmi di sensibilizzazione sui fattori di rischio realizzati da enti non governativi e da società scientifiche possono adoperarsi vicendevolmente per assicurare una popolazione sana.

In seguito ad un evento cardiovascolare, gli interventi di prevenzione secondaria nell'ambito di programmi di riabilitazione strutturati si sono dimostrati particolarmente importanti e costo-efficaci.

Ognuno di questi interventi rappresenta una componente fondamentale della prevenzione delle MCV, ma non ci si può affidare unicamente ai sistemi sanitari per migliorare le condizioni di salute dei propri cittadini; come hanno dichiarato Brown e O'Connor "Dobbiamo creare una comunità sana ed incorporare la prevenzione nella nostra vita quotidiana agendo sia da operatori sanitari che da cittadini"<sup>529</sup>.

#### Le novità più importanti

- La normativa sul divieto di fumare nei luoghi pubblici ha determinato una riduzione dell'incidenza di infarto miocardico.

### 5.1 Prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria: ruolo degli infermieri

#### Messaggio chiave

- I programmi di prevenzione a gestione infermieristica sono efficaci in un gran numero di contesti.

Raccomandazione sui programmi di prevenzione a gestione infermieristica				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
I programmi di prevenzione coordinati dagli infermieri devono essere integrati nel sistema sanitario.	Ila	B	Forte	35,530, 531

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

In numerosi studi randomizzati, rispetto alle forme di assistenza convenzionale, i modelli di gestione infermieristica si sono dimostrati efficaci non solo nel migliorare i fattori di rischio, la tolleranza all'esercizio, il controllo glicemico e l'uso appropriato della terapia, ma anche nel ridurre gli eventi coronarici e la mortalità e nel favorire la regressione dell'aterosclerosi e la percezione della propria salute da parte del paziente<sup>530,531</sup>. Altri studi hanno evidenziato una maggiore efficacia delle strutture di assistenza primaria gestite da infermieri rispetto ai sistemi di cura convenzionale, con tassi di successo più elevati in prevenzione secondaria che primaria<sup>532-534</sup>.

#### 5.1.1 Efficacia dei programmi di prevenzione a gestione infermieristica nei vari sistemi sanitari

Nello studio EUROACTION, condotto in pazienti con CI o ad alto rischio per MCV di 8 paesi europei, è stato valutato un programma di prevenzione multidisciplinare coordinato da infermieri, implementato tanto nella pratica ospedaliera quanto in quella generalista<sup>35</sup>. Nel gruppo intervento rispetto al gruppo assegnato all'assistenza convenzionale, l'approccio incentrato sulla famiglia ha portato all'adozione di uno stile di vita più sano in termini di dieta ed attività fisica, nonché ad un controllo maggiormente efficace dei fattori di rischio, come nel caso dei valori pressori, sia nei pazienti che nei loro partner. Il particolare punto di forza di questo programma è consistito nella sua attuabilità nel contesto ospedaliero così come in quello delle cure primarie, al di fuori quindi di strutture specialistiche, di otto differenti sistemi sanitari europei.

Le differenze che sono state riscontrate nel grado di efficacia dei diversi programmi a gestione infermieristica riflettono verosimilmente una inadeguata intensità degli interventi, l'eterogeneità degli elementi costitutivi di ciascun intervento e la mancanza di specifiche competenze professionali, come anche le intrinseche difficoltà di ottenere sostanziali modifiche di multipli fattori. I modelli di gestione infermieristica che prevedevano interventi più intensivi e contatti più assidui con il paziente sono quelli che si sono dimostrati associati a migliori esiti, riportando anche una regressione dell'aterosclerosi ed una riduzione degli eventi coronarici<sup>535</sup>. Nello studio EUROACTION erano stati programmati otto incontri con un team multidisciplinare, la partecipazione a seminari di gruppo ed una seduta di allenamento fisico per la durata di 16 settimane; altri studi hanno invece valutato gli effetti di interventi meno prolungati.

#### 5.1.2 Sono necessari contatti costanti per favorire le modifiche dello stile di vita

Le strategie mirate ad indurre modifiche comportamentali e l'adozione di uno stile di vita sano che sono state esaminate nei vari studi comprendevano una valutazione personalizzata, la comunicazione del rischio, la condivisione delle decisioni, la partecipazione dei familiari, la definizione degli obiettivi, il counseling individuale e di gruppo e il colloquio motivazionale. Data la diversa intensità, durata e composizione degli interventi analizzati in questi studi, non è possibile stabilire quale sia la "dose" ottimale di contatti o quali siano gli elementi costitutivi più efficaci o costo-efficaci di un intervento per conseguire dei risultati a lungo termine, o come i risultati auspicati possano variare in funzione delle caratteristiche di ciascun paziente. Gli studi differivano anche per il tipo e la durata della formazione degli infermieri per l'acquisizione delle necessarie competenze e per il coinvolgimento dei team multidisciplinari. Al di là di tali differenze, tuttavia, il successo degli interventi avalla il concetto di fondo che è indispensabile un assiduo contatto con il paziente per indurlo a modificare il suo stile di vita e per migliorarne l'aderenza. Sono necessari ulteriori studi per definire quale sia il modello di intervento ideale atto a conseguire una sostanziale riduzione del rischio e come tali interventi debbano essere intensificati e adattati ai differenti profili di rischio e alle esigenze sanitarie di ciascun soggetto nei diversi contesti assistenziali e comunitari. Malgrado alcune evidenze abbiano già indicato la possibile costo-efficacia di tali modelli<sup>536,537</sup>, sono necessarie

ulteriori conferme, così come andrà approfondita la sfida ancora più grande sulle strategie di comunicazione del rischio e sulla messa in atto di modifiche comportamentali in prevenzione primaria.

In un recente documento di consenso redatto dalla Preventive Cardiovascular Nurses Association, dal Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP) e dal Cardiovascular Nursing Council dell'AHA, è stato lanciato un appello all'azione mirato a sollecitare una partecipazione più attiva della classe infermieristica nella prevenzione delle MCV<sup>531</sup>. Il documento compie una disamina delle misure di prevenzione necessarie nel mondo, delle evidenze a favore dei programmi gestiti o coordinati dagli infermieri, degli interventi preventivi da attuare nel corso della vita, delle politiche di sanità pubblica e di *governance* multilivello e dei piani di formazione per gli infermieri che dovranno svolgere un ruolo attivo nella prevenzione delle MCV.

