

CardioLink

SCIENTIFIC NEWS



Sped in Abb. post. 45% - art. 2 comma 20/B legge 662/96 Reggio Emilia



Alta pressione

ESH e ISH d'accordo sullo scarso controllo pressorio raggiunto nei pazienti ipertesi. Le nuove strategie terapeutiche per ottenere migliori risultati.

A Praga il coro è unanime: il risultato raggiunto non è assolutamente soddisfacente. Il 19° Meeting dell'ISH (International Society of Hypertension) ed il 12° dell'ESH (European Society of Hypertension) svoltisi insieme dal 23 al 27 Giugno, hanno sancito, per bocca dei tanti esperti internazionali presenti, la scarsità dei risultati raggiunti e la necessità di dare avvio a programmi di prevenzione più aggressivi per incidere maggiormente sui risultati

di controllo pressorio. Il campanello d'allarme dei dati epidemiologici di rilevazione della pressione arteriosa, su popolazioni di pazienti ipertesi in trattamento, è a dir poco deludente: soltanto il 24,4% dei soggetti trattati e monitorati dallo studio NHANES III, negli USA, raggiunge l'obiettivo di controllo pressorio <140/90 mmHg e la situazione non è migliore in altri paesi in cui sia stato possibile rilevare lo stato di salute della popolazione (vedi tabella). In

Europa le cose non vanno meglio. Numerosi studi di rilevazione, condotti su ampia casistica, hanno mostrato che meno di un quarto dei pazienti risulta efficacemente controllato, con punte negative del 4%, del 5,7% e del 6% rispettivamente in Polonia, Russia ed Inghilterra. L'Italia non brilla nel panorama europeo. Lo studio PAMELA, coordinato dal gruppo di Giuseppe Mancina dell'Università di Milano, il cui head quarter è situato a Monza all'Ospedale San Gerardo dei Tintori, ha misurato, già qualche anno fa, lo stato dell'arte italiano. Solo il 9% della popolazione trattata raggiunge livelli di pressione <140/90. Purtroppo non si può dare la colpa neppure alla misurazione, in quanto lo studio ha rilevato che non esistono differenze qualora il dato pressorio fosse stato rilevato clinicamente, ambulatorialmente o a casa. Niente effetto camice-bianco, dunque. "La situazione è ancora più grave di quanto appare", ha rincarato il segretario dell'ESH Renata Cifkova, Direttore del Dipartimento di Cardiologia Preventiva dell'Istituto di Clinica Sperimentale di Praga. "L'ipertensione si accompagna, nella maggior parte dei casi, ad altri fattori di rischio quali dislipidemie, intolleranza al glucosio o diabete, obesità, iperinsulinemia e iperuricemia che incrementano la situazione di rischio cardiovascolare dei pazienti. Proprio nei soggetti con più fattori di rischio e quindi con rischio cardiovascolare elevato, il controllo pressorio dovrebbe essere più accurato e gestito all'interno di una strategia più ampia che consideri anche il controllo degli altri parametri anomali, fino ad arrivare, nei pazienti diabetici

ipertesi o con pregressi infarto miocardico e stroke; a parame-trarsi su livelli di pressione arteriosa pari a 130-135 mmHg per la sistolica e 80-85 mmHg per la diastolica". Alle parole della Cifkova fanno eco quelle di Lennart Hansson, dell'Istituto Clinical Hypertension Research dell'Università di Uppsala in Svezia, editor di Blood Pressure e chairman di numerosi studi internazionali quali il CAPPP, lo STOP-Hypertension e l'HOT study. "Tutti i grandi studi d'intervento, pubblicati di recente, dal Syst-Eur all'INSIGHT, dal CAPPP all'INSIGHT fino allo UKPDS ed al PROGRESS, ci hanno mostrato come il controllo pressorio sia tanto più benefico quanto più alto è il rischio cardiovascolare del paziente. Tuttavia la percentuale di

sione. È necessario, quindi un approccio più vigoroso al paziente che contempli anche indicazioni precise sullo stile di vita e che si associ ad una corretta informazione sulle condizioni cliniche e sui rischi correlati. Da un punto di vista farmacologico, è necessaria una maggiore attenzione all'impiego dei farmaci, ai giusti dosaggi ed un maggiore impiego delle associazioni che hanno dimostrato, rispetto alla monoterapia, i migliori risultati in termini di efficacia e sicurezza". A riguardo, un importante contributo è stato portato da Gordon McInnes, Direttore della Divisione di Farmacologia Clinica dell'Università di Glasgow, in Scozia, che ha individuato due tipi di non-compliance: quella del paziente e quella del medico. "Che spesso il paziente sia non com-

DOPING & MEDICINA

di Nino Lo Pacio

Non può finire nel dimenticatoio l'estate di discussioni e polemiche nate a seguito delle vicende di atleti, più o meno famosi, colti con le mani nel sacchetto dei farmaci per migliorare le prestazioni sportive. Purtroppo abbiamo assistito ad una partita a due, con la magistratura da una parte e atleti, società sportive dall'altra. Il ruolo oscuro di stregoni, trafficanti di farmaci illeciti e preparatori di dubbia estrazione culturale e professionale hanno oscurato la figura del medico sportivo, infangando il ruolo fondamentale di questo specialista così fortemente legato al mondo cardiologico. Sono tanti i cardiologi che ogni giorno danno supporto ad atleti e società per affrontare competizioni e campionati e non riteniamo giusto che questa passione e duro lavoro svolto nell'ombra delle figure di spicco, che coprono le pagine dei giornali e le cronache dei programmi televisivi, vengano così facilmente e repentinamente cancellati. Il problema esiste e non può essere giustificato con la scusa degli interessi miliardari che ruotano dietro alle competizioni. La pericolosità delle sostanze impiegate per il sistema cardiovascolare è noto a tutti. I rischi di trombosi, infarto, crisi ipertensive per gli atleti che fanno uso ed abuso di questi preparati è reale e tanto più grave quanto maggiore è l'incompetenza e la superficialità di chi li somministra e li consiglia. Un atleta morto non è un business per nessuno. Probabilmente il coinvolgimento in traffici sporchi riguarda anche i medici. Tuttavia, proprio per questo motivo, è necessario fare chiarezza e ribadire il ruolo della medicina e della cardiologia a favore dello sport pulito. CardioLink Scientific News si rende disponibile a fare da portavoce a Istituzioni Mediche, Associazioni Scientifiche e agli specialisti che vogliono ristabilire il giusto rapporto tra sport e medicina ed avviare una maggiore sensibilizzazione, di tutti i protagonisti del mondo sportivo, al rispetto di un valore che è profondamente radicato nella nostra cultura di medici e di uomini. mailto: cardiolink@virgilio.it

<140/90 mmHg		<160/95 mmHg	
Canada	16%	Australia	19%
India	9%	Finlandia	23.5%
Korea	5%	Germania	22.5%
Cina	3%	Scozia	17.5%
Zaire	2.5%		
Belgio	25%		
Repubblica Ceca	17.8%		
Inghilterra	6%		
Francia	33%		
Ungheria	27.8%		
Italia	9%		
Polonia	4%		
Russia	5.7%		
Spagna	16.3%		

Pazienti con pressione arteriosa controllata nei vari paesi.

soggetti che raggiungono i parametri ideali di pressione arteriosa sono la minoranza di quelli trattati e questo risulta tanto più grave quanti più fattori di rischio concomitanti si aggiungono all'iperten-

plante", ha detto McInnes, "è cosa risaputa; ma quali siano le ragioni di questo scarso allineamento al regime curativo è tutt'oggi materia di studio e discussione.

(segue a pag. 6)

4

Scuola di management del rischio cardiovascolare



10

Approccio "Office-Based" al rischio cardiovascolare



13

La polizza assicurativa della protezione cardiaca

16

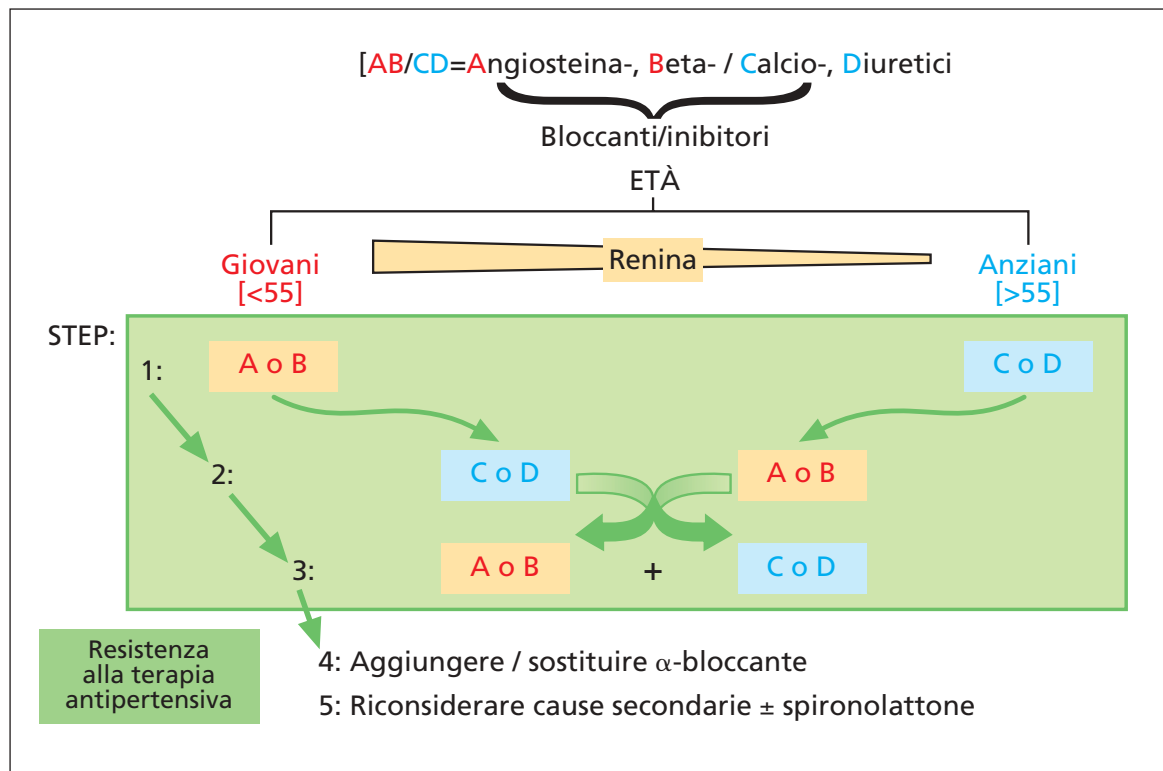
Post-infarto in linea A Pavia oltre 200 pazienti infartuati monitorati grazie alla telecardiologia



17

Diabete e Anti-GPIIb/IIIa: un legame indissolubile e necessario

RAS: il play-maker del rischio cardio-cerebrovascolare



Lo schema ABCD per ottimizzare la terapia antipertensiva.

Dall'alto della sua esperienza, Peter Sleight, ex Direttore del Dipartimento di Medicina Interna dell'Università di Oxford, in Inghilterra e tutt'ora responsabile del centro ricerche "Oxford Trials Group" che sta coordinando importanti trial quali l'HOPE-TOO, l'ONTARGET ed il TRANSCEND, ha moderato, insieme a Norman Sharpe, Direttore della Scuola di Medicina dell'Università di Auckland, in Nuova Zelanda, il simposio tutto dedicato al ruolo del sistema Renina-Angiotensina non solo nell'ipertensione ma, in generale, nell'evoluzione del rischio cardiovascolare in diverse tipologie di pazienti.

L'interesse dei moltissimi partecipanti è stato subito sollecitato dalle teorie sulla selezione dei pazienti con ipertensione arteriosa e sulla loro stadiazione in funzione di una migliore e più corretta terapia antipertensiva.

"Partendo dal presupposto che le cause dell'ipertensione arteriosa essenziale sono tutt'ora sconosciute", ha detto Morris Brown, del Dipartimento di Farmacologia Clinica dell'Università di Cambridge, in Inghilterra, "i pazienti possono essere divisi in due grossi gruppi: quelli con alti livelli plasmatici di renina, come i giovani di razza caucasica, e quelli con bassa renina, come gli anziani o gli individui di razza afro-caribica ed orientale.

Allo stesso modo, possiamo suddividere i tanti farmaci antipertensivi, disponibili nel mercato, in due grosse categorie: AB e CD.

Il gruppo AB comprende tutti quei farmaci che agiscono direttamente o indirettamente sulla soppressione del RAS quali: ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II (sottogruppo A) e beta-bloccanti (sottogruppo B).

Viceversa, il gruppo CD è costituito da tutti quei farmaci che agiscono attraverso la vasodilatazio-

ne diretta e la natriuresi e quindi stimolano il sistema Renina-Angiotensina. Tra questi, calcio-antagonisti (sottogruppo C) e diuretici (sottogruppo D).

Diversi studi cross-over hanno dimostrato che i pazienti con ipertensione arteriosa ed alta renina rispondono meglio ai trattamenti farmacologici compresi nel gruppo AB; mentre gli ipertesi a bassa renina sono maggiormente responsivi ai farmaci del gruppo CD. Inoltre, la sostituzione di un trattamento con un altro, appartenente allo stesso gruppo, non consente grossi miglioramenti in termini di riduzione pressoria, mentre l'associazione tra farmaci di gruppi diversi permette di aumentare l'efficacia complessiva del trattamento. "Se, per esempio", ha continuato Brown, "trattiamo un individuo a bassa renina, ad alto rischio cardiovascolare, con farmaci del gruppo CD, stimoliamo, in questo soggetto, una risposta indotta del sistema RAS che necessita di essere bloccata.

Per questo motivo, anche in caso di pressione arteriosa ben controllata, le evidenze scientifiche relative ai benefici del blocco del sistema Renina-Angiotensina, in individui anche non ipertesi ad alto rischio, impongono l'associazione con un farmaco del gruppo AB, meglio se del sottogruppo A".

Morris Brown ha poi proseguito, mostrando i dati di un recente studio che identifica l'iperaldosteronismo primario come la causa della resistenza al trattamento con associazioni AB-CD. "In questi soggetti", ha concluso Brown, "in cui l'ipertensione rimane non controllata nonostante l'associazione tra farmaci di gruppi diversi, è necessario aggiungere lo spironolattone. Meglio sarebbe partire con ACE-inibitori o antagonisti dell'angiotensina II, aggiungendo, dopo valutazione dei livelli circolanti di renina, farmaci per il

blocco totale del RAS e per l'eliminazione del sodio".

Il simposio non ha conosciuto attimi di tregua e, dopo lo splendido intervento di Hermann Haller, Direttore del Dipartimento di Nefrologia dell'Università di Hannover, in Germania, tutto dedicato al ruolo dell'endotelio nell'ipertensione e al delicato equilibrio con il sistema RAS, è proseguito con la presentazione di Alistair Hall sui nuovi dati inediti dello studio AIREX. "Dopo un follow-up medio di oltre 15 mesi", ha detto il professore dello Yorkshire Heart Centre di Leeds, in Inghilterra, "lo studio AIRE (the Acute Infarction Ramipril Efficacy study) ha dimostrato l'efficacia del ramipril nel trattamento dei pazienti infartuati con scompenso cardiaco. L'ACE-inibitore è stato in grado di ridurre la mortalità per tutte le cause dal 22,6%, nel gruppo placebo, al 16,9% raggiungendo una riduzione del rischio relativo del 27% (p=0,002).

In Inghilterra, i 30 centri coinvolti nello studio hanno proseguito l'osservazione dei pazienti, dopo la chiusura dello studio, continuando il regime di trattamento clinico definito dai propri medici curanti. Per 3 e 5 anni, è stata valutata la sopravvivenza e la mortalità in 603 pazienti ottenendo dati particolarmente interessanti. Il 38,9% dei pazienti, nel gruppo placebo, non è sopravvissuto contro il 27,5% nel gruppo ramipril.

L'ACE-inibitore era stato in grado, anche dopo 8 anni dall'inizio dello studio, di ridurre del 36% il rischio relativo di morte per tutte le cause.

Questi risultati sono stati ottenuti anche in pazienti ad altissimo rischio quali diabetici ed ipertesi". Sull'argomento dei pazienti ad alto rischio e, in particolare, di quelli con danno renale, è intervenuto anche Giuseppe Remuzzi, Direttore del Dipartimento di Ne-

Il Sistema Renina-Angiotensina gioca a tutto campo nell'arena del rischio cardiovascolare.

Peter Sleight: "fondamentale il blocco del RAS..."

frologia e Dialisi degli Ospedali Riuniti di Bergamo. "Numerose teorie", ha riportato Remuzzi, "sono state proposte per spiegare la progressione del danno renale. Quella più accreditata parte dal ruolo chiave della pressione di perfusione glomerulare nei nefroni superstiti di reni con vaste aree di parenchima ischemico. L'ipertensione intracapillare, in queste condizioni, incrementa l'ultrafiltrazione glomerulare delle proteine plasmatiche che possono svolgere un ruolo nefrotossico. In questo delicato equilibrio glomerulare, l'angiotensina II svolge un ruolo chiave nelle modificazioni emodinamiche arteriolari e quindi la modulazione del sistema RAS rappresenta un target terapeutico fondamentale.

Gli ACE-inibitori hanno dimostrato di essere in grado di svolgere un effetto protettivo nelle nefropatie diabetiche e non diabetiche. Lo studio REIN (the Ramipril Efficacy In Nephropathy study) ha mostrato che il ramipril è stato in grado di rallentare la progressione verso l'insufficienza renale terminale e di rallentare il declino della funzione filtrante glomerulare. Tuttavia, gli ACE-inibitori, somministrati in monoterapia, non sono in grado di normalizzare l'escrezione delle proteine e di arrestare il declino della filtrazione glomerulare.