Le attuali evidenze dimostrano che i programmi a gestione infermieristica così come i programmi di prevenzione multidisciplinari coordinati dagli infermieri sono più efficaci delle forme di assistenza convenzionale nel ridurre il rischio cardiovascolare e possono essere adattati ad una pluralità di contesti sanitari. Gli infermieri rappresentano una componente numerosa del personale del comparto sanitario e in molti paesi la loro formazione professionale comprende una parte dedicata ad educazione e counseling del paziente, strategie comunicative e modalità per conseguire le modifiche comportamentali, tutti aspetti che appartengono a quel bagaglio di specifiche competenze necessarie per i programmi di prevenzione. Gli infermieri sono inoltre visti dal pubblico come delle fonti attendibili di informazione e di aiuto e il loro ruolo prevede il coordinamento dell'assistenza e la collaborazione con diversi operatori sanitari. Le difficoltà di implementazione di questi programmi in Europa derivano sia dall'eterogeneità dei vari sistemi sanitari sia dalle differenze tra un paese e l'altro nel tipo di formazione e di attività pratica della classe infermieristica, oltre che dall'accettazione da parte degli stessi infermieri a svolgere ruoli più attivi che vadano al di là di quelli classici e meno autonomi. Resta comunque innegabile l'esigenza di programmi preventivi efficaci, e le attuali evidenze indicano che gli infermieri sono in grado di gestire o coordinare con successo questi programmi in una pluralità di contesti.

#### **Le novità più importanti**

- Le strutture a gestione infermieristica ed i programmi di prevenzione multidisciplinari coordinati dagli infermieri sono più efficaci delle forme di assistenza convenzionale nel ridurre il rischio cardiovascolare in una pluralità di contesti sanitari.

#### **Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Resta da definire quale sia l'intensità ottimale (e maggiormente costo-efficace) e la durata dei singoli componenti di un intervento preventivo per conseguire una sostanziale riduzione del rischio nei pazienti ad alto rischio o affetti da malattia vascolare.
- Sono necessari ulteriori studi anche per definire il livello di conoscenze e di abilità richiesto per un programma efficace di prevenzione, e la formazione necessaria per garantire la competenza.

## **5.2 Prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica della medicina generale**

### **Messaggi chiave**

- Lo screening dei fattori di rischio, comprensivo del profilo lipidico, può essere preso in considerazione negli uomini di età  $\geq 40$  anni e nelle donne di età  $\geq 50$  anni o in postmenopausa<sup>42</sup>.
- Il medico di medicina generale rappresenta la figura centrale per iniziare, coordinare e fornire un follow-up a lungo termine per la prevenzione delle MCV<sup>538</sup>.

In Europa i medici di medicina generale rappresentano una figura fondamentale per l'implementazione e il successo dei programmi di prevenzione delle MCV. Nella maggior parte dei paesi essi svolgono oltre il 90% dei consulti ed assolvono a gran parte dell'assistenza sanitaria pubblica (assistenza preventiva, screening per malattie, monitoraggio delle malattie croniche e follow-up). Nel caso della prevenzione delle MCV, rivestono un ruolo insostituibile nell'identificare i soggetti a rischio di MCV, ma senza MCV nota, e nel valutare la loro eleggibilità all'intervento in funzione del loro profilo di rischio.

### **5.2.1 Identificazione dei soggetti a rischio**

Malgrado l'onere enorme imposto dalle MCV, una percentuale rilevante di pazienti rimane non diagnosticata e sottotrattata. Persino tra i pazienti con malattia accertata si osserva un notevole divario negli interventi terapeutici; fra i pazienti che ricevono una terapia per il controllo del profilo lipidico, in Europa il 43% non raggiunge l'obiettivo di colesterolo totale ( $< 4.5$  mmol/l, 175 mg/dl)<sup>5</sup>, mentre negli Stati Uniti il 64% non consegue gli obiettivi di colesterolo LDL<sup>539</sup>. A questo si aggiunge anche la questione del sottotrattamento e dei limitati miglioramenti nel tempo relativi ad altri fattori di rischio cardiovascolare, quale l'abitudine al fumo, l'ipertensione e l'obesità<sup>540</sup>.

La performance della prevenzione primaria delle MCV è persino peggiore, almeno in parte ascrivibile alle maggiori difficoltà di identificare i soggetti a rischio più elevato che potrebbero trarre beneficio da un intervento terapeutico. Il calcolo del rischio cardiovascolare globale implica la sostituzione della "tradizionale" classificazione binaria (sì/no; presente/assente) con il concetto che il rischio si configura come un *continuum* nello sviluppo degli eventi cardiovascolari, così come emerge dalle carte del rischio SCORE (vedi Sezione 3.1.3) [ndr: in Italia è preferibile l'uso del punteggio e delle carte del rischio CUORE dell'Istituto Superiore di Sanità]. La maggior parte degli attuali sistemi per il calcolo del rischio ai fini della prevenzione delle MCV sono focalizzati sul rischio a breve termine (5 o 10 anni) e, inevitabilmente, tendono quindi a classificare il soggetto anziano nella categoria ad alto rischio e il soggetto giovane in quella a basso rischio. Lo sviluppo di sistemi in grado di stimare il rischio nel corso dell'intera vita è mirato a fornire un nuovo metodo di determinazione del rischio cardiovascolare che sia meno dipendente dal fattore età. Fare riferimento al rischio relativo piuttosto che al rischio assoluto rappresenta un'altra opzione per discutere del rischio cardiovascolare con il giovane adulto.

### **5.2.2 Utilizzo dei sistemi per la stima del rischio nella pratica clinica**

Diversi studi hanno valutato l'applicazione delle procedure per la stima del rischio e l'uso dei sistemi per il calcolo del rischio da parte dei medici di medicina generale. Un'indagine ESC con-

dotta in sei paesi europei ha riportato le motivazioni che spingono i medici ad affidarsi alla propria esperienza per la prevenzione e il trattamento della CI: per quanto la maggior parte dei cardiologi e dei medici (85%) siano consapevoli di dover basare la valutazione del rischio sulla combinazione di tutti i fattori di rischio cardiovascolare, il 62% dei medici è ricorso a metodi soggettivi per misurare il rischio piuttosto che utilizzare i sistemi di calcolo<sup>541</sup>. Gli ostacoli più frequenti all'implementazione delle linee guida erano rappresentati dalle politiche sanitarie nazionali o locali (40%), dall'aderenza del paziente (36%) e dalla mancanza di tempo (23%). I suggerimenti proposti per favorire l'implementazione comprendevano l'elaborazione di linee guida chiare, facili da usare e più semplici (il 46% su richiesta; il 23% non sollecitato) e la previsione di incentivi economici (il 24% non sollecitato).

La valutazione intuitiva basata sull'esperienza personale, seppure sia la modalità preferita da molti medici, sembra risultare in una sottostima del rischio cardiovascolare reale: i medici (110 medici di medicina generale e 29 internisti) hanno fornito una stima del rischio cardiovascolare che ha portato a classificare i pazienti in una categoria di rischio meno elevata rispetto a quanto specificato nelle raccomandazioni riportate nelle linee guida OMS/Società Internazionale dell'Iperensione Arteriosa<sup>542,543</sup>. Inoltre, i medici si sono dimostrati più riluttanti a prescrivere una terapia antipertensiva nei pazienti ritenuti eleggibili in base alle linee guida.

### 5.2.3 Ostacoli all'implementazione della valutazione routinaria del rischio

Oltre alle limitazioni legate ai sistemi per la stima del rischio, sono stati identificati dai medici alcuni ostacoli all'implementazione dell'attuale valutazione del rischio nella pratica clinica. Una indagine condotta fra i medici di medicina generale e gli internisti che svolgevano la loro attività nella pratica clinica in due regioni della Svizzera ha evidenziato che il 74% non si ateneva, salvo rare eccezioni, alle procedure per la stima del rischio<sup>544</sup> per il timore di un'eccessiva semplificazione della valutazione del rischio (58%) o in conseguenza di un sovrautilizzo della terapia farmacologica (54%). Più della metà dei medici (57%) riteneva che le informazioni di tipo numerico derivanti dai sistemi per la predizione del rischio sono spesso inutili ai fini della decisione clinica<sup>544</sup>. In uno studio qualitativo tedesco, l'implementazione delle tabelle per il calcolo del rischio, che costituivano una componente essenziale della valutazione del rischio per la prevenzione primaria, è risultata condizionata dalla conoscenza dei medici di tali tabelle e dalla loro capacità di trasferire al paziente tale conoscenza<sup>545</sup>.

I pazienti possono avere difficoltà a comprendere le tabelle per il calcolo del rischio e come il rischio sia correlato allo sviluppo della patologia<sup>546</sup>. La preparazione di materiale informativo può facilitare non solo la comprensione da parte del paziente ma anche la comunicazione fra medico e paziente. La durata di un consulto di routine, che lascia poco spazio alla discussione, è ampiamente riconosciuta come un ostacolo all'effettuazione della valutazione del rischio<sup>545,547</sup>.

I medici sono inoltre preoccupati dalla possibilità di sovrastimare il rischio nelle rispettive popolazioni, con conseguente sovrautilizzo del trattamento farmacologico<sup>545,547</sup>. I risultati di uno studio norvegese indicano che l'impiego delle carte del rischio SCORE porterebbe a raddoppiare il numero dei soggetti ai quali andrebbe prescritto un trattamento farmacologico per la prevenzione primaria delle MCV<sup>548</sup>, comprendendo pazienti

di sesso maschile o anziani nei quali la necessità di una terapia ipolipemizzante sarebbe risultata tendenzialmente più elevata. Il numero maggiore di pazienti da sottoporre a trattamento farmacologico si traduce verosimilmente in un aumento dei costi sanitari, anche se, da uno studio di *modeling* condotto in Inghilterra volto ad ottimizzare l'uso delle risorse e ad identificare il 70% del carico imposto dalle MCV, è emerso che la prioritizzazione dei pazienti sulla base del rischio cardiovascolare stimato può portare ad un risparmio dei costi dell'assistenza sanitaria pari a 45 000£ rispetto ad una strategia che preveda come criterio prioritario la presenza di diabete o ipertensione<sup>547</sup>.

### 5.2.4 Metodi per accrescere la consapevolezza e l'implementazione della stima del rischio

È necessario promuovere la consapevolezza dell'importanza della valutazione del rischio cardiovascolare globale fra i pazienti, gli operatori sanitari (i medici di competenza), i contribuenti ed i politici, nonché mediante la stampa laica. Per molti pazienti la percezione soggettiva dei benefici rappresenta un elemento portante. Allo scopo di incoraggiare l'implementazione dei sistemi per la valutazione del rischio, possono essere adottate due strategie principali, vale a dire forme di incentivazione e forme di gestione computerizzata. Le forme di incentivazione si sono dimostrate efficaci in Inghilterra, dove è stato introdotto un sistema di remunerazione dei medici di famiglia incentrato sul raggiungimento di specifici obiettivi di performance clinica basati sull'evidenza denominato Quality and Outcomes Framework (QOF)<sup>549</sup>. Nel 2009, il QOF ha previsto il riconoscimento di incentivi per l'esecuzione della valutazione del rischio in prevenzione primaria nei pazienti ipertesi inclusi nel registro.

La gestione computerizzata può comportare l'uso singolo o concomitante di tre approcci diversi. L'autovalutazione del paziente può essere eseguita mediante strumenti elettronici di stima del rischio, quale ad esempio il sistema SCORE, che possono essere applicati indipendentemente dalla disponibilità o meno dei valori di colesterolemia e di pressione arteriosa. Tale approccio richiede tuttavia che i pazienti siano estremamente motivati e che abbiano dimestichezza con l'uso del computer.

La valutazione dei pazienti ad alto rischio può essere effettuata utilizzando i dati clinici preesistenti della popolazione, generando un elenco di soggetti classificati in base alla loro probabilità di ricadere nella categoria ad alto rischio se fossero sottoposti a stima formale del rischio, portando così ad un abbattimento dei costi con l'individuazione da parte dei medici di quei pazienti che devono essere assegnati in via prioritaria al trattamento. Tale approccio richiede un database con un numero elevato di informazioni sui pazienti, nonché un considerevole supporto finanziario; tuttavia, essendo comprensivo dell'intera popolazione di pazienti, consente un approccio razionale per l'identificazione di quei pazienti che possono verosimilmente trarre maggiori benefici dal trattamento secondo criteri di priorità.