Altri farmaci possono sinergizzare con gli ACE-inibitori contribuendo a limitare il traffico proteico, interferendo con il riassorbimento tubulare, massimizzando così la nefroprotezione. Tra questi farmaci, sono da annoverare sicuramente i calcio-antagonisti non diidropiridinici, quali il verapamil, e gli antagonisti dell'angiotensina II". Giuseppe Remuzzi ha concluso la sua relazione auspicando, per affrontare meglio il rischio cardiovascolare, un rapido quanto massiccio ricorso alla "multi-drug strategy" che tante soddisfazioni ha dato nell'ambito oncologico. Sui benefici della modulazione del RAS ed in particolare sugli effetti intrinseci del ramipril, oltre quelli ottenibili con la riduzione della pressione arteriosa, si è soffermato anche Jan Ostergren, del Dipartimento di Medicina del Karolinska Hospital di Stoccolma, in Svezia. "Il blocco del sistema Renina-Angiotensina è auspicabile anche in soggetti ad elevato rischio cardiovascolare ma con normali livelli di pressione arteriosa" ha affermato Ostergren nell'ultima rela-

zione del simposio. "Lo studio HOPE (Heart Outcome Prevention Evaluation) ha dimostrato che, in pazienti anziani (66 anni di età media) con pressione sistolica media di 139 mmHg e diastolica di 79 mmHg, il trattamento con ACE-inibitori ha ridotto PAS e PAD solo di 3,8 mmHg e 2,8 mmHg rispettivamente, mentre ha ridotto il rischio combinato di Stroke ed attacchi ischemici transitori del 23%. Questi dati rappresentano una solida evidenza a favore dell'utilizzo degli ACE-inibitori, nei pazienti ad alto rischio cardio-cerebrovascolare, a prescindere dai livelli di pressione arteriosa".

Francesca Cionini

CardioLink

SCIENTIFIC NEWS

Periodico trimestrale di informazione scientifica medico-cardiologica

Registrazione Tribunale di Roma N. 00590/97 del 06/11/97

Direttore responsabile
Francesco Pelliccia

Vicedirettore
Giuseppe Rosano

Redazione
Cinzia Cianfrocca
Francesca Cionini
Michele Gabriele
Giuseppe Marazzi
Simone Mininni
Giampiero Patrizi

Grafica e stampa
Grafiche STEP
Via F. Barbacini, 10/B
43100 Parma

Editore
Euro Medica s.r.l.
Via T. Inghirami, 85
00179 Roma

Amministratore unico
Giuseppe Rosano

Responsabile commerciale
Cinzia Frilli
E-mail: cardiolink@virgilio.it

I dati sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Euromedica - CardioLink Scientific News Viale Città d'Europa, 664 - 00164 Roma.

ENAPREN^{®†}

(enalapril maleato, MSD)

Sinertec^{®†}

(enalapril maleato e idroclorotiazide 20/6, MSD)

VASORETIC^{®†}

(enalapril maleato e idroclorotiazide MSD)

Prima della prescrizione
consultare la scheda tecnica

 **MERCK SHARP & DOHME**

Merck Sharp & Dohme (Italia) S.p.A.
Via G. Fabbroni, 6 - 00191 Roma
<http://msd.mio.yahoo.it>

02-03-RNT/CRN/XET-00-I-2668-J Dep. Min. San. 9/11/00
† Marchio registrato della Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ USA



Scuola di management del rischio cardiovascolare

Approccio globale ai fattori di rischio e nuove strategie per la valutazione, stratificazione e trattamento dei pazienti.

Contenuti e numeri di alta scuola durante il simposio "Global Risk Factor Management Strategies: where are we now and where are we going" moderato da Karel Horky, Direttore del Laboratorio di Cardiologia Molecolare alla Charles University di Praga e da Norman Kaplan, decano dell'ipertensione americana, membro del JNC VI e docente di Medicina Interna alla Texas University di Dallas. Proprio loro, fin dall'inizio, hanno colto il nocciolo del problema collegato alla gestione dei pazienti ipertesi. "Ormai", ha affermato Kaplan, "la maggior parte dei pazienti presenta un rischio cardiovascolare determinato da più di un fattore di rischio, oltre l'ipertensione; pertanto la strategia diagnostica e terapeutica non può basarsi sul solo controllo dei livelli pressori ma su un approccio globale teso alla riduzione del rischio assoluto. In questo approccio, oltre ai fattori di rischio, vanno considerati l'età, il sesso e lo stile di vita del paziente oltre che la sua storia familiare. Inoltre, un ruolo importante, ai fini prognostici e terapeutici, è svolto dal danno d'organo che influenza in modo determinante l'evoluzione clinica, l'approccio diagnostico e terapeutico del paziente e quindi anche l'andamento del rischio cardiovascolare. La gestione, quindi, dei vari fattori di rischio si deve basare su una strategia che contempli una aggressiva riduzione pressoria, attraverso terapie mirate, il più delle volte costituite da più farmaci o da asso-

ciazioni fisse. Questo è tanto più vero quanto maggiori siano i fattori di rischio concomitanti, per esempio in pazienti diabetici o nefropatici, dove gli obiettivi di pressione arteriosa sono fissati rispettivamente a <130/85 mmHg e <125/75 mmHg. Importantissimo nei soggetti con conclamato danno d'organo o chiara familiarità, l'utilizzo di farmaci che, al di là dell'effetto antipertensivo, possano vantare benefici intrinseci utili a rallentare il decorso e l'evoluzione della malattia". Proprio su questo argomento Stephen MacMahon, Direttore del Dipartimento di Medicina ed Epidemiologia Cardiovascolare dell'Università di Sidney, in Australia, ha intrattenuto i numerosi partecipanti.

"Recentemente", ha riportato MacMahon, "i benefici intrinseci di alcuni trattamenti farmacologici, oltre la riduzione dei valori di pressione arteriosa, sono stati messi in rilievo da studi clinici di ampie dimensioni eseguiti su popolazioni ad alto rischio quali diabetici, pazienti con stroke, cardiopatia ischemica e danno renale. Il dato più eclatante di queste esperienze è stato il beneficio ottenuto da farmaci antipertensivi ed ipocolesterolemizzanti anche in pazienti normotesi e con normale colesterolemia". Altra considerazione importante del professore australiano ha riguardato la variabile età nell'approccio al paziente. "Nuove evidenze scientifiche" ha concluso MacMahon, "hanno rilevato che i fattori di rischio non sono, in genere, costanti nei vari

gruppi di età. L'effetto relativo della pressione arteriosa, della colesterolemia, dell'indice di massa corporea, del diabete e del fumo sull'incidenza di malattie cardiovascolari è maggiore nei più giovani rispetto agli anziani. Dobbiamo tenere in altissima considerazione queste evidenze per migliorare il nostro sistema di valutazione del rischio cardiovascolare, pesando l'importanza dei vari fattori di rischio in funzione del paziente. In questo, le grandi rilevazioni epidemiologiche in corso ed i nuovi sistemi di calcolo del rischio ci daranno un grosso aiuto".

Lanciata la sfida sull'"assessment" del rischio cardiovascolare dall'Australia, risponde l'Europa con Guy de Backer, Direttore del Dipartimento di Salute Pubblica all'Università di Ghent. "È chiaro", ha affermato de Backer, "che la valutazione del rischio cardiovascolare deve guidare ogni strategia preventiva e d'intervento e che maggiore è il livello di rischio maggiore dovrà essere l'aggressività terapeutica. Un corretto "assessment", inoltre, consente una pianificazione terapeutica ed economica più attenta e personalizzata, con possibilità di valutare i risultati raggiunti dal paziente nel tempo. Tuttavia", ha continuato de Backer "i modelli di valutazione del rischio cardiovascolare disponibili oggi sono molto lontani dall'ideale. I risultati dello studio Framingham sono spesso utilizzati come base per gli algoritmi, nonostante le tante limitazioni di questo studio. Il modello ideale di valutazione dovrebbe derivare da un'ampissima coorte di soggetti apparentemente sani, in cui siano stati misurati tutti i fattori di rischio con metodi validi, precisi ed uniformi. Questo gruppo di soggetti dovrebbe essere seguito per un tempo sufficiente a determinare eventi maggiori e minori dai

quali poi calcolare i livelli di rischio. Per rendere il modello di valutazione utile al fine pratico, dovrebbero essere considerati solo quei fattori che contribuiscono in modo significativo ed indipendente a predire un evento cardiovascolare maggiore. Infine, lo strumento di assessment, dovrebbe essere semplice e facile da usare, in modo che possa entrare nella pratica clinica di tutti i giorni". All'intervento di de Backer sono seguiti quelli del danese Troels Thomsen, (vedi articolo a pagina 5) sui modelli di previsione e prevenzione cardiovascolare, dell'inglese John Betteridge sull'aterosclerosi nel paziente diabetico e dell'americano Gerald Reaven sulla resistenza insulinica nell'iperteso. Il simposio si è chiuso con le relazioni di Morris Brown sull'utilizzo di multiterapie per raggiungere il controllo della pressione arteriosa e di Neil Poulter sui trials clinici in corso di realizzazione. Proprio quest'ultima relazione ha disegnato importanti futuri scenari di prevenzione cardiovascolare che saranno resi possibili dai risultati di alcuni grandi studi in corso. "Attuando una politica preventiva molto aggressiva" ha riferito il vice presidente della British Hypertension Society, "si pone il problema di dare indicazioni molto pratiche, ai medici di medicina generale ed agli specialisti, su quale sia, per esempio, la miglior terapia di primo impiego nel trattamento dell'ipertensione. Sarebbe un errore considerare la questione un argo-

mento vecchio e sorpassato, in quanto l'approccio multifattoriale al rischio cardiovascolare e l'utilizzo delle associazioni per controllare meglio la pressione arteriosa, necessita idee chiare ed evidenze scientifiche solide per evitare inutili sprechi di risorse, di farmaci e di tempo. Lo studio **ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial)** è stato disegnato per rispondere a questa domanda. Il trial confronterà gli effetti di un alfa-bloccante, di un calcio-antagonista, di un diuretico e di un ACE-inibitore sulla prevenzione cardiovascolare in oltre 40.000 pazienti ipertesi. Sul versante dell'impiego delle associazioni, nessuno studio, ad eccezione del LIFE, ha affrontato l'argomento del confronto tra differenti associazioni. Lo studio **ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial)** confronterà gli effetti dell'associazione tra beta-bloccante e diuretico con quelli dell'associazione tra calcio-antagonista ed ACE-inibitore, in oltre 19.000 ipertesi. Inoltre i pazienti, tutti con colesterolemia <250 mg/dl, saranno randomizzati a ricevere atorvastatina o placebo. Sicuramente" ha concluso Poulter, "questi studi ci aiuteranno a comprendere meglio gli effetti di un approccio più globale ai pazienti a rischio cardiovascolare e daranno preziose informazioni su come impostare strategie preventive nel prossimo futuro".

Andrea Colella

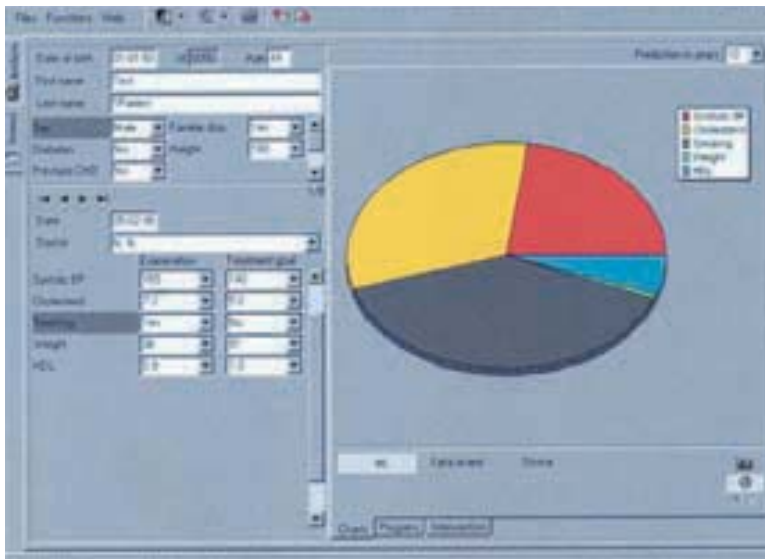


NUOVE FRONTIERE in MEDICINA CARDIOVASCOLARE

Hotel Guglielmo - Copanello di Staletti (Catanzaro)
5-8 Ottobre 2002

La via europea al calcolo del rischio cardiovascolare

Anche a Praga, emerge il bisogno di un modello di calcolo adatto alla popolazione europea. Il progetto SCORE.



sen, "ha ampiamente dimostrato come sia fallito il modello attuale di prevenzione cardiovascolare per ridurre l'incidenza di mortalità e morbilità. La stessa cosa possiamo dire per i pazienti con pregressi eventi o ad altissimo rischio. Sono necessarie strategie alternative per migliorare sia qualitativamente che quantitativamente la cardiologia preventiva europea. Sono questi i motivi che hanno mosso la comunità scientifica ad avviare il **progetto SCORE (Systemic COronary Risk Evaluation)** che si pone l'obiettivo di sviluppare un sistema di valutazione del rischio cardiovascolare perfettamente adatto a tutta la comunità europea. I dati di oltre 200.000 individui, provenienti da tutti i paesi, saranno utilizzati per creare la base di un nuovo algoritmo di calcolo che tenga in considerazione età, sesso, fumo, pressione arteriosa, profilo lipidico del paziente e tutti quei fattori che risulteranno determinanti nel modificare l'aspettativa di vita dei pazienti arruolati. Nel frattempo", ha continuato il professore danese, "per migliorare l'approccio

preventivo al paziente a rischio elevato, è stato messo a punto il **PRECARD program**. Lo strumento consiste in un software di calcolo che, pur essendo basato sugli algoritmi attualmente disponibili, consente di ottenere la graficizzazione della situazione di rischio del paziente valutato e la distribuzione dei fattori di rischio in un grafico a torta. Questo sistema permette di individuare meglio e più rapidamente se il paziente necessita o meno di un intervento preventivo e quale sia il fattore o i fattori di rischio che maggiormente sostengono il rischio cardiovascolare. PRECARD, consente, inoltre, di stampare un documento riepilogativo da consegnare al paziente in cui possono essere incluse anche le indicazioni aggiuntive del medico. La versatilità del sistema è eccezionale; possono essere introdotti nuovi fattori di rischio, end-points diversi, scale quantitative differenti per adattare maggiormente il calcolo alle caratteristiche della popolazione valutata. Anche la lingua può essere scelta". Da Gennaio del 2002 il progetto SCORE e il soft-

ware PRECARD sono stati accettati come "standard europeo per la previsione del rischio cardiovascolare" da numerose società ed associazioni scientifiche, tra cui: la European Society of Cardiology, la European Society of Hypertension, la European Atherosclerosis Society, l'associazione europea dei medici di famiglia, la European Association for the study of Diabetes. Il programma PRECARD è stato lanciato dalla Task Force on Prevention of Cardiovascular Diseases in Clinical Practice e sarà aggiornato nell'Agosto del 2003 e messo a disposizione attraverso i maggiori siti delle più importanti associazioni scientifiche cardiologiche europee. "Speriamo", ha concluso Thomsen, "che fattori di rischio quali: attività fisica, educazione e assunzione di alcool possano essere inclusi nel programma in modo da rendere questo strumento estremamente flessibile ed adattabile a tutte le realtà europee, in attesa che il progetto SCORE consenta a tutti i medici di calcolare il rischio cardiovascolare europeo".

A.C.

Già da qualche anno, le principali società scientifiche europee che si occupano di cardiologia, si erano poste il problema dell'utilizzo di sistemi di valutazione del rischio cardiovascolare non adatti allo stile di vita ed alle caratteristiche delle popolazioni europee. Tuttavia la European Society of Cardiology così come la European Society of Hypertension e la European Atherosclerosis Society hanno sempre raccomandato l'utilizzo di algoritmi di calcolo che potessero aiutare il medico ad inquadrare meglio il rischio cardiovascolare dei propri pazienti. Le più diffuse "tavole del rischio" si basano sui dati statunitensi del **Framingham Heart Study** che tendono a sovrastimare la previsione, soprattutto nella popolazio-

ne europea a basso-medio rischio. Inoltre, per quanto utili e considerati una pietra miliare nella cardiologia moderna, i dati dello studio Framingham costituiscono un data-set relativamente piccolo e non riconducibile, in termini di end-points, a dati di altri studi. A riguardo Troels Thomsen, Direttore del Centro di Medicina Preventiva dell'Università di Copenhagen, in Danimarca, ha affrontato il tema della prevenzione cardiovascolare evidenziando i forti gap esistenti tra situazione reale e obiettivi teorici, indicando le nuove strategie preventive e di calcolo del rischio cardiovascolare. "Lo studio **EUROASPIRE (EUROpean Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events)**", ha detto Thom-



Un gesto di cura. Un atto d'amore.



VERAPAMIL: ritorno al futuro



Giuseppe Remuzzi

Dall'ESH nuove prospettive per il calcio-antagonista non diidropiridinico. Da solo o in associazione con ACE inibitori.