Infine, i sistemi incorporati di calcolo del rischio forniscono automaticamente un punteggio del rischio cardiovascolare basato sui dati estrapolati dai record di ciascun paziente. Ad esempio, in Nuova Zelanda, il perfezionamento dei software in dotazione ai medici di medicina generale si è rivelato estremamente utile, aumentando i tassi di valutazione del rischio cardiovascolare dal 4.7% al 53.5% nell'arco di 12 mesi (n = 6570)<sup>550</sup>; l'integrazione di un sistema di supporto alle decisioni distribuito su web (PREDICT-CVD) nel software per l'acquisi-

zione e l'archiviazione dei dati ad uso dei medici di medicina generale ha incrementato di 4 volte la documentazione relativa alla stima del rischio in un centro di assistenza primaria comprendente 3564 pazienti<sup>551</sup>. Il punto debole di tale approccio risiede nella necessità dell'archiviazione elettronica dei dati, nel fatto che i dati sono spesso mancanti e nell'eterogeneità dei sistemi per la stima del rischio.

### 5.2.5 Un miglior trattamento dei fattori di rischio

Nella maggior parte dei paesi i medici di medicina generale non solo ricoprono un ruolo insostituibile per lo screening e l'identificazione dei pazienti eleggibili ad interventi di prevenzione primaria delle MCV, ma hanno anche un ruolo fondamentale nel fornire un miglior monitoraggio e follow-up dei pazienti classificati ad alto rischio che necessitano di trattamento. Nell'assistenza primaria e secondaria vengono frequentemente messe in atto strategie di implementazione volte a favorire l'applicazione dei consigli sullo stile di vita e l'aderenza agli interventi terapeutici.

#### Le novità più importanti

- Gli ostacoli all'implementazione della prevenzione in funzione del livello di rischio sono molteplici: i sistemi per la stima del rischio sono considerati uno spreco di tempo, tendono a semplificare condizioni complesse e possono portare ad un sovrautilizzo del trattamento farmacologico.
- È molto probabile che le risorse spese dopo la valutazione del rischio si traducano in una riduzione dei costi futuri per l'assistenza sanitaria.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Nella pratica della medicina generale non è stato dimostrato che l'applicazione dei sistemi per la stima del rischio globale possa associarsi ad una riduzione degli eventi *hard* rispetto al trattamento dei singoli fattori di rischio.
- La stima del rischio basata sui record elettronici dei pazienti è un'opzione promettente ma che deve essere ancora testata nel contesto della medicina generale.

## 5.3 La prevenzione delle malattie cardiovascolari nell'assistenza primaria: ruolo del cardiologo

### Messaggi chiave

- Il cardiologo deve svolgere la funzione di consulente quando vi siano dubbi sull'impiego della terapia medica preventiva o quando le misure preventive convenzionali risultino di difficile attuazione<sup>82,437,552</sup>.
- Il cardiologo deve verificare sistematicamente le raccomandazioni fornite al momento della dimissione ospedaliera ai pazienti che sono andati incontro ad eventi coronarici o che sono stati sottoposti ad un intervento.

### 5.3.1 Il cardiologo nel contesto della medicina generale: ruolo di consulente

Il cardiologo ambulatoriale riveste un ruolo cruciale nella prevenzione delle MCV, svolgendo attività di consulenza per i medici di medicina generale e gli internisti. Ricopre un ruolo centrale nella valutazione dei pazienti con problemi cardiovascolari indirizzati dal medico di medicina generale. Quasi sempre un esame approfondito da parte del cardiologo comprende la valutazione della capacità di esercizio, la misurazione dell'ABI, la valutazione della struttura e della funzione car-

diaca mediante esame ecocardiografico e la valutazione dell'aterosclerosi preclinica mediante indagini ultrasonografiche. In molti pazienti nei quali il rischio percepito è basso, tutto ciò determinerà un'attribuzione del livello di rischio estremamente diversa.

Per quanto l'identificazione e il trattamento iniziale dei fattori di rischio, così come i consigli sulle modifiche dello stile di vita siano di competenza del medico di medicina generale o dell'internista, il cardiologo svolge la funzione di consulente quando vi siano dubbi sull'impiego della terapia medica preventiva o quando le misure preventive convenzionali risultino di difficile attuazione (es. dipendenza da nicotina, obesità resistente, effetti collaterali o inadeguata efficacia della terapia medica).

La consulenza del cardiologo è necessaria per soppesare i rischi/benefici della terapia ormonale sostitutiva in donne sintomatiche in rapporto al rischio cardiovascolare globale, nonché per fornire consigli sulla terapia antiaggregante post-PCI nei pazienti che necessitano di terapia anticoagulante orale (es. per la presenza di FA cronica o portatori di protesi valvolare meccanica).

### 5.3.2 Implementazione della medicina basata sull'evidenza

Il cardiologo è il medico che, sulla base delle attuali linee guida, esamina le raccomandazioni fornite al momento della dimissione ospedaliera ai pazienti che sono andati incontro ad eventi coronarici o che sono stati sottoposti ad un intervento, implementando eventualmente ulteriori strategie terapeutiche. Il cardiologo aiuta inoltre il paziente ad ottemperare alle raccomandazioni mettendole per iscritto ed assicurandosi periodicamente che siano stati raggiunti gli obiettivi terapeutici<sup>85,552</sup>. Questo approccio ha un impatto significativo sulla prognosi a medio termine<sup>250,437</sup>.

Più elevato è il livello di assistenza basata sulle linee guida e sulle misure di performance, maggiore è l'impatto sulla prevenzione e sulle recidive degli eventi<sup>82,437</sup>.

### 5.3.3 Migliorare l'assistenza sanitaria utilizzando i record elettronici

Il crescente utilizzo degli archivi medici elettronici può influire positivamente sulla prevenzione delle MCV anche sul piano dell'attività svolta dal cardiologo. La possibilità di poter identificare sistematicamente tutti i pazienti con fattori di rischio, di poter esaminare e documentare le loro difficoltà di accesso all'assistenza e di poter verificare il livello di implementazione degli interventi per la riduzione del rischio ad intervalli predefiniti dovrebbe tradursi in esiti più favorevoli. È stata evidenziata una correlazione tra l'accuratezza delle informazioni archiviate da un lato e la qualità dell'assistenza e l'aderenza alle linee guida dall'altro<sup>437</sup>.

Deve essere presa in considerazione l'opportunità di impartire al cardiologo una formazione specifica sull'utilizzo della cartella clinica elettronica ai fini dell'attuazione e prosecuzione delle strategie preventive a lungo termine. È importante la riservatezza dei dati.

#### Le novità più importanti

- Più elevato è il livello di assistenza basata sulle linee guida e sulle misure di performance, maggiore è l'impatto sulla prevenzione e sulle recidive degli eventi.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- L'impatto positivo degli archivi elettronici sulla prevenzione delle MCV, in termini di migliore comunicazione tra i diversi operatori sanitari coinvolti, deve essere valutato e soppresso a fronte del pericolo di una mancata salvaguardia della riservatezza dei dati.

**5.4 Programmi di auto-aiuto basati sull'assistenza primaria**

Raccomandazione sui programmi di auto-aiuto				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
I pazienti coronaropatici possono partecipare ai programmi di auto-aiuto per accrescere o consolidare la loro consapevolezza della necessità del trattamento dei fattori di rischio, per mantenersi in forma e per una scrupolosa autogestione della terapia anticoagulante orale.	Ila	B	Forte	553

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

In molti paesi, le fondazioni per il cuore (che sono anche parte dell'EHN) patrocinano programmi di auto-aiuto per i pazienti coronaropatici che organizzano autonomamente gruppi di auto-aiuto. La maggior parte di questi programmi sono organizzati da pazienti affetti da CI, a prescindere se abbiano o meno storia di pregresso infarto miocardico, PCI, CABG o scompenso cardiaco congestizio. Per questi pazienti le informazioni relative all'importanza del trattamento raccomandato dalle linee guida sono fondamentali nell'ottica di continuare ad aderire appieno al trattamento preventivo prescritto, che di fatto tende ad essere sospeso nell'arco di 6 mesi dalla dimissione ospedaliera dopo un infarto miocardico o un intervento di PCI o CABG<sup>250</sup>. Sessioni periodiche di attività fisica 1 o 2 volte a settimana sotto la guida di un fisioterapista, con o senza la supervisione di un medico, contribuiscono a sottolineare l'importanza di mantenersi in forma. Allo stesso tempo, la comparsa di angina a livelli di esercizio più intensi di quelli raggiunti nello svolgimento delle attività quotidiane può essere il primo segno indicativo della necessità di una valutazione cardiologica.

Nei gruppi di auto-aiuto costituiti da pazienti con scompenso cardiaco congestizio l'accento verte su: il controllo del peso corporeo con uso appropriato dei diuretici; un livello di attività fisica basso, compreso l'allenamento ad intervalli; e l'obiettivo di migliorare la forza muscolare mediante allenamento di potenza o resistenza dei singoli gruppi muscolari al fine di evitare uno sforzo eccessivo. Tali attività possono anche essere previste nell'ambito di un programma riabilitativo strutturato<sup>205</sup>.

I pazienti con FA o portatori di protesi valvolare meccanica che necessitano di terapia anticoagulante orale da assumere indefinitamente possono venire istruiti sui principi basilari di questo trattamento, nonché su come eseguire ogni settimana la determinazione (a domicilio) del loro *international normalized ratio* (INR) e su come regolare il dosaggio degli antagonisti della

vitamina K per mantenere l'INR nell'intervallo terapeutico raccomandato per evitare la comparsa di eventi emorragici o tromboembolici. L'automisurazione infonde un maggiore senso di autonomia migliorando la qualità di vita, anche se non sono state rilevate differenze negli esiti più severi<sup>553</sup>. Inoltre, dopo impianto di protesi valvolare meccanica, i pazienti possono trovarsi nella condizione di dover affrontare procedure di chirurgia non cardiaca, come interventi chirurgici della prostata, di sostituzioni dell'anca o del ginocchio o per il trattamento di tumori, estrazioni dentali o altre procedure chirurgiche che richiedono un complesso trattamento anticoagulante perioperatorio oltre che consigli sulla profilassi dell'endocardite batterica.

I periodici dedicati al paziente, generalmente pubblicati dalle fondazioni per il cuore, possono contribuire a stimolare la consapevolezza del paziente circa la necessità di ottimizzare il trattamento affrontando temi come l'importanza di migliorare il proprio stile di vita al fine di tenere sotto controllo i fattori di rischio o l'importanza di migliorare alcuni fattori correlati alla salute come astenersi dal fumare, praticare una regolare attività fisica ed adottare una dieta come quella Mediterranea<sup>554</sup>. Inoltre, questi periodici trattano anche dei nuovi sviluppi nel settore assistenziale o degli effetti collaterali dei farmaci di più comune impiego come le statine, gli antiaggreganti piastrinici e l'amiodarone. I programmi di auto-aiuto si propongono di accrescere il senso di responsabilità del paziente nella gestione della malattia e di metterlo nelle condizioni di essere maggiormente informato e, quindi, propenso ad accettare i consigli che gli vengono forniti. I programmi di auto-aiuto sono parte integrante della rete sociale, che funge da piattaforma di mutuo sostegno, nell'ambito dei quali pazienti affetti da una stessa patologia si aprono verso uno scambio di idee ed informazioni. Possono contribuire a facilitare ed ottimizzare il trattamento, nonché a migliorare la qualità di vita dei pazienti che si aiutano vicendevolmente a gestire la propria malattia nella vita di tutti i giorni.

**Le novità più importanti**

- I gruppi di auto-aiuto accrescono il senso di autonomia e migliorano la qualità di vita.

**Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze**

- Non esistono studi randomizzati che abbiano valutato l'impatto dei gruppi di auto-aiuto sugli endpoint *hard*.