Continua a stupire il pluridecorato verapamil, conosciuto da tutti ed utilizzato da tanti anni in tutto il mondo. Come in un celebre film di Robert Zemeckis, il famoso interprete, Michael J. Fox, riusciva a viaggiare nel tempo, sistemando, dopo innumerevoli peripezie, ogni tipo di problema, anche il verapamil, incurante del tempo e grazie alle nuove forme a rilascio controllato ed alle imminenti associazioni fisse con ACE-inibitore, continua a rimanere protagonista della scena ipertensivologica internazionale. La straordinaria longevità non è frutto del caso ma conseguenza di un costante sviluppo e della continua sperimentazione che, anche a Praga, hanno consentito, a diversi opinion leader, di presentare nuovi dati scientifici di grande interesse. Tra questi Athanase Benetos, Direttore del Dipartimento di Epidemiologia del Centro di Ricerca Preventiva e Clinica, dell'Università di Parigi, che ha parlato di ipertensione arteriosa nei pazienti con malattia coronarica. "La monoterapia" ha detto Benetos, "consente il controllo della pressione arteriosa solo in un piccola parte dei pazienti ipertesi e quindi l'utilizzo delle associazioni è fortemente indicata per ottenere un più alto controllo, soprattutto per quanto riguarda la pressione arteriosa sistolica (PAS). L'HOT study ha chiaramente dimostrato che le associazioni devono essere utilizzate nella maggior parte dei pazienti. Per quanto riguarda i pazienti cardiopatici ipertesi, non esistono dubbi sull'utilità dei beta-bloccanti; tuttavia altri farmaci hanno recentemente dimostrato di aggiungere benefici importanti soprattutto nei pazienti con altri fattori di rischio concomitanti quali diabete e dislipidemie. Gli ACE-inibitori, per esempio, sono il trattamento chiave per i diabetici ipertesi ma anche per i pazienti ad alto rischio cardiovascolare, diabetici, non ipertesi. Anche i calcio-antagonisti non diidropiridinici, come il verapamil, hanno dimostrato effetti favorevoli in questa categoria di pazienti e, al contrario dei beta-bloccanti, non sembrano presentare effetti negativi sui parametri metabolici. Recentemente è stato avviato lo studio INVEST (International Verapamil SR/trandolapril Study), il primo grande trial, randomizzato, nel quale la strategia terapeutica a base di beta-bloccante

viene confrontata all'approccio basato su calcio-antagonista nella prevenzione della mortalità e morbilità cardiovascolare in pazienti affetti da ipertensione arteriosa con malattia coronarica. Dei 22.599 pazienti arruolati in 874 centri" ha continuato Benetos, "il 27% erano diabetici, il 53% avevano dislipidemie e l'87% era già sotto trattamento antipertensivo al momento dell'arruolamento. Il follow-up sarà di 2 anni e solo fra qualche mese potremo conoscere i risultati di confronto tra i due approcci terapeutici. Tuttavia, i dati alla fine del primo anno, riferiti all'intero gruppo di pazienti arruolati, ci indicano una riduzione media di ben 19 mmHg della PAS e 10 mmHg della PAD. Inoltre il controllo della PAS, secondo i principi del JNC VI, è stato raggiunto nel 64% dei pazienti (contro il 21% all'arruolamento) e quello della PAD nel 88% dei casi (contro il 51% all'arruolamento). Il miglioramento globale del controllo pressorio è stato possibile, in tutte le categorie di pazienti, inclusi i diabetici, grazie al largo impiego di associazioni di farmaci. L'80% dei pazienti, infatti, è attualmente in terapia con

associazioni contro il 40% all'arruolamento". Largo spazio, durante il simposio "Hypertension Management and Target Organ Protection: How Might Landmark Trials Influence Clinical Practice?" è stato dedicato al trattamento del rischio cardiovascolare nei diabetici ipertesi. A riguardo Bernhard Hess, Direttore della Divisione di Medicina Interna dell'ospedale di Zurigo, ha tracciato il profilo di rischio di questi pazienti sottolineando che un diabetico di tipo II, senza pregresso infarto del miocardio (IMA), corre lo stesso rischio cardiovascolare di un non diabetico con pregresso IMA; inoltre, il paziente diabetico se ha anche un pregresso IMA, raddoppia il rischio cardiovascolare. È chiaro, quindi, che in questa importante fetta della popolazione debba essere speso ogni sforzo al fine di ridurre il rischio cardiovascolare. Uno dei marker più precoci e sensibili del danno d'organo in questi pazienti è rappresentato dalla microalbuminuria. Numerosi trials hanno dimostrato che una riduzione del 30% della proteinuria correla con una marcata riduzione della progressione del danno renale. Agire sul danno

renale, negli ipertesi con nefropatia diabetica, è altrettanto importante del controllo pressorio. Considerando il fatto che l'80% di tutti i diabetici di tipo II e oltre il 90% di quelli che hanno anche macroalbuminuria, sono ipertesi, sarà fondamentale scegliere approcci terapeutici che includano farmaci non solo neutri da un punto di vista metabolico, ma anche fortemente anti-proteinurici. Tra questi, sicuramente, gli ACE-inibitori che non solo riducono la pressione arteriosa ma sono in grado di svolgere un marcato effetto anti-proteinurico, indipendente dalla riduzione pressoria. Caratteristiche simili sono state descritte recentemente per alcuni inibitori dell'angiotensina II e, per certi versi, anche per il verapamil. Quest'ultimo, infatti, ha dimostrato di possedere le stesse proprietà protettive del lisinopril in pazienti diabetici di tipo II con marcata proteinuria e di essere sicuramente migliore dell'atenololo. Una maggiore protezione renale, rispetto ai singoli farmaci ad alti dosaggi, si può ottenere con l'associazione tra verapamil e trandolapril". Sull'argomento protezione renale nessuno meglio di Giusep-

pe Remuzzi, Direttore del Dipartimento di Nefrologia e Dialisi degli Ospedali Riuniti di Bergamo, nonché coordinatore dell'Istituto di ricerca Mario Negri di Bergamo, potrebbe dare un contributo importante sull'argomento. "ACE-inibitori e calcio-antagonisti non diidropiridinici, quali il verapamil, hanno specifiche proprietà nefroprotettive" ha detto Remuzzi. "Ciò che stiamo valutando nello studio BENEDICT (the Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trials) è la capacità dell'associazione tra verapamil e trandolapril di prevenire meglio la microalbuminuria, rispetto ai singoli farmaci ed al placebo, in pazienti diabetici di tipo II, ipertesi, con normale escrezione di albumina (<20 mg/min). I 1.209 pazienti dello studio saranno seguiti per tre anni e suddivisi in quattro gruppi: nel primo i pazienti saranno trattati con verapamil SR 240 mg/die, nel secondo con trandolapril 2 mg/die, nel terzo con l'associazione verapamil 180 mg/die + trandolapril 2 mg/die e nel quarto con placebo. Ovviamente altri trattamenti antipertensivi sono concessi per mantenere livelli di pressione arteriosa costantemente sotto i 120/80 mmHg in tutti i pazienti. A questo prima fase dello studio ne seguirà un'altra in cui si valuterà la progressione a macroalbuminuria (albuminuria >200 mg/min), da microalbuminuria, nei pazienti arruolati nella prima fase dello studio o in quelli già trovati microalbuminurici nello screening della prima fase. Tutti questi pazienti saranno randomizzati a ricevere o trandolapril 2 mg/die o l'associazione tra trandolapril e verapamil agli stessi dosaggi della prima fase dello studio. I risultati della prima fase dello studio BENEDICT", ha concluso Remuzzi, "saranno disponibili alla fine del 2003, mentre quelli della seconda fase a fine 2005".

Cristiana Vitale

ALTA PRESSIONE

(Segue da pagina 1)

Solo un terzo dei pazienti assume correttamente e regolarmente i farmaci prescritti; un terzo li assume in modo irregolare e un altro terzo non li assume affatto. La conseguenza di ciò è che i benefici correlati al controllo della pressione arteriosa siano assai lontani dall'essere raggiunti nella maggior parte dei casi. Addossare tutte le responsabilità al paziente sarebbe, tuttavia, assai semplicistico. Spesso anche l'approccio del medico al problema ipertensione evidenzia luci ed ombre. Non sempre si riscontra la stretta osservanza delle linee guida e della evidence-based medicine, per non parlare della gestione globale del paziente in termini di educazione sanitaria, di informazioni sullo stato di salute e del rischio cardiovascolare legato alle proprie condizioni cliniche. Oltre al monitoraggio degli effetti collaterali ed al controllo dei dosaggi dei farmaci prescritti, il medico deve instaurare un "link" più stretto con il paziente, coinvolgendolo maggiormente nel piano di trattamento, fissando obiettivi concreti, adattando il trattamento a specifiche esigenze personali, assicurando un frequente controllo e feedback sul proseguimento della

terapia". Non ci sono dubbi sulla proposta di McInnes e sull'efficacia di un approccio integrato medico-paziente ma, ad oggi, la situazione è molto lontana da una condizione ideale. Uno studio presentato al congresso di Praga, condotto dal Dipartimento di Medicina Interna dell'Università dell'Aquila, ha messo in luce la situazione nel centro Italia. Su 1.290 pazienti ipertesi, osservati nel corso del 2000, il 45,7% assumeva un farmaco antipertensivo, il 34,3% due farmaci, il 14,7% tre farmaci ed il 5,3% da quattro in su. L'8,3% seguiva trattamenti non farmacologici e solo il 15,5% seguiva indicazioni relative allo stile di vita. I risultati dello studio sono in linea con i dati epidemiologici europei ed americani: solo il 24% dei pazienti aveva la pressione arteriosa nei limiti di 140/90 mmHg mentre il 76% non era adeguatamente controllato. Di questi 412 pazienti, pari al 31,9%, aveva una pressione arteriosa compresa tra i 140/90 mmHg ed i 160/95 mmHg ed altri 124, pari al 9,6%, erano oltre i 160/95 mmHg. Il 34,4% dei pazienti aveva o la diastolica oltre 95 mmHg, a fronte di una sistolica normale, o la sistolica >160 mmHg con diastolica <90 mmHg.

Probabilmente, come rilevato da numerosi reattori e sostenuto da McInnes, un approccio più integrato tra paziente e medico consentirà di ottenere migliori risultati, ma anche una più stretta osservanza dell'evidence-based medicine potrebbe, da subito, consentire il raggiungimento di risultati migliori. Una meta-analisi, condotta dall'Istituto di Farmacoepidemiologia dell'Università di Valladolid, in Spagna, eseguita mediante una ricerca su med-line relativa a studi controllati, in doppio cieco, di confronto tra associazioni e monoterapia, ha consentito di selezionare 54 lavori da cui emerge chiaramente che le associazioni di antipertensivi consentono una maggiore efficacia clinica, in termini di riduzione pressoria, una maggiore percentuale di pazienti controllati, rispetto alla monoterapia, ed una uguale incidenza di effetti collaterali. A conferma di ciò, un gruppo di ricercatori del Broussais Hospital di Parigi, ha condotto uno studio su pazienti ipertesi utilizzando due diversi approcci terapeutici: un gruppo è stato trattato con monoterapia sequenziale, ossia trattando i pazienti in monoterapia e sostituendo il farmaco, dopo un mese, con monoterapia diversa e proseguendo così fino al follow-up finale a tre mesi; nell'altro braccio è stato utilizzato l'approccio del-

l'associazione basata sulla monoterapia, cioè di passare all'associazione se il singolo farmaco, utilizzato in prima istanza, non aveva dato risultati soddisfacenti. I risultati, dopo tre mesi di trattamento, hanno confermato la netta supremazia delle associazioni versus monoterapia. L'81% dei pazienti, del gruppo associazione, rientrava nei limiti di 140/90 mmHg contro il solo 60% della monoterapia con una P<0,02. Il 71% dei pazienti controllati nel primo gruppo era stato trattato con associazione di due farmaci, mentre nel gruppo monoterapia solo il 30% dei pazienti aveva raggiunto il goal pressorio con il primo trattamento. Anche a Praga tutti i maggiori esperti mondiali di ipertensione hanno concordato sulla necessità di una maggiore attenzione al controllo della pressione arteriosa. Le linee guida sull'ipertensione WHO-ISH dal 1999, anno di prima pubblicazione, sono state aggiornate, a seguito dei risultati dei grandi trials, per consentire un migliore approccio al paziente iperteso, al fine di ridurre il rischio cardiovascolare. Grazie alla ricerca farmacologica, disponiamo oggi di farmaci in grado di consentire il raggiungimento dei livelli ottimali di pressione arteriosa. Non possiamo permetterci più i modesti risultati fin qui raggiunti.

Giuseppe Rosano

HDL e trigliceridi in altalena

Colesterolo HDL basso e trigliceridi alti condizione comune nei diabetici.

Il ruolo delle PPAR e dei fibrati.

Sebbene il ruolo centrale della riduzione del colesterolo LDL mantenga una posizione centrale nella strategia preventiva delle malattie cardiovascolari, la sindrome metabolica che più spesso affligge i pazienti diabetici di tipo II e gli obesi "addominali" è quella caratterizzata da bassi livelli di colesterolo HDL e da ipertrigliceridemia. Considerando i numeri che l'epide-

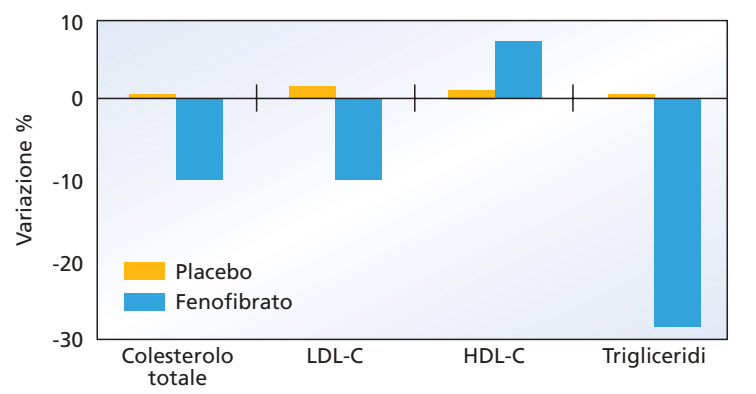
precise strategie terapeutiche che consentano di colpire i fattori maggiormente implicati nell'evoluzione delle complicanze cardiovascolari.

DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), recentemente pubblicato su Lancet, ha coinvolto 418 pazienti di cui il 30% aveva già subito interventi coronarici e circa il 50% aveva storia di malattia coronarica. I pazienti dovevano avere un rapporto LDL-c/HDL-c maggiore di 4 e una delle seguenti condizioni: trigliceridemia > di 460 mg/dl e LDL-c compreso tra 135 e 174 mg/dl oppure trigliceridemia più bassa ma non inferiore ai 150 mg/dl e stesso LDL-c. I soggetti arruolati sono stati randomizzati a fenofibrato micronizzato 200 mg/die o placebo per un periodo di 3 anni. Il quadro lipidico dei pazienti era omogeneo nei due gruppi. I risultati dello studio hanno mostrato l'effetto specifico del fenofibrato nei diabetici di tipo II riducendo del 29% la trigliceridemia ed innalzando le HDL-c del 5% rispetto a placebo (figura 1). Questi risultati si abbinano, inoltre, con l'analisi angiografica effettuata al termine dello studio. Fenofibrato è stato in grado di limitare la perdita media del diametro minimo del lume vasale e di rallentare l'evoluzione della stenosi (figura 2). Pur non essendo stato disegnato per la rilevazione di differenze significative nel numero di eventi", ha concluso Steiner, "lo studio DAIS ha fatto registrare un più basso numero di eventi (morte, stroke, infarto miocardico, PTCA, CABG) nel gruppo fenofibrato rispetto al gruppo placebo. I risultati dello

studio, ottenuti anche nei pazienti con modeste alterazioni del quadro lipidico, fanno pensare ad un effetto più ampio dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine e sui rapporti con la parete vasale". Questa tesi, alquanto interessante, è stata sviluppata da Jean Claude Fruchart, dell'Istituto Pasteur di Lille in Francia, che ha analizzato il meccanismo vincente dei fibrati nella sindrome metabolica del diabetico. "Il meccanismo d'azione dei fibrati a livello molecolare coinvolge i recettori PPARa

di lipoprotein-lipasi e riducendo le concentrazioni di apolipoproteina C-III. L'incremento del colesterolo HDL è legato, invece, all'incremento dell'espressione di apo A-I e apo A-II che avviene sempre attraverso l'attivazione delle PPARa. Fenofibrato, inoltre", ha concluso Fruchart, "è in grado di aumentare l'espressione di recettori per l'HDL-c, di recentissima scoperta, chiamati CLA-1/SRBI, nei macrofagi residenti nel core lipidico delle placche aterosclerotiche. L'analisi immunohistologica di le-

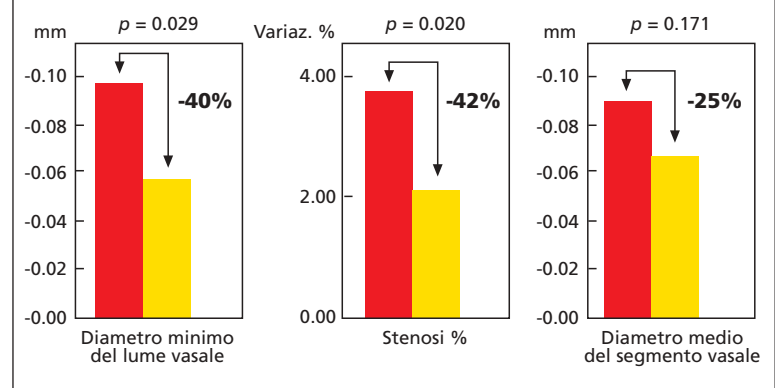
STUDIO DAIS: MODIFICAZIONE DEI PARAMETRI LIPIDICI



miologia sottopone alla nostra attenzione, il fenomeno di questa sindrome metabolica potrebbe costituire una problematica molto comune nella pratica clinica quotidiana. Secondo le più recenti rilevazioni dell'organizzazione mondiale della sanità entro il 2010 ci saranno più di 300 milioni di diabetici di tipo II, di cui l'80% con complicanze cardiovascolari connesse con l'aterosclerosi. "È vitale", ha affermato Gorge Steiner del Toronto General Hospital, in Canada, durante il 6° congresso internazionale "Global Risk" della Fondazione Lorenzini, tenutosi a Firenze dal 12 al 15 Maggio, "ridurre il rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici di tipo II secondo

La classe dei fibrati ha dimostrato di ridurre l'incidenza di eventi coronarici nello **studio HHS (Helsinki Heart Study)** e di ridurre ulteriori eventi coronarici in pazienti con pregresso infarto nello **studio VA-HIT (Veterans Affairs High density lipoprotein cholesterol Intervention Trial)**. Molti studi hanno dimostrato che i pazienti diabetici beneficiano della terapia ipolipidemizzante, qualunque essa sia. Tuttavia nessuno studio era stato mai condotto su pazienti diabetici di tipo II valutando contemporaneamente sia gli "hard" endpoint che il substrato aterosclerotico, sotteso alla malattia coronarica, attraverso l'analisi angiografica quantitativa (QCA). Lo **studio**

STUDIO DAIS: MODIFICAZIONI ANGIOGRAFICHE DOPO TRATTAMENTO CON FENOFIBRATO



(Peroxisome Proliferator Activated Receptor alpha) nel fegato e nei macrofagi. Agendo come agonisti su questi recettori, i fibrati riducono le concentrazioni plasmatiche di trigliceridi aumentando l'espressione

sioni ateromasiche ha confermato il ruolo attivo dei fibrati nel rallentamento dell'evoluzione della placca attraverso il potenziamento dell'attività di trasporto inverso del colesterolo HDL".

N.L.P.

FULCRO®
Fenofibrato comicronizzato

FOURNIER
P H A R M A S.p.A.