**5.5 Programmi basati sull'ospedale: i servizi ospedalieri**

Raccomandazione sui programmi basati sull'ospedale				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Tutti i pazienti con malattia cardiovascolare devono essere dimessi dall'ospedale fornendo loro chiare indicazioni sul trattamento raccomandato dalle linee guida al fine di ridurre al minimo il rischio di eventi avversi.	I	B	Forte	250,555

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

### 5.5.1 Raccomandazioni basate sull'evidenza in fase di dimissione ospedaliera ai fini dell'ottimizzazione della terapia

Le linee guida relative alla gestione dei pazienti con eventi cardiovascolari raccomandano una serie di modalità di trattamento per ridurre al minimo il rischio di futuri eventi. Tuttavia, in uno studio osservazionale che ha coinvolto 5353 pazienti con infarto miocardico acuto, solamente la metà circa dell'intera popolazione è stata dimessa con terapia medica ottimale se ci si rapporta ai criteri raccomandati in queste linee guida<sup>555</sup>.

La percentuale di pazienti dimessi in terapia medica ottimale può variare fra i pazienti con una differente diagnosi, fra i pazienti anziani vs quelli più giovani, di sesso maschile vs femminile, dopo differenti procedure o in differenti strutture<sup>556</sup>; i pazienti dimessi in terapia medica subottimale hanno una prognosi peggiore ad 1 anno<sup>555</sup>. Nel progetto nazionale dell'AHA – "Get with the Guidelines" – le terapie alla dimissione con impatto prognostico, che rientravano nel programma di valutazione, comprendevano ACE-inibitori, aspirina, betabloccanti e farmaci ipolipemizzanti, nonché consigli sulla cessazione del fumo e il counseling. L'aderenza totale (100%) è risultata più elevata nei pazienti sottoposti a PCI (71.5%), seguiti da quelli sottoposti a CABG (65.1%) e da quelli che non avevano subito interventi (62.1%). L'analisi multivariata aggiustata per 14 variabili cliniche ha confermato che l'aderenza associata a tutte le misure di performance era significativamente più elevata nei pazienti sottoposti a PCI rispetto a quelli sottoposti a CABG o a nessun intervento<sup>556</sup>. Le nuove linee guida ESC forniscono una *check list* (lista di controllo) delle misure da intraprendere all'atto della dimissione ospedaliera per garantire che in tutti i pazienti con diagnosi di SCA siano implementati interventi intensivi per la correzione dei fattori di rischio e le modifiche dello stile di vita, comprendendo anche le raccomandazioni per l'arruolamento di questi pazienti in programmi di prevenzione e riabilitazione cardiovascolare<sup>557</sup>.

### 5.5.2 I programmi sistematici di miglioramento della qualità sono fondamentali

L'introduzione di un programma intensivo ed educativo mirato al miglioramento della qualità, basato sulle linee guida 2001 per la prevenzione secondaria dell'American College of Cardiology/AHA<sup>558</sup>, ha portato ad un incremento significativo delle percentuali di aderenza alla dimissione nei pazienti trattati con aspirina, ACE-inibitori, farmaci ipolipemizzanti e nei pazienti che avevano ricevuto consigli sulla cessazione del fumo e sull'adozione di un'alimentazione sana<sup>559</sup>.

Un programma per il miglioramento della qualità di bassa intensità, che è stato valutato in uno studio randomizzato condotto su scala nazionale in pazienti sottoposti a CABG di 458 ospedali, prevedeva una *check list* (lista di controllo), materiale per l'attivazione del paziente e materiale informativo in cui veniva sottolineata l'importanza delle terapie di prevenzione secondaria e delle modifiche dello stile di vita. È stato osservato un incremento significativo delle terapie ottimizzate di prevenzione secondaria congiuntamente ad una maggiore aderenza alle linee guida in tutte le categorie di pazienti, in particolar modo nelle donne e nei pazienti anziani; il divario di trattamento precedentemente riscontrato era divenuto praticamente inesistente e sono stati evidenziati miglioramenti nell'utilizzo della terapia ipolipemizzante, del trattamento con ACE-inibitori e nella cessazione dell'abitudine al fumo. Sembra esservi una curva di apprendimento: nell'arco di 2 anni si è registra-

to un aumento costante dell'aderenza alle linee guida da parte dei medici al momento della dimissione dei pazienti<sup>560</sup>.

Pertanto, devono essere previsti programmi strutturati mirati all'implementazione delle terapie raccomandate dalle linee guida all'atto della dimissione ospedaliera affinché un numero più elevato possibile di pazienti riceva le terapie indicate dalle linee guida – una prerogativa per l'aderenza a lungo termine ad un regime terapeutico raccomandato dalle linee guida.

#### Le novità più importanti

- L'introduzione di programmi per il miglioramento della qualità contribuisce a perfezionare le raccomandazioni fornite alla dimissione.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Resta da dimostrare se gli interventi per l'instaurazione della terapia ottimale in fase di dimissione favoriscano il mantenimento a lungo termine delle misure di prevenzione secondaria ed un'ulteriore riduzione degli eventi coronarici.
- È probabile che siano necessari interventi di richiamo appropriatamente scadenzati.

### 5.6 Programmi basati sull'ospedale: centri specializzati per la prevenzione

Raccomandazione per i centri specializzati per la prevenzione				
Raccomandazione	Classe <sup>a</sup>	Livello <sup>b</sup>	GRADE	Ref. <sup>c</sup>
Tutti i pazienti che necessitano di ricovero ospedaliero o che devono essere sottoposti ad un intervento invasivo dopo un evento ischemico acuto devono partecipare ad un programma di riabilitazione cardiovascolare al fine di migliorare la prognosi modificando le abitudini di vita e aumentando l'aderenza alla terapia.	Ila	B	Forte	205,250

<sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>b</sup>livello di evidenza.

<sup>c</sup>referenze bibliografiche.

Successivamente ad un evento cardiovascolare, l'aderenza a lungo termine alla terapia prescritta è importante tanto quanto il mantenimento di un appropriato stile di vita al fine di prevenire le recidive di eventi ischemici. Negli studi randomizzati che prevedevano un regime terapeutico strutturato e frequenti follow-up nei pazienti con SCA, la percentuale di aderenza è risultata elevata a fronte di una bassa incidenza di eventi<sup>561</sup>.

### 5.6.1 I centri di riabilitazione cardiaca contribuiscono a migliorare lo stile di vita

Nel contesto dell'assistenza convenzionale, si osserva un declino dell'aderenza alle raccomandazioni sullo stile di vita e al regime terapeutico entro i primi 6 mesi dalla dimissione. Nei pazienti con SCA l'aderenza ai consigli comportamentali (alimentazione, attività fisica e cessazione del fumo) è risultata associata ad un rischio nettamente inferiore di successi eventi cardio-

vascolari rispetto alla non aderenza<sup>250</sup>. La riabilitazione cardiaca dopo un evento o un intervento coronarico effettuata presso centri specializzati contribuisce a migliorare l'aderenza a lungo termine al programma terapeutico istruendo il paziente e sottolineando ripetutamente l'importanza di continuare a seguire la terapia prescritta e lo stile di vita raccomandato.

### 5.6.2 La riabilitazione cardiaca è costo-efficace

La riabilitazione cardiaca è considerata un intervento costo-efficace successivamente ad un evento coronarico acuto, in quanto migliora la prognosi riducendo le riospedalizzazioni e, quindi, la spesa sanitaria, prolungando al contempo la vita<sup>562</sup>. Alla riabilitazione cardiaca dopo un evento coronarico è stata attribuita una raccomandazione di classe I dall'ESC, dall'AHA e dell'American College of Cardiology<sup>139,205,563,564</sup>.

Le componenti essenziali e gli obiettivi della riabilitazione cardiaca sono stati standardizzati e documentati in un position paper<sup>205</sup>, mentre la struttura e la tipologia dei centri di riabilitazione cardiaca differiscono fra i vari paesi, dove le caratteristiche dei diversi sistemi sanitari e le considerazioni di ordine economico giocano un ruolo rilevante. In alcuni paesi europei sono previste delle strutture residenziali di riabilitazione cardiaca, nelle quali il paziente viene allontanato dal suo ambiente abituale per trascorrere 2-3 settimane in un ambiente ideale per acquisire dimestichezza con la terapia richiesta e per imparare a condurre uno stile di vita sano, generalmente contemplando alcune sessioni di allenamento ambulatoriale eseguite a domicilio. Altri paesi prediligono i presidi ambulatoriali di riabilitazione dove il paziente partecipa 1-2 volte alla settimana a sessioni riabilitative per alcuni mesi e cerca di mettere in pratica le raccomandazioni sullo stile di vita nel suo ambiente abituale, anche dopo aver ripreso l'attività lavorativa.

Un RCT multicentrico della durata di 3 anni ha confrontato un intervento comportamentale ed educativo multifattoriale ed intensivo a lungo termine coordinato da cardiologi vs l'assistenza convenzionale in pazienti con infarto miocardico che avevano seguito un programma di riabilitazione cardiaca standard (residenziale o ambulatoriale). L'intervento è risultato efficace nel controllare i fattori di rischio e nel favorire nel tempo l'aderenza alla terapia, con un significativo miglioramento nello stile di vita (attività fisica, dieta, stress psicosociale e peso corporeo). Nel gruppo randomizzato all'intervento intensivo è stata osservata anche una riduzione dell'incidenza degli endpoint clinici: mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale e ictus -33% (p=0.02), mortalità cardiovascolare e infarto miocardico non fatale -36% (p=0.02), ictus totale -32% e mortalità totale -21% (p=NS)<sup>565</sup>.

### 5.6.3 Le sfide della riabilitazione cardiaca: sesso femminile e comorbidità

Gli esiti attesi dagli interventi di riabilitazione cardiovascolare consistono in un miglioramento della stabilità clinica, nel controllo della sintomatologia, in una riduzione del rischio cardiovascolare globale, in una maggiore aderenza alla terapia farmacologica e in un corretto profilo comportamentale, che nel loro complesso inducono un miglioramento della qualità di vita e della prognosi. Tuttavia, al fine di facilitare il mantenimento dell'aderenza alla terapia e allo stile di vita, successivamente alla fase iniziale sono necessari interventi dedicati a lungo termine.

Una criticità particolare per i programmi di riabilitazione cardiovascolare è rappresentata dai pazienti anziani o di sesso fem-

minile<sup>205,566</sup>, nonché dai pazienti con specifiche comorbidità, quali attacco ischemico transitorio o ictus, broncopneumopatia cronica ostruttiva e IRC. Una nuova sfida a livello europeo è quella di trovare il modo di soddisfare le esigenze delle minoranze etniche, date le difficoltà derivanti dalla diversità talvolta dei valori culturali e dal non poter in alcuni casi comunicare fluentemente nella lingua del loro paese di origine<sup>205</sup>. Il successo degli interventi riabilitativi e di prevenzione secondaria è subordinato all'erogazione costante di assistenza e sostegno su base individuale congiuntamente ad un'accurata valutazione clinica che, oltre all'analisi della funzione cardiaca, comprenda una disamina dei fattori psicosociali e delle condizioni di comorbidità.

### 5.6.4 Più sessioni riabilitative migliorano l'aderenza

In uno studio osservazionale di ampie dimensioni il numero delle sessioni riabilitative (in riferimento a durata ed intensità dell'intervento e motivazione del partecipante) è risultato correlare con una prognosi migliore<sup>567</sup>. Questo riscontro è in linea con quanto precedentemente riportato dallo studio GOSPEL (Global Secondary Prevention Strategies to Limit Event Recurrence After MI), nel quale un intervento a lungo termine si è rivelato più efficace di uno a breve termine<sup>565</sup>.

Se la sessione riabilitativa si svolge in un contesto ambulatoriale piuttosto che residenziale sembra avere poca rilevanza, mentre ai fini degli esiti a lungo termine sono importanti la durata del programma di riabilitazione, il livello educativo e la motivazione del paziente<sup>205</sup>.

I tassi di partecipazione ai programmi riabilitativi dopo un evento coronarico sono ben lontani da quelli auspicabili: solamente il 30% circa dei pazienti eleggibili in Europa partecipano a questi programmi, con una variabilità considerevole tra i diversi paesi<sup>5</sup>. Sebbene la riabilitazione cardiaca sia costo-efficace dal punto di vista della società, una delle più grandi sfide per il futuro sarà quella di cercare di migliorare in tutta Europa questi tassi così bassi di partecipazione.

#### Le novità più importanti

- La riabilitazione cardiaca è costo-efficace nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.

#### Le lacune che ancora sussistono nelle evidenze

- Resta da definire quale sia la durata ottimale di un programma di riabilitazione cardiovascolare.

### 5.7 I programmi delle organizzazioni non governative

#### Messaggio chiave

- Le organizzazioni non governative sono partner importanti degli operatori sanitari nel promuovere la cardiologia preventiva.