Il Rinascimento della pr

Dopo il congresso mondiale di Cardiologia di Sidney, anche il 73° congresso della European Atherosclerosis Society, tenutosi dal 7 al 10 Luglio a Salisburgo ha sancito il ritorno delle statine al primo posto nella hit-parade dei farmaci per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Non che, da un

Dopo la crisi post-cerivastatina, gli inibitori del HMG-CoA reduttasi si riprendono di diritto il ruolo chiave della prevenzione cardiovascolare.

rolema familiare, diabetici, pazienti con vasculopatie periferiche o aneurismi addominali aortici ed aterosclerosi carotidea. La terapia ipolipidizzante in questi soggetti è fondamentale; basti pensare che i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote, se non trattati, sviluppano malattie coronariche già nel 5% dei casi, entro i 30 anni di età, e nel 50% dei casi nei maschi di 50 anni di cui uno su quattro, circa, muore di infarto del miocardio. Nei pazienti diabetici la situazione è ancora più drammatica, in quanto questa popolazione rappresenta una fetta più ampia di popolazione, per altro, in rapido incremento (cfr, CardioLink n°2 2002). L'80% dei diabetici di tipo II muore per problemi legati all'aterosclerosi; di questi il 75% per problemi coronarici. Di solito il diabete si accompagna ad altri fattori di rischio, quali: ipertensione, fumo, obesità, dislipidemia, che inducono ad un trattamento con più farmaci. Il problema più grosso in questi pazienti ad alto rischio è lo scarso controllo che non permette di individuare situazioni critiche prima che sfocino in eventi cardio-cerebrovascolari maggiori. Il secondo ostacolo da superare è il mancato raggiungimento dei livelli target dei lipidi plasmatici o di pressione arteriosa. Nei pazienti con ipercolesterolemia familiare



punto di vista scientifico, ci fossero stati dubbi sull'efficacia clinica di questi farmaci. Però, dopo la "confusione" cerivastatina, si era assistito ad un brusco, quanto repentino, calo di sensibilità (più dei pazienti che dei medici, per la verità) che rischiava di tramutarsi, se prolungato, in un effetto catastrofico per la prevenzione delle malattie coronariche e cerebro-vascolari. Se dovessimo esprimere il momento contingente con una espressione borsistica diremmo che siamo in pieno "toro", con una grandissima attenzione da parte di opinione pubblica, società scientifiche ed aziende farmaceutiche al tema delle dislipidemie ed al loro ruolo nella determinazione del rischio cardiovascolare.

Le carte del rischio sono state pubblicate a più riprese su tutti gli organi di stampa scientifica. A tutti i congressi nazionali ed internazionali non si perde l'occasione per sensibilizzare i partecipanti sull'importanza di valutare il rischio

cardiovascolare dei pazienti. Siamo entrati nel rinascimento della prevenzione cardiovascolare e siamo pronti a vivere una nuova stagione ricca di novità e, speriamo, di grandi risultati. A riguardo anche a Salisburgo si è parlato di livelli target dei lipidi circolanti. Herbert Shuster, della Humboldt University di Berlino, ha affrontato il tema del moderno management dei pazienti ad alto rischio. "Il NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III)" ha riportato Shuster, "ha identificato i livelli di lipidi circolanti per i pazienti con rischio cardiovascolare superiore al 20% proiettato a 10 anni (ricordiamo comunque che nel gruppo con target <100 mg/dl ci sono anche pazienti che hanno già sofferto di CAD). Il goal terapeutico in questi pazienti si raggiunge con colesterolo LDL <100 mg/dl, colesterolo HDL >40 mg/dl e trigliceridi <200 mg/dl. Tra loro si trovano soggetti con ipercoleste-

AREA CARDIOVASCOLARE



POTREMMO NON FARCELA, MA NON SMETTEREMO MAI DI PROVARE.

Parliamo di fatti preoccupanti.

Le malattie cardiovascolari e cerebrovascolari costituiscono il maggiore rischio di vita per gli adulti, contando in totale almeno 15 milioni di morti ogni anno. Rappresentano circa il 30% di tutte le fatalità.

Fortunatamente, ci sono ottime novità. Per quasi 40 anni AstraZeneca è stata all'avanguardia nella ricerca e nello sviluppo dei trattamenti contro le malattie cardiovascolari.

Il nostro attuale lavoro è mirato a introdurre nel mercato prodotti innovativi che rappresentino un significativo passo avanti rispetto alle terapie esistenti, nelle aree che includono le tromboembolie, la dislipidemia e il diabete di tipo 2.

Il nostro impegno nella cura di tutte le malattie cardiovascolari si estende anche al coinvolgimento in studi importanti che continuano a sviluppare la conoscenza medica e a offrire l'opportunità di ridurre il peso delle malattie cardiovascolari.

Il nostro scopo finale? Accrescere significativamente la durata e la qualità della vita delle persone, riducendo il rischio, la prevalenza e l'impatto delle malattie cardiovascolari.

AstraZeneca 

LAVORIAMO INSIEME PER L'INNOVAZIONE E LA QUALITÀ

Prevenzione cardiovascolare

eterozigote (HeFH), per esempio, sarebbe assolutamente importante screenare i familiari per identificare altre situazioni critiche e per verificare differenze di colesterolemia all'interno della stessa famiglia. In questi pazienti, poi, l'utilizzo delle statine è assolutamente necessario per ridurre i livelli di LDL circolanti. Per raggiungere i livelli target delle linee-guida ha concluso Schuster, "è indispensabile utilizzare i farmaci che garantiscano le più ampie riduzioni di colesterolemia, quali atorvastatina

tamento. Rosuvastatina ha fatto registrare i risultati migliori a 6, 12 e 18 settimane con differenze statisticamente significative rispetto ad atorvastatina.

Prima di Salisburgo, a Sidney, in Australia, durante il 14° congresso mondiale di cardiologia, Andrew Tonkin della National Heart Foundation of Australia, aveva affrontato il problema del rischio cardiovascolare in popolazioni apparentemente meno a rischio.

"Purtroppo", aveva detto Tonkin, "i primi segni di malattia cardio-

monitoraggio dei lipidi è costituito dal considerare solo la colesterolemia totale ed il colesterolo LDL. I dati del **Framingham Heart Study** ci hanno mostrato che il 35% dei pazienti con malattie cardiovascolari avevano livelli di colesterolemia totale inferiori a 200 mg/dl (grafico). Lo stesso studio ci ha anche dimostrato che bassi livelli di colesterolo HDL sono associati ad un aumentato rischio di malattie coronariche. L'HDL-c, infatti contribuisce al trasporto inverso del colesterolo dalle cellule della parete vasale al fegato, inibisce l'ossidazione delle LDL-c e previene l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali. Altro fattore che influenza fortemente ed indipendentemente lo sviluppo di coronaropatia è costituito dai trigliceridi plasmatici.

Nonostante queste evidenze, alcuni noti algoritmi per il calcolo del rischio cardiovascolare non tengono in considerazione variabili quali Body Mass Index (BMI), trigliceridi, familiarità o stile di vita. Lo studio **AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)** ha dimostrato che la terapia con lovastatina in pazienti con LDL-c normale e bassi livelli di HDL-c era in grado di prevenire un evento fatale o non fatale ogni 89 pazienti trattati in 5 anni". Sull'importanza

del parametro HDL-c si è espresso a Sidney anche Leif Erhardt, del Malmö University Hospital, in Svezia. "Si è stimato", ha riportato Erhardt, "che un aumento di 1 mg/dl di HDL-c corrisponda ad una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari pari al 2% negli uomini e del 3% nelle donne.

Lo studio di prevenzione secondaria **VA-HIT (Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial)** ha dimostrato che il gemfibrozil, in pazienti con basso HDL-c, era in grado di ridurre del 22% il rischio di eventi senza modificare il colesterolo LDL ma alzando del 12% le HDL-c e riducendo del 31% i trigliceridi".

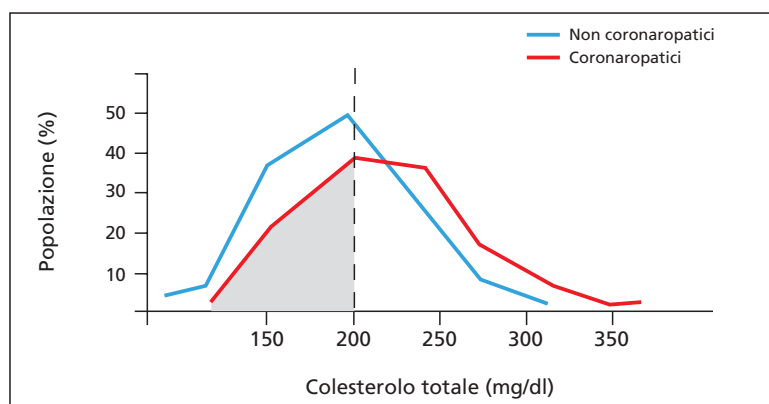
Recentissimamente il NCEP-ATP III ha inserito anche i livelli target per HDL e trigliceridi evidenzian-

do l'importanza del controllo di questi parametri lipidici.

Proprio sul raggiungimento del goal terapeutico, costituito dalle nuove linee-guida del NCEP-ATP III, Erhardt ha concluso "Oggi grazie a nuovi e più efficaci farmaci inibitori del HMG-CoA reduttasi, abbiamo la possibilità di ottenere risultati clinici migliori.

Rosuvastatina è stata in grado di raggiungere il target fissato dal NCEP-ATP III, in pazienti dislipidemi, nel 76% dei casi a dosaggio base. In pazienti diabetici di tipo II con ipertrigliceridemia sempre rosuvastatina, al dosaggio di 10 mg/die, più fenofibrato 67mg tds avevano ridotto il colesterolo LDL del 46,7%, aumentato l'HDL-c del 6,4% e ridotto i trigliceridi del 30,3%".

Giuseppe Rosano



e rosuvastatina (quest'ultima molecola attualmente in fase di registrazione), a dosaggi adeguati. Un recente trial internazionale, eseguito su 622 pazienti affetti da HeFH, ha valutato gli effetti di questi due farmaci sui parametri lipidici dopo 18 settimane di trat-

vascolare, in una larga fetta di individui, sono costituiti dalla morte improvvisa e da infarto miocardico fatale, dovuti a rottura di placca. È evidente che esiste un notevole gap nel monitoraggio della popolazione a rischio che deve essere colmato. Altro limite al



Il cuore pulsa nel "Nuovo Mondo"

Importanti novità dal XIV Congresso Mondiale di Cardiologia su antitrombotici e ipolipidemizzanti

A distanza di 4 anni dall'ultimo appuntamento tenutosi a Rio de Janeiro nel 1998, si sono svolti a Sidney, Australia, nei primi giorni di maggio, i lavori del XIV Congresso mondiale di Cardiologia.

Durante il convegno sono stati affrontati a 360° le problematiche collegate con le malattie cardiovascolari: dai fattori di rischio, alla terapia acuta, alla terapia cronica di mantenimento.

Sul trattamento delle dislipidemie è stata portata l'esperienza riguardo all'uso contemporaneo di statine e di un inibitore dell'assorbimento intestinale, l'Ezetimibe, dimostrando come tale associazione sia capace di determinare una riduzione altamente significativa di LDL (-49,9%) e trigliceridi (-24,1%) con un contemporaneo significativo aumento delle HDL (+9,3%). Tali dati permettono di aprire un nuovo capitolo soprattutto nei casi più gravi, in particolare nell'ipercolesterolemia familiare omozigote.

Altro capitolo che interessa da vicino tutti è quella che riguarda la terapia con anticoagulanti.

Sono stati presentati numerosi dati riguardo l'esperienza acquisita con una nuova molecola, lo Ximelagatran, inibitore diretto della trombina.

È stato evidenziato come, rispetto al warfarin, tale farmaco abbia un profilo farmacologico sulla carta nettamente migliore, in quanto è al pari dell'altro efficace per os ma non richiede nessun monitoraggio; a differenza del warfarin, è efficace in un largo range di concentrazione, non risente del contemporaneo trattamento con altri farmaci o della contemporanea assunzione di alimenti e la sua efficacia si evidenzia prontamente dopo le prime dosi e l'effetto cessa velocemente dopo la sospensione della terapia.

Tali caratteristiche sono state poi supportate dai primi risultati ottenuti con alcuni studi eseguiti su pazienti ad alto rischio, come gli operati per problemi ortopedici, in particolare di protesi d'anca, i portatori di trombosi venosa profonda ed i pazienti con fibrillazione atriale cronica. Il limite più importante fino ad ora emerso è

quello della tollerabilità epatica, poiché l'incidenza di innalzamento delle transaminasi è stato del 5% con necessità di interruzione della terapia nel 3% dei casi.

Largo spazio è stato poi lasciato alla presentazione di alcuni trials. Tra questi, per numerosità del campione, è da ricordare l'**INTERHEART**, che ha interessato 260 centri in 50 paesi dei 5 continenti. Sono stati presentati i dati riguardo i fattori di rischio di circa 12.000 casi di infarto miocardico.

Sebbene i dati non siano particolarmente nuovi in senso qualitativo, di particolare interesse il fatto che il fumo di sigaretta (indipendentemente dal tipo e dall'uso o meno di filtro) è stato dimostrato avere un peso del tutto sovrapponibile a quello del diabete, con un rischio aumentato di oltre 3 volte. Tra gli altri elementi negativi individuati da ricordare, oltre alla classica ipertensione, l'obesità addominale e la depressione, che soprattutto nei paesi occidentali sempre più sta emergendo come un reale fattore di rischio. Dagli

stessi dati è emerso poi come un moderato consumo di alcool sia un significativo fattore di protezione in tutto il mondo eccetto che nei paesi arabi.

È stato ipotizzato che il motivo di questo andamento "regionale" dei dati risieda nella storica astinenza dalle bevande alcoliche dei paesi arabi per motivi religiosi che ha ridotto la concentrazione epatica dell'enzima necessario alla metabolizzazione dell'alcool.

Un altro studio presentato con una immediata applicazione nella pratica clinica è stato l'**AFFIRM (The Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management)**: sono stati confrontati i risultati riguardo alle due diverse strategie possibili nella gestione dei pazienti con fibrillazione atriale persistente, ossia se sia migliore una terapia aggressiva con antiaritmici per "forzare" il più possibile il ritmo sinusale o se invece sia da preferire una terapia più conservativa basata prevalentemente sui farmaci (digitale, diltiazem e beta-bloccanti in particolare) che si limitano a controllare la frequenza. I dati sono eloquenti, in termini di mortalità, con netto incremento del rischio nel braccio dei farmaci antiaritmici. Tra questi il più sicuro si è dimostrato l'amiodarone, mentre non

sono emerse differenze significative tra tutti gli altri, sotalolo compreso.

Riguardo la terapia dell'infarto miocardico acuto sono stati presentati i dati del **DANAMI-2 (The Danish Multicenter Randomized Trial on Thrombolytic Therapy Versus Acute Coronary Angioplasty in Acute Myocardial Infarction)**, che ha dimostrato come l'angioplastica primaria, se eseguita in centri altamente specializzati con una breve latenza dall'inizio della sintomatologia sia sicuramente da preferire alla terapia trombolitica con rTPA.

La differenza è eclatante nel breve periodo con tendenza poi, nei mesi successivi, ad assottigliarsi pur rimanendo sempre significativa. In un contesto così importante non poteva certo mancare un accenno alla terapia genica, con la presentazione di incoraggianti dati nel campo dell'ischemia critica agli arti inferiori.

Un ultimo accenno va fatto riguardo l'organizzazione che è stata esemplare, sicuramente aiutata dalla rinomata calma e cordialità del popolo australiano, ma che in ogni caso deve essere di esempio per tutti coloro che vogliono riunire un così grande numero di congressisti.

Simone Mininni

Approccio "OFFICE-BASED"



Giuseppe Mercurio.

Si è svolto a Roma dal 20 al 22 Giugno 2002, organizzato da Kim Fox e Giuseppe Rosano, il corso della Società Europea di Cardiologia sulla Prevenzione del Rischio Cardiovascolare. Il corso ha visto la partecipazione di una faculty di livello internazionale ed una platea di partecipanti costituita da cardiologi provenienti da molti paesi della Unione Europea. Il corso, seguendo la strada già da tempo tracciata dalle raccomandazioni europee, si è basato princi-

Al San Raffaele di Roma il Corso della Società Europea di Cardiologia sulla Prevenzione del Rischio Cardiovascolare. Troels Thomsen:
"I pazienti europei non sono quelli delle linee-guida USA".

palmente sull'utilizzo del calcolo del rischio globale come guida al trattamento dei pazienti con aumentato rischio cardiovascolare. Dal corso è emersa la necessità di individualizzare caso per caso l'appropriatezza e l'intensità della terapia anti-ipertensiva ed ipolipemizzante per poter ridurre la probabilità di eventi cardiovascolari maggiori nei successivi 10 anni. Ovviamente particolare enfasi è stata data al colesterolo, come fattore di rischio, e alla riduzione della colesterolemia per ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare. Infatti è noto che i benefici derivanti dalla terapia ipolipemizzante sono ovviamente maggiori nei pazienti con un rischio cardiovascolare più elevato ma sono comunque presenti anche nei soggetti a basso rischio. "Tuttavia", ha detto Troels Thomsen, "le linee guida americane non possono esser ritenute valide per

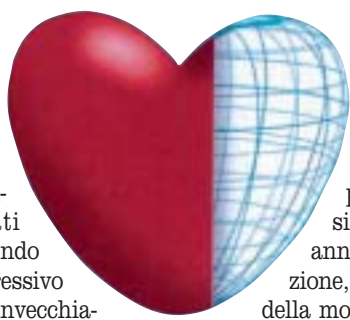
la popolazione europea che con un variegato quadro di rischio cardiovascolare necessita di una individualizzazione della terapia in funzione del rischio calcolato. Con tale approccio è oggi possibile affrontare finalmente con successo lo spinoso problema della prevenzione primaria, identificando correttamente i pazienti che possono beneficiare della terapia con farmaci ipolipemizzanti. "È ormai accertato", ha affermato infatti Kim Fox, "che, in caso di aumentato profilo di rischio, il trattamento ipolipemizzante riduce significativamente gli eventi cardiovascolari anche nei soggetti asintomatici con livelli di colesterolo considerati nella media della popolazione." Questo è in linea con quanto ultimamente dimostrato dal **trial HPS (Heart Protection Study)**, il più vasto studio clinico mai effettuato con un farmaco ipolipemizzante. In questo

studio la simvastatina è risultata ridurre significativamente il rischio di attacco cardiaco e di ictus in un'ampia gamma di pazienti, indipendentemente dall'assetto lipidico. I benefici della simvastatina, infatti, si sono manifestati in tutti i casi ad alto rischio, compresi quelli il cui livello di colesterolemia era nella media o addirittura al di sotto dei valori normali. Un importante contributo è stato fornito da Tabassome Simon che ha evidenziato come per ottimizzare in futuro la prevenzione primaria sarà cruciale identificare e trattare aggressivamente le forme precoci di aterosclerosi che, pur essendo solo iniziali, espongono soggetti, peraltro asintomatici, ad aumentato rischio di complicanze trombotiche. Tale valutazione può oggi esser effettuata mediante misurazione dello spessore mio-intimale della arteria carotide comune. "Per migliorare l'attuale opera-

di prevenzione cardiovascolare", ha detto Simon, "si potrebbero ampliare ulteriormente le attuali indicazioni agli ipolipemizzanti; tuttavia un trattamento, per così dire, globale con le statine rappresenta una strada poco praticabile per ovvie motivazioni di ordine economico. Pertanto, più che curare preventivamente tutta la popolazione, la strada più logica da seguire sembra quella di identificare quei pazienti con stadi di aterosclerosi iniziale che presentino un aumentato rischio per la formazione di placche ateromasiche che, pur non causando significative alterazioni emodinamiche, possono però complicarsi e determinare eventi acuti". Metodi per valutare gli stadi iniziali dell'aterosclerosi sono, a parte l'ecografia vascolare con valutazione dello spessore mio-intimale, l'ecografia intravascolare, la tomografia computerizzata ad alta

Il Cuore del Grande vecchio

Il progressivo innalzamento dell'età si pone all'attenzione della cardiologia moderna



Nei paesi industrializzati si sta assistendo ad un progressivo processo di invecchiamento della popolazione generale in cui gli anziani costituiscono il gruppo di età a più elevata crescita in termini numerici. Inoltre, a causa di tale processo di invecchiamento, la popolazione di soggetti con età superiore ad 80 anni (grande vecchio) sta progressivamente aumentando. Il grande vecchio presenta uno spettro di patologie cardiovascolari differenti rispetto a quello presente nei soggetti più giovani. Infatti, mentre nei soggetti adulti l'infarto miocardico rappresenta la principale causa di morte per cardiopatia, nel grande vecchio la patologia cardiaca più frequente è lo scom-

penso cardiaco. Sebbene si sia assistito negli ultimi 30 anni ad una progressiva riduzione, in tutti i gruppi di età, della mortalità globale per infarto miocardico, ictus e malattie cardiovascolari in generale, l'incidenza di tali patologie nell'ambito della popolazione anziana è in costante aumento. Le malattie cardiovascolari rappresentano ad oggi non solo la principale causa di morte nell'anziano ma anche e soprattutto la principale causa di morbilità e di inabilità.

Negli anni a venire la popolazione anziana presenterà uno spettro di gravità di malattie cardiovascolari che andrà dai gradi più severi di insufficienza cardiaca a quei soggetti, geneticamente favoriti, senza fattori di rischio cardiovascolare o con un elevato rischio cardio-

vascolare ma che, per motivi ancora da interpretare, non sviluppano malattia aterosclerotica se non in tarda età. È indubbio pertanto che l'approccio preventivo deve essere prioritario in tutte le popolazioni a rapido invecchiamento in modo da garantire una popolazione anziana in salute e con più bassa incidenza di malattie cardiovascolari.

La prevenzione di tali malattie non può prescindere dalla valutazione del rischio globale finalizzata alla correzione dei fattori di rischio quali fumo, diabete mellito, dislipidemie, ipertensione arteriosa, obesità e sedentarietà. A tal proposito le società scientifiche cardiologiche e di medicina interna hanno messo a punto le Raccomandazioni sulla Prevenzione della Cardiopatia Ischemica nella

Pratica Clinica. Tali raccomandazioni, che suggeriscono una strategia di prevenzione rivolta all'intera popolazione e fondata sulla riduzione del tabagismo, sulla scelta di cibi sani e sull'aumento dell'attività fisica in tutta la popolazione, non sembrano tuttavia completamente applicabili al grande vecchio.

Sebbene nel grande vecchio la prevenzione primaria rivesta un'importanza relativa, le modifiche dello stile di vita sono di fondamentale importanza non soltanto ai fini della prevenzione delle malattie cardiache ma anche e soprattutto ai fini di una migliore efficienza fisica e quindi migliore autonomia funzionale. Oltre alla attenzione sul fumo, qualità dei cibi e attività fisica, è di fondamentale importanza combattere

sovrappeso (che si ha quando l'indice di massa corporea supera i 25 Kg/m²) e obesità (caratterizzato da indice di massa corporea superiore a 30 Kg/m²). Soprattutto quando l'obesità è centrale cioè localizzata alla regione vita-fianchi, il rischio cardiovascolare è molto alto e perdere peso aiuta a ridurre anche pressione arteriosa, colesterolemia e glicemia.

Un "giro-vita" maggiore di 94 cm negli uomini e 80 cm nelle donne è una indicazione a ridurre il peso corporeo, mentre un "giro-vita" superiore a 102 cm negli uomini e a 88 cm nelle donne richiede un intervento medico con l'impiego, se necessario, anche di farmaci. L'esercizio fisico regolare di tipo aerobico riduce l'incidenza delle malattie cardiovascolari a tutte le età sia direttamente sia attraverso un'azione benefica sui fattori di rischio.

Per quanto attiene alla iperlipidemia non è chiaro se i valori limite dei livelli di colesterolo e trigliceridi stabiliti per la popolazione

Cardiovascular Disease in Special Populations: Elderly, Diabetics & Women.

CAPRI 1-3 maggio 2003

Centro Congressi Grand Hotel Quisisana



EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

Chairmen:

KIM FOX (London)
G.M.C. ROSANO (Roma)

In collaborazione con

CardioLink

SCIENTIFIC NEWS



STARGATE incentive e congressi

Infoline:

cardiolink@virgilio.it

stargate.incentive@tin.it
Telefono 0521.941693

al rischio cardiovascolare

definizione e la risonanza magnetica nucleare. A differenza dell'angiografia, sia l'ecografia che la tomografia computerizzata consentono di rilevare le caratteristiche della parete arteriosa e sono quindi utili metodiche per la valutazione degli stadi iniziali della aterosclerosi. Accurata sembra anche essere la risonanza magnetica nucleare che consente la valutazione in vivo delle placche aterosclerotiche riuscendo a caratterizzare le differenti componenti parietali di molte arterie, comprese le coronarie. Oltre alla presenza di calcio, già oggi la metodica consente di visualizzare le principali componenti di una placca, come il 'core' lipidico, la quota e la presenza eventuale di fibrosi.

Presto saranno anche disponibili agenti di contrasto, appositamente studiati per la nuova tecnica, che miglioreranno ulteriormente lo studio morfologico delle placche aterosclerotiche aprendo così una nuova era nella diagnostica completamente invasiva dell'aterosclerosi. Insieme alle metodiche di imaging, un approccio sicuramente importante per predire il rischio di eventi coronarici futuri consiste nella ricerca di 'marker'

ematochimici di rischio. "La proteina C-reattiva" ha affermato Filippo Crea, "è un marker che ci aiuterà, in un prossimo futuro, a stratificare meglio il rischio dei nostri pazienti. Al momento, però, i vari test di laboratorio non sono ancora sufficientemente standardizzati per poterli proporre per le popolazioni asintomatiche oltre a dover ancora definire se nelle popolazioni a basso rischio abbiano un significato prognostico realmente decisivo in aggiunta a quello dell'ormai tradizionale profilo lipidico."

Atrio tema di notevole interesse, trattato durante il corso, è stato quello del diabete e rischio cardiovascolare. Il Prof Giuseppe Mercurio ha affermato che "Gli aumenti di glicemia si associano in genere a paralleli aumenti dei valori di pressione arteriosa, colesterolo-LDL e trigliceridi e, sebbene non siano stati ancora ben chiariti i meccanismi che sono alla base di queste variazioni, è comunque ormai accertato che ogni condizione di insulino-resistenza si associa a molteplici altri fattori di rischio che concorrono a peggiorare la prognosi del paziente diabetico."

"Poiché la causa principale di mortalità nei pazienti diabetici ed in quelli con iperinsulinemia è rappresentata dalle malattie cardiovascolari, per migliorare la prognosi del paziente diabetico", ha affermato Karen Schenck-Gustafsson, "è essenziale diagnosticare e trattare aggressivamente ogni condizione di iperglicemia e di ipercolesterolemia se associata. A dimostrarlo vi sono i risultati recentemente ottenuti con la simvastatina nel recente **trial HPS**." "L'analisi del gruppo di pazienti diabetici inclusi nello **studio HPS**", ha affermato Schenck-Gustafsson, "ha messo in evidenza che la terapia a lungo termine con simvastatina alla dose di 40 mg/die riduce del 25% l'incidenza a 5 anni di eventi cardiovascolari maggiori." L'interesse dei medici, tuttavia, è stato di recente richiamato non solo sul diabete ma anche sulla iperinsulinemia. È questo il caso della sindrome metabolica, una nuova condizione patologica contraddistinta dall'associazione tra intolleranza glucidica e numerose altre alterazioni metaboliche. "Infatti gli studi finora disponibili" ha commentato Kim Fox "dimostrano che anche

in caso di alterazioni iniziali del metabolismo glicidico la terapia con simvastatina è in grado di modificare favorevolmente la prognosi. Riclassificando i pazienti arruolati nel 4S secondo i nuovi criteri diagnostici dell'American Diabetes Association, 678 pazienti erano affetti da 'alterata glicemia basale', cioè avevano una glicemia a digiuno compresa tra 111 e 125 mg/dl. Il confronto tra i pazienti con alterato metabolismo glucidico, trattati con simvastatina o con placebo, ha evidenziato una riduzione statisticamente significativa del 46% nella mortalità totale, del 56% nella mortalità per ischemia miocardica, del 40% per il rischio associato di morte cardiaca e infarto e del 43% per la necessità di rivascolarizzazione." "Tuttavia bisogna considerare" ha continuato Kim Fox "che nei pazienti diabetici così come in quelli



con alterato metabolismo glucidico la terapia di scelta rimane ancora quella con fibrati".

Cristiana Vitale

adulta debbano valere anche nel grande vecchio. Inoltre, la decisione di ricorrere ad un farmaco va basata sul rischio coronarico assoluto così come sui livelli lipidici, il profilo lipoproteico e la storia familiare di infarto miocardico o altra patologia aterosclerotica insorta precocemente (prima di 55 anni in un parente di sesso maschile o prima di 65 anni in un parente donna). Il suggerimento delle società scientifiche di utilizzare farmaci ipolipemizzanti quando il rischio coronarico supera il 20% e dopo tre mesi di dieta durante i quali non si è raggiunto il target di un colesterolo totale inferiore a 190 mg/dl e di un colesterolo-LDL minore di 115 mg/dl non sembra proponibile ad una popolazione di soggetti con età superiore agli 80 anni. In questi soggetti è molto probabile che gli effetti del colesterolo nella formazione della placca aterosclerotica abbiano una importanza molto minore rispetto agli elevati valori pressori.

Le linee-guida sull'ipertensione arteriosa, diffuse negli ultimi anni, hanno sottolineato quanto sia cruciale la stratificazione del rischio per la quantificazione della prognosi dell'iperteso. Non è più sufficiente usare farmaci che normalizzino i valori pressori. Bisogna puntare a far regredire le alterazioni organiche, quali quelle renali, che possono aggravare la compromissione generale dello stato di salute del grande vecchio. Un discorso diverso va fatto circa la prevenzione secondaria nel grande vecchio con malattia aterosclerotica manifesta o che abbia già avuto un infarto miocardico od un ictus cerebrale. In tali pazienti oltre alla correzione dei fattori di rischio, è essenziale la scelta di una terapia appropriata ed efficace. Quando un paziente con angina pectoris è iperteso la preferen-

za va accordata ai beta-bloccanti o ai calcio-antagonisti a lunga durata di azione, visto che i farmaci di queste due classi abbassano la pressione e migliorano i sintomi. Importante è poi abbassare i livelli di colesterolo totale anche se pure in questo caso i limiti di 190 mg/dl per il colesterolo totale e di 115 mg/dl per il colesterolo LDL, suggeriti dalle società internazionali di cardiologia, sembrano non essere appropriati per il grande vecchio in cui ci si potrebbe accontentare di valori più elevati.

Come già accennato a differenza di quanto avviene nella popolazione adulta, ove l'infarto miocardico rappresenta la più frequente causa di morte, nel grande vecchio la patologia più frequente è lo scompenso cardiaco. Ciò è dovuto al fatto che se da un lato si migliora la sopravvivenza per eventi acuti dovuti a malattie ischemiche cardiache, cardiomiopatie e patologie valvolari dall'altro si modifica solo la storia naturale di tali patologie che esitano invariabilmente nello scompenso cardiaco a causa dei ripetuti danni ischemici o del progressivo deteriorarsi delle condizioni emodinamiche. Anche in assenza di dati, ottenuti da studi clinici in popolazioni di pazienti al di sopra degli 80 anni, la terapia farmacologica e fisica dello scompenso cardiaco nel grande vecchio non dovrebbe differire da quella che viene effettuata nel paziente più giovane.

Le malattie cardiache dovute a patologia coronarica nel grande vecchio hanno una evoluzione differente rispetto a quanto avviene nei pazienti più giovani. Nel grande vecchio la patologia coronarica è nella gran parte dei casi l'evoluzione cronica di una patologia iniziata molti anni prima e caratterizzata da stenosi coronariche fisse e calcifiche con minore pro-

babilità di instabilizzazione. Nel grande vecchio una attività fisica limitata riduce la probabilità di manifestare i sintomi da ridotta riserva coronarica. Molti pazienti anziani hanno la concomitante presenza di arteriopatia periferica o di artropatie che, limitando le capacità di esercizio, riducono anche la possibilità di far precipitare il dolore toracico. Inoltre il quadro clinico della malattia coronarica nel grande vecchio può essere mascherato da patologie concomitanti quali la demenza, le patologie respiratorie croniche e le artropatie. Bisogna tener presente, tuttavia, che la terapia per le malattie cardiovascolari nel paziente anziano si inserisce in un quadro di politerapia spesso difficile da gestire.

Pertanto è di fondamentale importanza la possibilità di istituire in questi pazienti una terapia che non solo sia efficace ma sia anche facilmente gestibile e somministrabile. Le opzioni terapeutiche, per il paziente anziano con malattie cardiovascolari, devono essere valutate in base alla loro efficacia, alla possibile presenza di eventi avversi ed alla loro accettazione da parte del paziente. La rivascolarizzazione miocardica per via transcatetere o per via chirurgica rappresentano una importante opzione terapeutica per il paziente anziano con cardiopatia ischemica.

Tuttavia per poterne valutare appieno le possibili applicazioni è necessario soppesare la loro efficacia in termini di aumento di sopravvivenza ed i possibili rischi operatori in quanto la presenza di angina non rappresenta per il paziente anziano una importante limitazione della qualità di vita.

La rivascolarizzazione chirurgica si è dimostrata efficace nel migliorare la sopravvivenza del paziente anziano con cardiopatia ischemica

e dati sovrapponibili a quelli della popolazione anziana si stanno accumulando anche per i pazienti con età superiore agli 80 anni. Bisogna tener presente, tuttavia, che l'intervento di rivascolarizzazione è gravato da una mortalità peri-operatoria ancora elevata (circa 6%), da una incidenza di infarto perioperatorio e necessità di reintervento di circa il 4%. Inoltre l'incidenza di stroke perioperatorio (3.5%) rappresenta un'importante limitazione per la qualità di vita futura del paziente spesso già limitato nella sua autosufficienza dalla presenza delle comorbidity. La rivascolarizzazione mediante PTCA non aumenta, se non nell'infarto miocardico e solo quando effettuata in nei primi 90 minuti dalla insorgenza dei sintomi, la sopravvivenza dei pazienti con cardiopatia ischemica e nel paziente anziano è gravata da una mortalità procedurale elevata (3%). Pertanto la PTCA nella malattia coronarica dovrebbe essere riservata soltanto a quei pazienti con angina refrattaria alla terapia medica massimale. In questi pazienti la rivascolarizzazione può anche non essere completa in quanto è spesso sufficiente garantire un modesto aumento della riserva coronarica per soddisfare le necessità metaboliche miocardiche del paziente anziano. Lo **studio AVERT**, che era stato disegnato per paragonare l'efficacia della terapia con statine rispetto alla PTCA ma che in realtà ha paragonato la terapia medica massimale con la PTCA in pazienti con cardiopatia ischemica, ha dimostrato che atorvastatina, era in grado di ridurre del 36% l'incidenza di eventi totali rispetto alla PTCA e che, inoltre, era in grado di ridurre la necessità di rivascolarizzazione chirurgica e di ri-ospedalizzazione.

L'approccio clinico al paziente anziano con cardiopatia ischemica, pertanto, deve essere quello di tentare come prima misura l'ottimizzazione della terapia medica.

Le patologie cardiache primitivamente aritmiche rappresentano nel grande vecchio patologie raramente letali ma che possono causare limitazioni della qualità di vita e della autonomia funzionale. In molti casi le aritmie sono la conseguenza di rialzi pressori o di insufficienza coronarica in altri casi sono invece la conseguenza di un processo degenerativo della muscolatura miocardica, come nel caso della fibrillazione atriale. Tale patologia è di gran lunga l'aritmia più frequente nel grande vecchio ed è spesso la causa di eventi ischemici cerebrali. Il controllo del ritmo cardiaco, nei soggetti con fibrillazione atriale, non presenta problemi terapeutici particolari anche se spesso richiede la necessità di impiantare un pacemaker per il controllo delle fasi di bradicardia. Più problematica invece è la prevenzione degli eventi ischemici cerebrali a causa della difficoltà nella gestione della terapia anticoagulante.