L'EHN, una federazione con sede a Bruxelles che riunisce fondazioni per il cuore ed associazioni non governative di 26 paesi europei, ricopre un ruolo di primaria importanza nel settore della prevenzione – in modo particolare nell'ambito delle malattie cardiache e dell'ictus – attraverso patrocini, reti di contatti, programmi educazionali e di sostegno al paziente, cosicché un domani le MCV non continuino ad essere la causa principale di morte prematura e disabilità in Europa<sup>568</sup>.

A tale scopo, l'EHN dedica la sua attività ad orientare i decisori politici europei verso l'adozione di politiche che contribuiscano all'implementazione di uno stile di vita salutare per il cuore, allacciando e coltivando rapporti con le organizzazioni impegnate nella tutela della salute e nella prevenzione delle MCV, raccogliendo e diffondendo informazioni relative alla tutela della salute e rafforzando la capacità associativa.

L'EHN svolge la sua attività avvalendosi di gruppi di esperti su: alimentazione per un cuore sano, politiche antifumo atte a scoraggiare il consumo di tabacco, salute occupazionale e fattori psicosociali, attività fisica quale componente naturale della vita quotidiana.

L'EHN facilita le interconnessioni fra le varie organizzazioni membro che si adoperano assiduamente a sostegno dei pazienti coronaropatici o colpiti da ictus. Circa la metà delle organizzazioni facenti parte dell'EHN rientrano in questa categoria. Le organizzazioni per i pazienti coronaropatici danno l'opportunità ai pazienti iscritti di ottenere il sostegno dai loro pari, nonché forniscono materiale informativo per i pazienti sotto forma di opuscoli e spazi web e promuovono i programmi di riabilitazione cardiovascolare.

## 5.8 Azioni a livello politico europeo

### Messaggio chiave

- La Carta Europea per la Salute del Cuore segna l'inizio di una nuova era di impegno politico nella cardiologia preventiva.

Nel 2002, il Board dell'ESC ha sancito il suo coinvolgimento nella politica per la salute annunciando una strategia per gli stati membri volta a ridurre la mortalità cardiovascolare del 40%. Era chiaro che affinché i professionisti medici potessero influenzare il processo decisionale politico a livello nazionale e della UE, sarebbe stato necessario stringere delle solide alleanze con organizzazioni non governative per la tutela della salute, in primis con l'EHN, ma anche con le autorità locali e la UE. Il lavoro ha avuto inizio fornendo stime accurate e dati statistici allarmanti sull'enorme carico imposto dalle MCV e la sua disparità di distribuzione fra i paesi europei, portando a lanciare un appello all'azione fra gli stati membro e in seno alla Commissione Europea per combattere le MCV.

Tale iniziativa è stata seguita da una partnership con la presidenza irlandese nel 2004. Si è giunti alla conclusione che nella maggior parte dei casi le MCV possono essere prevenute modificando lo stile di vita ed utilizzando in modo appropriato le terapie già esistenti. Il successivo EU Council Conclusions sulle MCV ha rappresentato la prima dichiarazione politica a livello della UE in cui veniva riconosciuta la necessità di migliorare la salute cardiovascolare in Europa. Le positive collaborazioni con le presidenze di Lussemburgo, Austria e Portogallo hanno portato, insieme all'EHN, alla realizzazione della Carta

Europea per la Salute del Cuore, lanciata nel 2007 presso il Parlamento Europeo e patrocinata dalla Commissione Europea e dalla Regione Europea dell'OMS. Questi sviluppi hanno aperto la strada alla Risoluzione del Parlamento Europeo sulle Iniziative per Contrastare le Malattie Cardiovascolari, l'accordo politico più incisivo che sia mai stato raggiunto sulla necessità della prevenzione delle MCV in Europa<sup>568</sup>. Il documento sottolinea gli obiettivi universali e gli scopi della prevenzione delle MCV, indicando le azioni da intraprendere per il loro conseguimento. Il documento è stato tradotto in 26 lingue ed adottato ufficialmente dai paesi membri della UE così come da altri paesi europei<sup>6</sup>.

Successivamente, l'ESC ha recepito la prospettiva dei decisori politici, intuendo che se gli sforzi avessero coinvolto anche altre patologie, ciò avrebbe potuto rendere la propria voce più forte e influente. Per riuscire in questa impresa, doveva essere vinta la sfida politica di riunire insieme le associazioni scientifiche di diverse patologie cronico-degenerative e di trasmettere un singolo messaggio che potesse conferire un beneficio a tutte le patologie considerate. Nel giugno 2009, l'ESC ha invitato le organizzazioni scientifiche di riferimento per il diabete, le malattie respiratorie e i tumori a riflettere sui comuni determinanti della salute, ad identificare le aree con evidenze sufficienti a supportare le raccomandazioni e a discutere sulla futura collaborazione. Sono stati identificati quattro fattori di rischio che presentavano sufficienti punti in comune per giustificare un'azione congiunta: il fumo, l'alimentazione, il consumo di alcool e l'inattività fisica. È nata così l'Alleanza Europea delle Malattie Croniche, che comprende attualmente 10 organizzazioni non-profit europee in rappresentanza di oltre 100 000 professionisti sanitari. L'Alleanza si occupa delle principali malattie croniche non trasmissibili, comprendenti le malattie cardiache, l'ictus, l'ipertensione, il diabete, le patologie renali, i tumori, le malattie respiratorie ed epatiche<sup>172</sup>. L'Alleanza potrà facilitare il controllo dei fattori di rischio a livello di popolazione ed è dotata del potenziale per esercitare un forte impatto sulla salute pubblica e sulla riduzione dei costi sanitari.

In conclusione, gli autori di queste linee guida auspicano che questo documento possa incentivare una reale partnership tra politici, medici, personale sanitario, associazioni scientifiche, fondazioni per il cuore, organizzazioni di volontariato ed associazioni dei consumatori nell'ottica di alimentare la tutela della salute a livello della popolazione generale e la prevenzione primaria e cardiovascolare a livello clinico, avvalendosi dell'intero spettro di evidenze disponibili in medicina provenienti sia dagli studi sperimentali che da quelli osservazionali.

## BIBLIOGRAFIA

Per la bibliografia completa si rimanda al documento originale disponibile su <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-CVD-prevention.pdf>.