Pertanto, mentre l'approccio preventivo delle patologie cardiovascolari nel grande vecchio è differente rispetto ai soggetti adulti, la terapia delle manifestazioni cliniche di tali patologie è simile rispetto a quella dei pazienti più giovani. Tuttavia, nel grande vecchio, l'approccio terapeutico può essere meno aggressivo sia per la maggiore mortalità e morbilità delle procedure sia per la minore necessità di una completa rivascolarizzazione.

Massimo Fini

Dipartimento di Scienze Mediche
San Raffaele - Roma
Tosinvest Sanità

Quale strategia per i pazienti a rischio?

La complessità delle linee-guida, delle terapie e dei quadri clinici dei pazienti a rischio cardiovascolare obbligano a scelte guidate solo da evidenze solidissime

I dibattiti sulla applicabilità della evidence-based medicine accompagnati dallo scetticismo dei fautori dell'indirizzo clinico sempre gui-

bile, grazie alla forza dei numeri, considerazioni importanti riguardanti gli effetti di pravastatina in diverse popolazioni di pazienti. La

ed al 32% con significatività elevata ($p < 0,001$) verso placebo ma non tra gruppi aventi colesterolemia diversa (figura 1). Non è un mistero per nessuno che le statine siano proiettate verso scenari di ricerca futuri improntati all'allargamento delle indicazioni non più rivolte alla colesterolemia, bensì alla prevenzione e protezione dalle malattie cardiovascolari.

Ma allora, perché rimangono i livelli di colesterolo plasmatici il marker di riferimento per iniziare un trattamento anche di fronte ad una documentata aterosclerosi con bassi livelli di LDL-c? Il contrasto, che emerge in maniera sempre maggiore, è tra l'approccio endocrinologico, basato sugli studi epidemiologici ed osservazionali, che si pone l'obiettivo di raggiungere i livelli "normali" di colesterolemia e l'approccio basato sull'evidenza del danno d'organo che parte dalla evidence-based medicine e considera il beneficio delle statine un beneficio che supera il concetto della riduzione del colesterolo e si rivolge direttamente all'aterosclerosi.

Anche lo studio HPS, pubblicato di recente su Lancet, ha evidenziato i vantaggi della terapia con statine in pazienti con colesterolemia normale.

Tra i pazienti arruolati nello studio con diabete, evidenza di danno coronarico o aterosclerosi vascolare si è ottenuta una riduzione degli eventi cardiovascolari significativa anche nei soggetti con LDL-c sotto a 100 mg/dl (figura 2). La differenza tra i due approcci dovrebbe essere completamente superata dall'adozione degli algoritmi per il calcolo del rischio cardiovascolare, attraverso i quali il paziente viene valutato assemblando tutti i fattori di rischio ai dati riguardanti sesso, età, familiarità e stile di vita.

Tuttavia, proprio l'impostazione del calcolo del rischio è alla ribalta della cronaca scientifica (cfr art. La via europea al calcolo del rischio cardiovascolare) in quanto il peso che viene dato nel calcolo a condizioni quali l'aterosclerosi, in pazienti senza pregressi eventi, non sempre viene valutato correttamente. In attesa che i software affinino le loro potenzialità, lo studio americano CHAMP (Cardiovascular Hospitalization Atherosclerosis Management Program), svolto dalla UCLA University, ha valutato l'approccio misto, basato sulla correzione dei fattori di rischio quali pressione arteriosa e colesterolemia, secondo le più recenti linee guida NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III) e sull'adozione di terapie

anti-aterosclerosi nei pazienti con evidenza documentata di danno d'organo, indipendentemente dai fattori di rischio.

Tutti i pazienti con aterosclerosi, documentata attraverso i diversi strumenti diagnostici disponibili, venivano avviati ad un programma terapeutico comprendente antiaggregante piastrinico, ACE-inibitore, beta-bloccante, statine, dieta alimentare ed esercizio fisico. In più, la strategia diagnostico-te-

bloccanti. È incrementato anche l'utilizzo di aspirina (figura 3). Quasi il 60% dei pazienti aveva raggiunto livelli di LDL-c <100 mg/dl ed un altro 20% circa aveva ottenuto importanti riduzioni della colesterolemia basale.

Il dato più eclatante, però, riguarda la mortalità e il reinfarto, passati dal 14,8% pre-studio al 6,4% dopo l'applicazione del protocollo preventivo (figura 4).

I dati di questo studio sono stati pubblicati sull'American Journal of Cardiology alla fine del 2001 e rappresentano un monito concreto a riconsiderare in modo molto semplice l'approccio preventivo e protettivo al paziente a rischio.

Le linee guida sono spesso troppo

BASALE LDL (mg/dl)	PAZIENTI	EVENTI CV (MORTE, IMA)	RRR (95% CI)	P
70 - 134	4414	537	22 (34-7)	0.005
135 - 174	8035	987	23 (32-13)	<0.001
175 - 232	7318	670	32 (42-21)	<0.001

Sacks. Circulation. 2000; 102:1883.

Figura 1. Effetto di Pravastatina sugli eventi CV in funzione dei livelli di LDL-c.

dato dalla solidità dell'esperienza personale rispetto alle perplessità degli studi eseguiti su popolazioni selezionate di pazienti, si perdono nel nulla quando si parla di pravastatina. Le evidenze dei numeri e dei dati derivanti dagli studi WOSCOPS, CARE e LIPID sono state più volte confermate da in-

riduzione del colesterolo non sembra essere il risultato più importante raggiunto dalla terapia ipolipemizzante soprattutto quando messo in relazione allo straordinario effetto sulla mortalità cerebro vascolare.

La riduzione del 27% dei livelli di colesterolemia LDL e l'innalza-

BASALE	STATINA (10269)	PLACEBO (10267)	STATINA meglio	STATINA peggio
LDL (mg/dl)				
<100	285	360		
B100 <130	670	881		
B130	1087	1365		
Tutti i pazienti	2042 (19.9%)	2606 (25.4%)		

Heart Protection Study

Figura 2. Heart Protection Study: effetto della Statina nei pazienti affetti da aterosclerosi documentata.

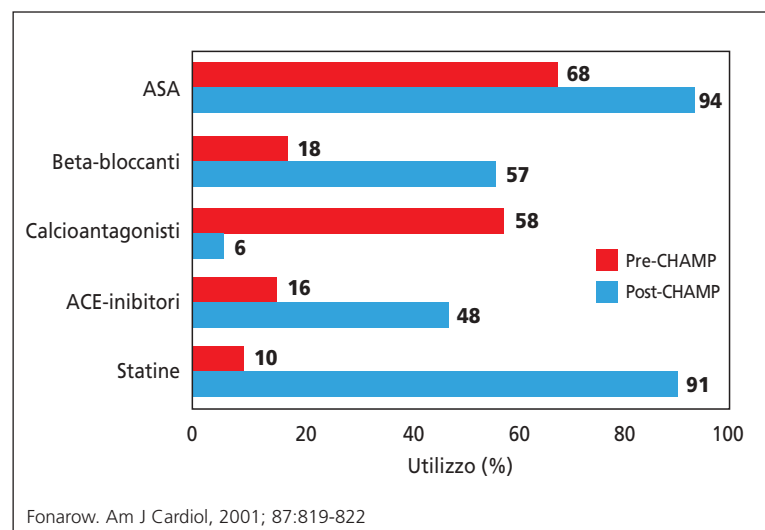
numerevoli altri trials minori e irrobustite dall'esperienza ambulatoriale di tutti i medici a livello mondiale. Ancora una pubblicazione, avvenuta recentissimamente sullo European Heart Journal, pone l'attenzione su questo principio attivo dalla vitalità eccezionale. Si tratta del Prospective Pravastatin Pooling Project che ha svolto un grande lavoro assemblando i dati dei tre maggiori studi di prevenzione primaria e secondaria eseguiti con l'impiego di pravastatina.

Sono 19.768 i pazienti che, grazie alla sovrapposibilità dei protocolli degli studi WOSCOP, CARE e LIPID, in termini di trattamento, dosaggio, durata ed end-point, sono stati raccolti in uno straordinario data-base che ha reso possi-

mento del 5% delle HDL-c, pur rappresentando un ottimo risultato in termini di correzione dei parametri lipidici, sembrano ben poca cosa quando confrontati ai risultati sulla mortalità e morbilità cardio-cerebro vascolare.

Analizzando, infatti, i benefici clinici in funzione del colesterolo LDL, si può notare come la riduzione di eventi quali infarto non fatale e morte cardiovascolare sono stati ridotti da pravastatina 40 mg/die, nei pazienti con LDL-c compreso tra 70-134 mg/dl, del 22% con significatività pari a $p < 0,005$ rispetto a placebo.

Anche nei pazienti con colesterolo più elevato, compreso tra 135 e 174 o tra 175 e 232 mg/dl si è ottenuta una notevole riduzione di eventi pari rispettivamente al 23%



Fonarow. Am J Cardiol, 2001; 87:819-822

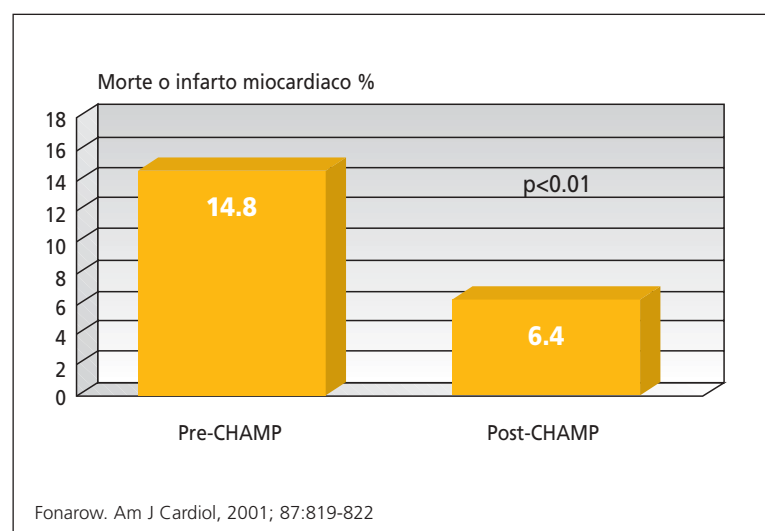
Figura 3. Variazioni nell'impiego dei farmaci ad 1 anno dall'introduzione del programma CHAMP.

rapeutica, iniziata in ospedale, veniva proseguita a casa attraverso un forte collegamento tra medici ospedalieri e medici di famiglia e mediante un programma di educazione preventiva comprendente materiali di informazione per il paziente e visite periodiche di controllo. Lo studio CHAMP ha dato risultati molto importanti dal punto di vista dell'approccio di medico e paziente alla strategia preventiva. L'utilizzo dei farmaci, ad un anno di distanza dalla dimissione, si è modificato a favore di un più largo impiego combinato di statine, ACE-inibitori e beta-

lunghe e ricche di dettagli poco significativi per chi esercita quotidianamente la professione medica negli ambulatori e negli ospedali. Un noto opinion leader americano, commentando le nuove linee guida NCEP-ATP III ha detto: "372 pagine e 260.000 parole sono troppe per poter pretendere che siano lette e seguite".

Auguriamoci che in futuro il paziente ed il medico siano dotati di strumenti facili e semplici da attuare che consentano di ridurre il rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari.

Andrea Colella



Fonarow. Am J Cardiol, 2001; 87:819-822

Figura 4. Incidenza di mortalità e reinfarto dopo 1 anno di applicazione del programma CHAMP.

La polizza assicurativa della protezione cardiaca

È come l'assicurazione che ci protegge dagli infortuni o ci permette di guardare al futuro con più tranquillità. Il ruolo chiave svolto dalle statine nei pazienti infartuati è

I benefici di pravastatina nell'utilizzo precoce in pazienti con eventi coronarici ed i danni dell'interruzione della terapia

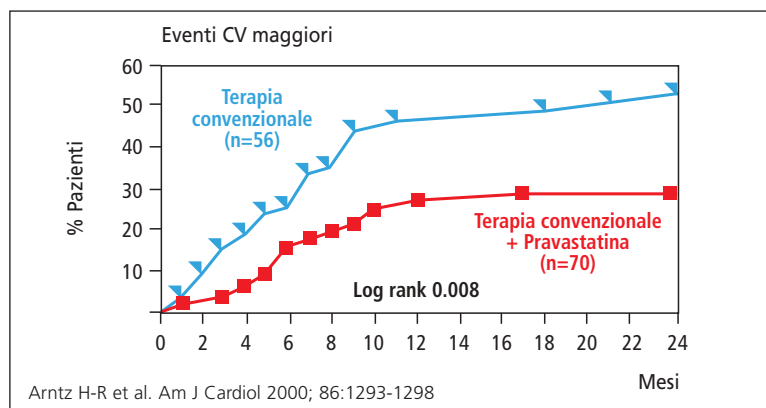


Figura 1. Effetti di pravastatina in pazienti infartuati (Studio L-CAD).

ormai irrinunciabile e molte evidenze scientifiche stanno dando spessore all'utilizzo precoce nei pazienti che afferiscono alle unità coronariche ed alle cardiologie per segni e sintomi di ischemia cardiaca. Già lo studio **MIRACLE (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)** aveva dimostrato che l'impiego precoce, entro le prime 24-96 ore dall'evento, di atorvastatina

rallentava l'insorgenza di un nuovo evento. Anche lo studio **L-CAD (Lipid - Coronary Artery Disease)** eseguito su pazienti con infarto miocardico acuto o angina instabile, sottoposti o meno a PTCA d'urgenza, ha ribadito l'utilità della terapia precoce con statine. I pazienti con colesterolemia totale compresa tra 200 e 400 mg/dl e LDL-c tra 130 e 300 mg/dl sono stati randomizzati a ricevere

pravastatina o placebo, oltre alla terapia convenzionale, entro 6 giorni dall'evento e per 24 mesi. Al termine dello studio i risultati mostrano una incidenza del 23% di nuovi eventi nel gruppo pravastatina rispetto al 52% nel gruppo placebo ($p < 0.05$). (figura 1) Anche dal punto di vista angiografico, a 6 mesi e 24 mesi, pravastatina era stata in grado di limitare l'aumento del diametro luminale minimo rispettivamente a 0,05 mm e 0,13 mm contro 0,08 mm e 0,18 mm nel gruppo placebo ($p < 0,001$). Altre conferme provengono dallo studio **PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management)** che ha valutato l'effetto della terapia con statine, effettuata durante il ricovero e continuata alla dimissione, e l'impatto dell'interruzione della terapia dopo la dimissione in 3.232 pazienti con malattia coronarica documentata ed insorgenza di dolore toracico nelle 24 ore prima del ricovero. A 30 giorni dal ricovero,

la terapia con statine ha dimostrato di ridurre la mortalità e l'incidenza di infarto del miocardio non fatale in modo significativo rispetto alla terapia convenzionale senza statine ed al gruppo che aveva interrotto la terapia alla dimissione.

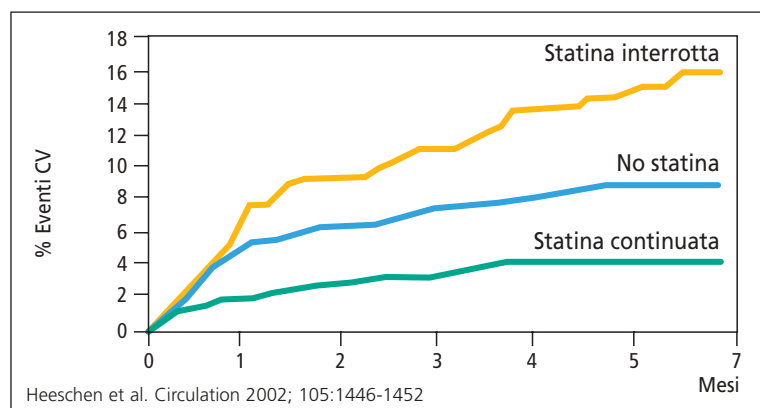


Figura 2. Studio PRISM.

ne. (figura 2) La necessità di rivascolarizzazione è stata inferiore nei pazienti trattati e la durata del ricovero significativamente più

breve. L'interruzione della terapia dopo la dimissione è stata correlata con l'aumento del rischio di mortalità e di incidenza di infarto non fatale rispetto ai pazienti che avevano continuato. Inoltre anche la necessità di rivascolarizzazione a 7 giorni era stata maggiore nel gruppo che aveva interrotto la terapia rispetto ai continuatori. Da notare che i livelli di colesterolo nei gruppi di trattamento erano simili durante tutto il periodo dello studio, confermando ancora una volta il beneficio delle statine oltre la riduzione della colesterolemia. Inoltre i livelli di troponina T, a 24, 48 e 72 ore dal ricovero, erano normali solo nei pazienti che avevano assunto statine ed avevano mante-

nuto il trattamento rispetto ai pazienti che non avevano assunto terapia o che l'avevano interrotta. **C.V.**

PRASTEROL® 40

pravastatin sale sodico

LUSOFARMACO
www.lusofarmaco.it

XXXIII Congresso Nazionale di Cardiologia dell'ANMCO

Firenze, 18 – 22 maggio 2002



Puntualmente alla fine di maggio si è tenuto il Congresso dell'ANMCO, un punto di incontro obbligatorio per la medicina italiana. Non a caso parlo di medicina e non di cardiologia, perché in maniera molto decisa il congresso di quest'anno si è rivolto non solamente ai cardiologi, ma anche ai medici di altre specialità e del territorio. L'obiettivo strategico che si era posto il Direttivo Nazionale dell'ANMCO uscente, di cui ho avuto l'onore di far parte, era quello di aprire al massimo i rapporti dell'associazione con il territorio, e quindi il filo conduttore del congresso è stato in questa direzione. Ci sono stati, infatti, simposi congiunti con gli pneumologi (Patologia cardiopulmonare: percorsi specialistici integrati), con gli internisti ospedalieri (Verso un'appropriate interazione clinica per i cardiopatici ospedalizzati), con i diabetologi (La cardiopatia ischemica nel paziente

diabetico), con i nefrologi (Insufficienza renale cronica e patologia cardiovascolare). Inoltre il rapporto con il territorio, presente in maniera costante in tutte i simposi di tipo organizzativo-gestionale, è stato sottolineato dal Simposio Organizzativo, che tradizionalmente mette in discussione pubblica la linea programmatica dell'associazione. Il simposio era infatti intitolato "La cardiologia nel sistema di emergenza urgenza" ed il fine di tale scelta era ed è stato quello di creare stretti legami non solo tra le cardiologie di diversi livelli di un'area geografica, ma soprattutto quello di stabilire un legame tra cardiologi e altri medici sia del territorio che dell'ospedale. Come di consueto nell'ambito del congresso sono state ospitate le riunioni delle Società di settore; la SIEC (Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare), l'AIAC (Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione), la SICI (Società Italiana di Cardiologia Invasiva), il GIRC (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa), il GICN (Gruppo Italiano di Cardiologia Nucle-

are) oltre al gruppo di lavoro risonanza magnetica cardiovascolare ed il gruppo di studio "Aterosclerosi, trombosi e biologia vascolare". Un notevole successo hanno riscosso i quattro Up Date ANMCO, che erano al secondo anno di vita. Si tratta di puntualizzazioni complete ed aggiornate, dalla anamnesi alla terapia, che vengono svolte da relatori particolarmente esperti nel ramo, su patologie di larga diffusione. Questi simposi sono stati pensati dal comitato scientifico del congresso, come uno strumento per fornire una informazione aggiornata e completa a coloro che non lavorano quotidianamente nello specifico settore, ma che possono venire a contatto con malati e con tali patologie. Gli argomenti trattati sono stati le valvulopatie, le sindromi coronariche acute, lo scompenso cardiaco e le aritmie. Il gradimento è stato dimostrato dalla sala stracolma (ed era la sala principale del Congresso capace di 800-1.000 posti) con presenza dei partecipanti per tutte le due ore del simposio. Altrettanto interesse è stato dimostrato per la novità di quest'anno cioè i simposi Focus

On. Si tratta di un aggiornamento estremamente approfondito su tecniche di recente introduzione o che hanno subito importanti modificazioni. Sono stati tre i simposi tenuti insieme alle società di ecocardiografia, di aritmologia e di cardiologia interventistica su argomenti di pertinenza delle singole subspecialità. Oltre a quelli più sopra riferiti ci sono stati altri 35 simposi su vari argomenti di cardiologia, che hanno spaziato dalla cardiopatia ischemica cronica allo scompenso, dalla aritmologia alla riabilitazione, dalla ecocardiografia alla emodinamica, dalla prevenzione alla organizzazione sanitaria. Come di consueto in apertura di congresso, che quest'anno è stato prolungato di una giornata, si sono tenute le Controversie su temi di attualità, seguiti dai dati del Censimento delle strutture cardiologiche italiane (sia ospedaliere che universitarie e private accreditate), dai dati degli studi clinici condotti dall'ANMCO che si sono conclusi nell'anno in corso, dalla Lettura Magistrale tenuta da J.P. Bassand presidente della Società Europea di Cardiologia e dalla pre-

sentazione delle dieci migliori comunicazioni scelte fra le oltre 700 pervenute alla Segreteria del Congresso.

La partecipazione al congresso è stata massiccia con circa 4.500 iscritti. Di grande soddisfazione anche la partecipazione del personale infermieristico, prevalentemente di infermieri delle cardiologie di tutta Italia, ma anche di infermieri che lavorano in altri settori, confermando l'estrema attenzione posta dalla categoria alle occasioni di incontro e di discussione sulla loro



professione e sul nuovo ruolo che sta assumendo la categoria sulla base della abolizione del mansionario e del nuovo percorso di studi. Come per gli anni precedenti gli atti del congresso saranno registrati su CD e distribuiti a tutti i soci ed a coloro che ne faranno

(segue a pag. 16)

ESKIM

(esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi)

1 - DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

ESKIM 500 mg capsule molli. ESKIM 1000 mg capsule molli.

2 - COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene: Capsule da 500 mg.

Principio attivo: Esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi mg 500 con un contenuto in EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto fra loro di 0,9 – 1,5. Capsule da 1000 mg.

Principio attivo: Esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi mg 1000.

con un contenuto in EPA e DHA non inferiore all'85% ed in rapporto fra loro di 0,9 – 1,5.

3 - FORMA FARMACEUTICA Capsule molli.

4 - INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 - INDICAZIONI TERAPEUTICHE: Ipertrigliceridemia.

Riduzione dei livelli elevati di trigliceridi quando la risposta alle diete ed ad altre misure non farmacologiche da sole si sia dimostrata insufficiente (il trattamento deve essere sempre associato ad adeguato regime dietetico). Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico. Nei pazienti con pregresso infarto miocardico, in associazione ad altre misure terapeutiche quando appropriate, è indicato per ridurre il rischio di mortalità.

4.2 - POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE. Ipertrigliceridemia: 1 capsula da 1000 mg 1-3 volte al giorno s.p.m. Per l'aggiustamento della dose e per la terapia di mantenimento possono essere utilizzate le capsule da 500 mg. Prevenzione secondaria nel paziente con pregresso infarto miocardico 1 capsula da 1000 mg al giorno.

4.3 - CONTROINDICAZIONI: Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Generalmente controindicato in gravidanza e durante l'allattamento (vedere p. 4.6).

4.4 - SPECIALI AVVERTENZE E PRECAUZIONI PER L'USO: In via prudenziale si raccomanda una particolare sorveglianza dei soggetti con diatesi emorragica e in trattamento con anticoagulanti, nei quali potrebbe verificarsi un alterato aumento del tempo di sanguinamento.

4.5 - Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione: Il concomitante uso del farmaco con anticoagulanti può determinare un modesto aumento del tempo di sanguinamento.

4.6 - GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Non è stata stabilita la sicurezza d'impiego in gravidanza e durante l'allattamento.

4.7 - EFFETTI SULLA CAPACITÀ DI GUIDARE E DI USARE MACCHINARI

ESKIM non influisce sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 - EFFETTI INDESIDERATI

Sono state osservate lievi e transitorie manifestazioni di nausea e diarrea.

4.9 - SOVRADOSAGGIO: Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

5 - PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 - PROPRIETÀ FARMACODINAMICHE: Categoria farmacoterapeutica: Sostanze ipolipemizzanti - Ipocholesterolemizzanti ed ipotrigliceridizzanti - Omega-3-trigliceridi; codice ATC: C10AX06. Una volta incorporato nei fosfolipidi di membrana, l'EPA fornito direttamente con il farmaco o formatosi dal DHA, compete con l'acido arachidonico come substrato di vari processi enzimatici nelle piastrine, nell'endotelio e nei leucociti, dando luogo a un maggiore rilassamento endoteliale, a una ridotta aggregabilità piastrinica e a un ridotto potenziale chemiotattico e proinfiammatorio, manifestando pertanto un effetto antiaterosclerotico e antitrombotico. L'EPA e il DHA, come altri acidi n-3 poliinsaturi, manifestano, anche a basse dosi, un'azione

antiaritmica, probabilmente tramite un diretto effetto stabilizzante sui cardiomiociti. La significativa riduzione della mortalità totale e cardiovascolare, in particolare delle morti improvvise, osservata in un ampio trial prospettico di prevenzione secondaria in pazienti con pregresso infarto miocardico, è ricollegabile alla loro azione antiaritmica.

I favorevoli effetti cardiovascolari di EPA e DHA includono anche la riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi, di VLDL e di fibrinogeno e l'aumento della deformabilità eritrocitaria con conseguente riduzione della viscosità ematica.

5.2 - PROPRIETÀ FARMACOCINETICHE

L'assorbimento, l'escrezione, la distribuzione nei tessuti e nelle proteine plasmatiche sono stati studiati utilizzando il prodotto marcato nel ratto e nel cane. Più del 95% della radioattività è assorbita attraverso il canale alimentare ed una modesta quota, come materiale idrosolubile, è escreta con le urine. Dopo 24 ore dalla somministrazione circa il 35% della radioattività si ritrova nei tessuti ed in particolare nei tessuti coinvolti nel metabolismo lipidico.

Il tempo di picco plasmatico è risultato di 3,40 e 6,75 ore rispettivamente nei ratti e nei cani. Le frazioni plasmatiche con più elevate quote di radioattività sono risultate le VLDL ed i chilomicroni. Gli studi di farmacocinetica clinica hanno confermato che gli esteri etilici di EPA e DHA vengono idrolizzati e incorporati nelle varie frazioni lipidiche fornendo, dopo somministrazioni ripetute, concentrazioni di EPA e DHA dello stesso ordine di quelle ottenibili somministrando i trigliceridi naturali.

5.3 - DATI PRECLINICI DI SICUREZZA: Gli studi tossicologici condotti sul prodotto con trattamenti acuti e cronici hanno escluso fenomeni tossici, anche dopo somministrazione di dosi elevate. Durante gli studi sulla riproduzione non sono stati osservati effetti teratogeni ed in generale sulla funzione riproduttiva. Studi condotti nel ratto per 24 mesi non hanno rivelato la presenza di un potenziale cancerogeno.

6 - INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 - ELENCO DEGLI ECCIPIENTI: D,L a-tocoferolo; gelatina succinato; glicerolo; sodio p-ossibenzoato di etile; sodio p-ossibenzoato di propile.

6.2 - INCOMPATIBILITÀ: Non pertinente.

6.3 - VALIDITÀ: 36 mesi.

6.4 - SPECIALI PRECAUZIONI PER LA CONSERVAZIONE

Non sono previste speciali precauzioni.

6.5 - NATURA E CAPACITÀ DEL CONTENITORE E PREZZI

ESKIM 500 mg capsule molli: 30 capsule da 500 mg in blister di alluminio e accoppiato PVC/PVDC e -

ESKIM 1000 mg capsule molli: 20 capsule da 1000 mg in blister di alluminio e accoppiato PVC/PVDC e 23,58.

6.6 - ISTRUZIONI PER L'USO: Nessuna istruzione particolare.

7 - TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A. Viale Shakespeare, 47 - 00144 Roma

8 - NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ESKIM 500 mg capsule molli
30 capsule molli da 500 mg AIC n. 027618038

ESKIM 1000 mg capsule molli
20 capsule molli da 1000 mg AIC n. 027618040

9 - DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Autorizzazione: 12/09/91. Rinnovo: 01/06/2000

10 - DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO Settembre 2001

11 - TABELLA DI APPARTENENZA SECONDO DPR 309/90 Non soggetta.

12 - REGIME DI DISPENSAZIONE AL PUBBLICO

Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica.

Le Giornate Adriatiche di Cardiologia 2002



Un appuntamento ANCE che si rinnova

Si è tenuto al Centro Congressi "Il Casale" a Colli del Tronto (AP) dal 21 al 23 giugno scorso la seconda edizione delle Giornate Adriatiche di Cardiologia. Il Convegno, accreditato dalla Commissione Nazionale per la formazione continua-ECM - del Ministero della Salute con 7 crediti formativi, ha visto la partecipazione di circa 200 tra cardiologi e medici di medicina generale. La prima giornata è stata dedicata all'aritmologia con particolare attenzione per i risvolti che essa ha nel campo della medicina dello sport. È stato fatto un excursus completo partendo dall'epidemiologia e dai meccanismi della fibrillazione atriale, in assoluto l'aritmia più frequente con la sua prevalenza di circa 0.5-1% nella popolazione generale, fino ad argomenti molto più specifici come il comportamento del ritmo cardiaco in ambienti straordinari come quelli frequentati dai subacquei e dagli astronauti. È stato analizzato anche un evento, la morte improvvisa nell'atleta, che per la sua drammaticità ha sempre un grosso impatto sull'opinione pubblica. Il Dott. Doni di Bergamo ha analizzato due delle patologie che più frequentemente possono essere chiamate in gioco, la Sindrome di Brugada e la Displasia Aritmogena.

Non tutte le aritmie sono da trattare; talvolta il rimedio è peggiore del male, è questa la conclusione a cui è arrivato il Prof. Masini di Lucca nella sua lettura magistrale che ha concluso la sessione. Il secondo argomento trattato è stata l'ipertensione. Il nodo ancora da sciogliere, come analizzato dal Prof. Costa di Bologna, è come riuscire a raggiungere gli obiettivi indicati dalle linee guida internazionali. Sono stati indicati alcuni mezzi che hanno in ogni caso al centro lo stretto rapporto che deve crearsi tra il medico ed il paziente. La terapia personalizzata da una parte aumenta la percentuale dei responders e dall'altra riduce drasticamente gli effetti collaterali. A seguire il Prof. Nami di Siena ha evidenziato come l'utilizzo di associazioni precostituite di farmaci antiipertensivi possa far migliorare i risultati ed ha auspicato che presto anche in Italia così come in molti altri paesi sia possibile averne un numero maggiore. In particolare ha portato dati molto positivi sull'associazione a basse dosi tra Calcio-antagonisti ed ACE-inibitori. La pressione non può essere adeguatamente curata se non trattiamo i fattori di rischio presenti. Il Dott. Mazzuoli di Firenze ha evidenziato come la presen-

za dell'obesità sia spesso un ostacolo insormontabile. Così come indicato dal titolo della sua relazione se dobbiamo scegliere se buttare dalla torre prima l'ipertensione o l'obesità dobbiamo trovare un compromesso ed agire contemporaneamente su ambedue i fattori. Al termine il Prof. Borghi di Bologna ha analizzato nuovi dati emersi sui farmaci alfa-bloccanti, ribadendo la loro ancora piena attualità. La terza sessione dal titolo ironico: "Sesso, sport ed i piaceri della tavola" ha visto la partecipazione colta ed insieme spiritosa del Dott. Spagnolo di Firenze che, ripercorrendo la sua vita di studente prima e medico poi, ha analizzato come sia profondamente cambiato l'approccio del medico nei confronti della disfunzione erettile nel paziente cardiopatico. Siamo passati dall'imposizione di stare tra letto e poltrona per alcune settimane, alla dimissione precoce dai reparti di terapia intensiva con ripresa immediata di tutte le attività della vita quotidiana, sesso compreso. A tale proposito ha analizzato i farmaci che abbiamo oggi a disposizione per combattere tale disfunzione (il Sildenafil in particolare) e quelli che presto saranno immessi sul mercato (il Vardenafil ed il Tadalafil). L'altra parte della ses-

sione è stata dedicata alla sport-terapia nella prevenzione-riabilitazione cardiologica ed agli effetti benefici del vino sull'apparato cardiovascolare. Sull'argomento della prevenzione cardiovascolare si è soffermato anche il Prof. Gensini di Firenze che con la sua lettura magistrale, commentando i dati dello **studio HPS** ha ribadito con la sua solita maestria il ruolo predominante delle statine, della simvastatina in particolare, in questo campo. A seguire il Prof. Perticone di Catanzaro ha fatto fare a tutti un volo nel campo nella genetica, dimostrando come già da ora in alcuni campi, nell'ipertensione in particolare, ci possa fornire un aiuto prezioso. La quarta sessione, dedicata alle patologie vascolari, coronariche e non, è stata idealmente divisa in due parti: La prima è stata dedicata ai mezzi diagnostici non invasivi che abbiamo oggi a disposizione per lo studio dell'apparato cardiovascolare, dall'ecocardiografia alle più sofisticate apparecchiature di TC spirale che permettono uno studio veloce ed accurato dell'anatomia dei vasi, alle ultime applicazioni della risonanza magnetica con la proiezione di immagini che, così come indicato dal titolo della relazione del Dott. Casolo di Firenze, ci fanno rendere conto che in alcuni settori la fantascienza è diventata ormai realtà. La seconda ha analizzato da una parte una patologia che ci lascia, come ribadito a chiare note dal Dott. Bianchi di Milano, sempre pieni di dubbi, come l'infarto a coronarie indenni, dall'altra il tema più specifico della terapia. Il Dott. Proietti di Roma ha affrontato il tema degli antiaggreganti, dalla vecchia aspirina al più recen-

te clopidogrel, mettendo in evidenza, analizzando in particolare i dati dello **studio CURE**, come l'evoluzione dei farmaci non si è concretizzata solo in una riduzione degli effetti collaterali ma soprattutto in un netto miglioramento dei risultati. Il Dott. Perna di Ancona ha affrontato un tema, che alla luce del rapido e progressivo invecchiamento della nostra società, di estrema attualità, ossia il trattamento della cardiopatia ischemica nell'età avanzata. Ormai non ci sono più limiti legati alla carta di identità; i rischi di alcune procedure invasive crescono sì con il passare degli anni, ma possono restituire una buona qualità di vita. Nell'ultima lettura magistrale la Prof.ssa Penco de L'Aquila ha analizzato in modo esaustivo il ruolo centrale dell'ecocardiografia nella diagnostica della cardiopatia ipertensiva. Nell'ultima sessione, oltre all'anteprima di un libro di prevenzione cardiovascolare dedicata ai bambini delle scuole elementari e medie ideato e scritto dal Dott. Poli di Firenze, il tema principale è stato l'asse cuore-rene, che, come ribadito dal Dott. Cice di Napoli, riveste un ruolo determinante nell'ipertensione. In particolare sono stati presentati molti dati sulla terapia dell'ipertensione nei pazienti sottoposti a dialisi. L'incontro si è poi concluso con una vivace discussione interattiva su tre casi clinici di scompenso cardiaco, fibrillazione atriale e cardiopatia ischemica. Il bilancio finale non può che definirsi ottimo, con una sala sempre piena di colleghi attenti e pronti ad intervenire attivamente nelle discussioni.

Simone Mininni
Gabriele Catena

ESKIM

(esteri etilici di acidi grassi poliinsaturi)

 **sigma-tau** s.p.a.
industrie farmaceutiche riunite

Post-infarto in linea

A Pavia oltre 200 pazienti infartuati monitorati grazie alla telecardiologia.

Il progresso delle nuove tecnologie di comunicazione permette di trasmettere dati, segnali biologici ed immagini, anche tridimensio-



nali, utilizzando un telefono e una linea di rete. Oggi la telemedicina rappresenta la frontiera superata per garantire prestazioni specialistiche continuate, gestire emergenze, permettere consulti ed interventi a distanza. La telemedici-

na è anche, più semplicemente, migliorare la qualità dei pazienti permettendo di monitorarli a domicilio, aumentando la loro sicu-

rezza e tranquillità, di risparmiare tempo, con costi sostenibili per la persona e la comunità.

Oltre 200 pazienti pavesi, colpiti da grave ischemia miocardica (infarto acuto) o angina instabile, saranno sottoposti per un periodo di 6 mesi alla prima indagine promossa in Italia per verificare i vantaggi che l'utilizzo della telecardiologia presenta nella fase di trattamento post dimissione dall'Unità Coronarica del Diparti-

mento di cardiologia del Policlinico San Matteo di Pavia. L'indagine consentirà inoltre di misurare l'impatto economico che la gestione remota del paziente permette alla struttura sanitaria regionale in termini di riduzione delle spese di prestazione e, soprattutto, di decongestione delle visite ospedaliere.

Questa ricerca è stata promossa nel comprensorio di Pavia che raccoglie una utenza di circa 350.000 abitanti distribuiti su un territorio relativamente vasto. In questo contesto, che registra mediamente ogni anno circa 500 ricoveri urgenti per il trattamento di infarto miocardico acuto e di angina instabile, sarà quindi possibile ottimizzare i tempi di ospedalizzazione avendo la possibilità di monitorare i pazienti ad alto rischio nella fase precoce post - dimissione con l'obiettivo di ridurre i tempi di ospedalizzazione e le potenziali complicanze successive alla dimissione e, soprattutto, di ottimizzare la gestione degli ingressi dell'utenza locale. Ciò al fine di poter distribuire in modo più adeguato le risorse per la gestione dei

pazienti che afferiscono da fuori comprensorio.

L'indagine verterà su un monitoraggio continuativo di pazienti, metà dei quali trattati secondo le ordinarie procedure mentre l'altra metà farà ricorso alla telecardiologia, utilizzando elettrocardiografi transtelefonici messi a disposizione da SorinLifeWatch, joint venture tra Snia e Card Guard, aziende leader nel settore della diagnostica e della trasmissione attraverso linee telefoniche. I dati registrati sui pazienti verranno direttamente trasmesse presso il call center della SorinLifeWatch a Milano ove verrà refertato e distribuito al cardiologo referente che adotterà gli interventi e i trattamenti del caso. "Alla fine di questo studio sarà possibile confrontare il numero e i costi delle utenze sanitarie utilizzate dai pazienti in funzione della disponibilità o meno della telecardiologia" - dichiara il Prof. Emilio Vanoli, Ricercatore Universitario del Dipartimento di Cardiologia, Servizio di Cure Intensive Coronariche presso il Policlinico San Matteo di Pavia. "Inoltre, l'analisi dei tempi di ripresa lavorativa e lo

studio della qualità della vita permetteranno di quantificare in modo più attendibile i costi sociali dell'infarto". Con questa nuova indagine, che tende quindi a misurare in concreto se l'adozione di soluzioni tecnologicamente avanzate è in grado di migliorare la qualità dei servizi al paziente, riducendo al contempo le spese per la Sanità, Pavia e il Policlinico si confermano uno dei centri di ricerca applicata più avanzati nel settore della cura dei disturbi gravi del cuore, entrando così ad operare fattivamente nei servizi di assistenza post ricovero. I risultati preliminari dello studio condotto dal Prof. Emilio Vanoli, verranno comunicati nel corso del prossimo Congresso della Società Italiana di Cardiologia, SIC, che si terrà a Roma dal 14 al 18 Dicembre 2002.

C.V.



Emilio Vanoli

XXXIII CONGRESSO ANMCO

(Segue da pagina 14)

richiesta, non appena disponibili, mentre i testi delle relazioni degli Up Date sono già stati pubblicati come supplemento dell'Italian Heart Journal. Gli atti del congresso Nursing sono raccolti in un volume a parte. Parallelamente al congresso si è svolta la manifestazione "Firenze città del cuore" curata dalla Heart Care Foundation. Si è trattato del primo tentativo di una manifestazione che coinvolgesse la città in cui si svolge il congresso, sottolineando l'importanza della prevenzione nel trattamento delle patologie cardiovascolari. La manifestazione è stata incentrata su 4 elementi: un evento scuola, momento di incontro con i giovani ed i professori delle scuole medie superiori della provincia, un evento sportivo con la corsa del cuore tenutasi sabato sera nel centro storico di Firenze, un evento spettacolo con il concerto di Bennato al palazzetto dello sport ed un evento salute con la apertura per due giorni di 5 punti nelle principali piazze di Firenze in cui permettere un confronto diretto tra gli operatori sanitari ed i cittadini con la finalità di una informazione sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. La riuscita della manifestazione è stata soddisfacente: in particolare molto interessante è stato il coinvolgimento delle autorità cittadine che hanno collaborato attivamente all'evento. Estremamente interessante è stato il tentativo di instaurare un collegamento tra un congresso scientifico e la gente comune partendo dal presupposto che i medici non si occupano solamente di curare i cittadini quando si ammalano, ma si occupano anche dei sani cercando di aiutarli a non passare nell'altra categoria.

Francesco Mazzuoli

Formazione ed Informazione

ACSA Onlus chiude l'anno con un bilancio molto positivo. Pubblicato l'annuario scientifico.

La Mole Antoneliana campeggia sulla copertina dell'annuario dell'Associazione Interregionale Cardiologi e Specialisti Medici Ambulatoriali (A.C.S.A.) recentemente pubblicato. La stampa di questo volumetto, curata dal Presidente Nazionale A.C.S.A. Tommaso Diego Voci e dal Segretario Generale Antonino De Stefano, è una testimonianza di come volontà e buona organizzazione possano portare ad ottimi risultati formativi ed informativi. "I principi ispiratori del progetto-ACSA", ha detto Voci, sono stati tradotti in realtà. Scorrendo l'indice della pubblicazione, infatti, si può verificare come la multidisciplinarietà delle tematiche trattate abbia soddisfatto appieno la filosofia dello statuto societario che sottolinea lo scambio culturale permanente fra tutti gli specialisti di area medica ed abbia altresì realizzato l'intenzione di unire, in un unico consenso, specialisti di matrice universitaria, ospedaliera e di territorio". Nel corso del 2001, l'Associazione ha portato a termine due meeting interregionali dal titolo: "Betabloccanti in cardiologia: nuove prospettive e indicazioni cliniche" e "Dai grandi trial alla pratica clinica" (disponibile attualmente sul sito web dell'Associazione all'indirizzo www.acsa-onlus.it). Il I° Meeting "Betabloccanti in cardiologia: nuove prospettive e indi-

cazioni cliniche" - ha sottolineato come l'importanza che i betabloccanti hanno assunto nella pratica clinica costituisca un caso emblematico nella storia della evoluzione del pensiero cardiologico moderno. In effetti, nell'ultimo decennio la percezione fisiopatologica dell'impiego di questi farmaci, sia nel trattamento dell'ipertensione e della cardiopatia ischemica, che dello scompenso cardiaco, è cambiata radicalmente: da un presupposto razionale essenzialmente clinico ci si è sempre più spostati su un piano squisitamente molecolare. Al momento attuale i betabloccanti sono indicati per la cura dell'ipertensione arteriosa, della cardiopatia ischemica, delle aritmie ventricolari e sopraventricolari. Recentemente si è aggiunta anche l'indicazione per il trattamento dello scompenso cardiaco. Inoltre la stessa ricerca farmacologica è tuttora protesa verso lo sviluppo di farmaci betabloccanti in grado di utilizzare meccanismi antiadrenergici il più possibile fisiologici, che non riducano la performance ventricolare sinistra, e dotati altresì di proprietà modulanti positive a livello endoteliale. Nella pratica quotidiana tuttavia è palpabile la persistenza di una certa incertezza nell'utilizzo dei betabloccanti: quello che il meeting si è proposto di ottenere, attraverso l'articolazione dialettica

delle tematiche ricordate, è proprio, se non di colmare, di accorciare almeno la distanza che tuttora esiste tra i presupposti teorici e l'impiego clinico quotidiano di questa classe di farmaci. Non meno interessante il II° Meeting Interregionale ACSA - "Dai grandi trial alla pratica clinica" che ha avuto come argomento l'implementazione, attraverso le linee guida, delle strategie diagnostico-terapeutiche secondo le indicazioni dei risultati ottenuti, nei grandi trial, dalla medicina basata sulle evidenze (EBM: Evidence-Based Medicine). Le basi sulle quali l'EBM posa la propria credibilità consistono nelle conclusioni di indagini (nella maggior parte dei casi studi randomizzati, condotti su ampi campioni di soggetti, oppure metanalisi), che abbiano prodotto risultati di sufficiente validità statistica. I detrattori di questa "metodica" sostengono che quello che i trial clinici controllati forniscono non costituisca affatto l'evidenza conclusiva dell'efficacia o dell'inefficacia di un trattamento e, soprattutto, che questa prova non sia indipendente da ogni pregiudizio e da ogni ipotesi e non sia perciò obiettiva. In effetti, l'epistemologia contemporanea ha ormai ampiamente dimostrato come i "fatti scientifici" siano costituiti in realtà da enunciati che sono spesso impregnati di teorie e che dipendono sempre dalle opinioni o dalle ipotesi precedenti, presenti nella mente del ricercatore. Il punto, dunque, non è quello di validare come evidenze assolute le conclusioni dei grandi trial, bensì di capire se questa

"tecnica di analisi dei dati" possa costituire, al di là di sterili manicheismi, uno strumento capace di migliorare molti aspetti della medicina moderna.

E la risposta che si è voluto tentare di dare, attraverso l'articolazione delle tematiche trattate in questo meeting, è che questa "metodologia della conoscenza scientifica", pur con le ovvie limitazioni epistemologiche, costituisce un valido modello di superamento dell'empirismo diagnostico e terapeutico e, comunque, rappresenta lo "stato dell'arte" della ricerca clinica. Non dimenticando, inoltre, come possa essere utile nello stabilire un termine di paragone (attraverso le linee guida), ancorché non assoluto, in tutte quelle situazioni in cui l'aderenza del comportamento medico ad un riferimento debba essere obiettivamente misurata.

Antonino De Stefano
Segretario Generale A.C.S.A.
Onlus



Diabete e Anti-GPIIb/IIIa: un legame indissolubile e necessario

Che i pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta abbiano una prognosi meno favorevole rispetto a omologhi non diabetici è nozione universalmente accettata. Molteplici sono, inoltre, ormai le evi-

Probabilmente nella summa di queste motivazioni risiede la in-dubbia efficacia dei farmaci anti-GP IIB/IIIa anche in un contesto esclusivamente clinico come quello delle sindromi coronariche

zione è stata autorevolmente valida in un recente convegno della Società Europea di Cardiologia dal Dr. Wallentin di Uppsala (Svezia) in qualità di principale investigatore dello studio **FRISC-2**.

Questo trial, assieme al TACTICS, ha contribuito a chiarire definitivamente la superiorità di una strategia precocemente invasiva e interventistica nei pazienti con angina instabile o IMA non-Q rispetto a un atteggiamento più conservativo o angina-guidato.

Da tale studio è stato, quindi, tratto, sull'esempio del TIMI, un sistema, definito FRISC Risk Score, che qui riportiamo e che ha dimostrato piena validità correlandosi perfettamente con end-points clinici come morte/infarto e con dati angiografici come l'estensione della patologia coronarica (figura 3). Nello schema del FRISC Risk Score (su una totalità di 7 punti, in analogia al TIMI) la presenza di diabete rappresenta una voce indipendente e ha validità di un punto. Altri parametri sono identici fra i due sistemi (età, presenza ed entità del sottoslivellamento ST all'ECG, positività di enzimi miocardio-specifici come la Troponina), mentre il FRISC introduce un ulteriore elemento di novità rappresentato dalla elevazione di alcuni indici quali la proteina C reattiva e l'Interleuchina-6 in omaggio alla teoria della genesi flogistica delle sindromi coronariche acute.

Sempre a firma di Marco Roffi e coll. è apparsa, recentissimamente su Circulation, l'analisi del sottogruppo di pazienti diabetici tratta dal follow-up ad 1 anno dello studio **TARGET** (cfr. CardioLink anno VI, n. 2).

Innanzitutto va chiarito come il TARGET sia il trial con farmaci anti-GP IIB/IIIa più grande per numerosità del campione, effettuato in pazienti diabetici sottoposti ad angioplastica. Ciò accresce lo spessore e la valenza dei dati ottenuti anche in ragione del fatto che l'analisi del sottogruppo di pazienti diabetici era stata preventivamente specificata e dichiarata. La definizione a priori del sottogruppo diabetico ha fatto sì che durante l'arruolamento si sia proceduto ad una attenta distribuzione dei pazienti nei due gruppi di trattamento con Tirofiban o con Abciximab, cosa che ha condotto ad una perfetta sovrapponibilità dei sottogruppi sia per caratteri-

stiche basali che procedurali. I risultati hanno mostrato come i pazienti diabetici randomizzati a Tirofiban o ad Abciximab presentino simili outcomes; infatti, è riportata un'incidenza di end-point combinato (morte, infarto o necessità di rivascolarizzazione) a 30 giorni pari rispettivamente a 6,2% (Tirofiban) e 5,4% (Abciximab), differenza statisticamente non significativa (p=0,540).

Tale sostanziale equivalenza viene mantenuta anche negli end-points secondari, sia nello stesso end-point combinato valutato a 6 mesi con incidenza pari al 15,7% nel gruppo Tirofiban e pari al 16,9%

re per la vitronectina, molecola espressa sulla superficie di diverse linee cellulari (monociti, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce) che presidono al meccanismo della restenosi stessa.

Il Tirofiban, invece, si lega esclusivamente al recettore glicoproteico IIB/IIIa e non ha mai dimostrato effetti "pleiotropici" sulla restenosi post-angioplastica. I dati dei pazienti diabetici arruolati a Tirofiban nel TARGET mostrano una riduzione (seppur non significativa) della necessità di rivascolarizzazione a 6 mesi rispetto a quelli randomizzati ad Abciximab (9,5% vs. 11,1%, p=0,366) suggerendo

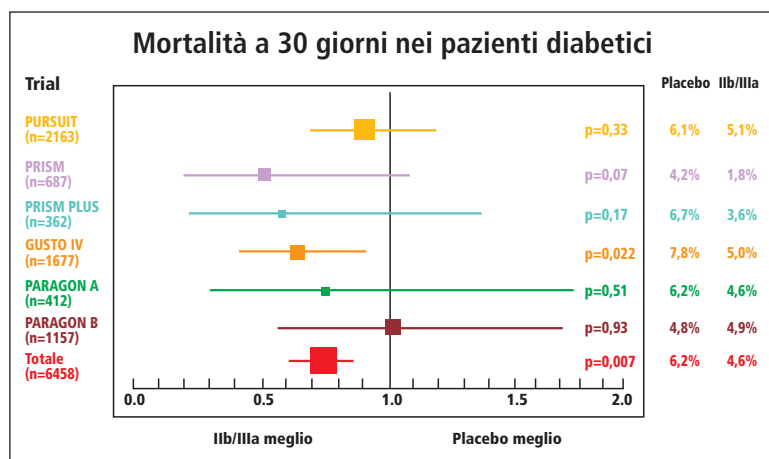


Figura 1.

denze che mostrano un effetto estremamente vantaggioso degli antagonisti recettoriali della glicoproteina IIB/IIIa, nella sottopopolazione diabetica, su end-points particolarmente significativi quali la mortalità. A tal proposito Marco Roffi e coll. hanno pubblicato su Circulation una completa meta-analisi dei 6 principali trials randomizzati in cui è stato utilizzato un anti-GP IIB/IIIa in un contesto esclusivamente clinico come quello del trattamento delle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST. Con tutti i limiti metodologici caratteristici delle meta-analisi, dallo studio è comunque emerso un dato forte e incontrovertibile in termini di significativa riduzione della mortalità a 30 giorni (figura 1).

La mortalità si riduce, infatti, nel sottogruppo di pazienti diabetici, del 26%, dato statisticamente significativo (p=0,007), beneficio che si traduce in una vita salvata ogni 63 pazienti trattati. Sorprendentemente la riduzione percentuale di mortalità è numericamente identica (26%) sia per i pazienti insulino-dipendenti, che per quelli in cui il controllo glicemico si ottiene con ipoglicemizzanti orali o semplicemente con il trattamento dietetico. Tali dati, già molto positivi, divengono ancor più significativi se viene preso in considerazione il sottogruppo di pazienti diabetici che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione percutanea durante l'ospedalizzazione iniziale. La mortalità a 30 giorni rispetto ai pazienti non diabetici si riduce di ben il 70%, con un p di 0,002 e con una vita salvata ogni 36 pazienti trattati (figura 2). In discussione gli Autori hanno fornito alcune possibili spiegazioni a tale effetto particolarmente favorevole. Le piastrine di pazienti diabetici presentano aumentata aggregabilità, probabilmente a causa dei prodotti di ossidazione del glucosio, sono generalmente di dimensioni maggiori, espongono una maggior quantità di recettori glicoproteici IIB/IIIa e i pazienti diabetici presentano una aumentata popolazione di piastrine attivate circolanti.

acute e non solo nell'ambito del laboratorio di emodinamica dove la necessità e l'efficacia di una antiaggregazione "spinta" emerge in modo più immediato.

Questi risultati hanno parzialmente messo in discussione quel sistema estremamente semplice e di facile applicazione che è il TIMI Risk Score. Lo schema è universalmente accettato e adottato per ottenere una veloce stratificazione di rischio in un paziente che si presenta con sindrome coronarica acuta. Il successo di tale indice è dovuto alla dimostrazione di una correlazione lineare tra punteggio di rischio TIMI e eventi cardiaci maggiori come morte, infarto o necessità di rivascolarizzazione urgente ad appena 14 giorni dal ricovero. Ciò è stato brillantemente esposto da Antman e coll. in uno studio apparso su JAMA fin dal 2000.

La successiva dimostrazione, ad opera di Roffi, della notevole importanza del diabete come fattore prognostico estremamente negativo ha fatto sì che nella comunità cardiologica sia ormai chiaro come il diabete "pesi", in termini di stratificazione del rischio, in misura nettamente maggiore rispetto al terzo di punto che gli viene riconosciuto dal sistema del TIMI Risk Score per il quale sono necessari almeno 3 fattori di rischio cardiovascolare per ottenere un punto. Nel "mondo reale" della pratica clinica quotidiana al diabete viene riconosciuta la piena titolarità di un punto e tale afferma-

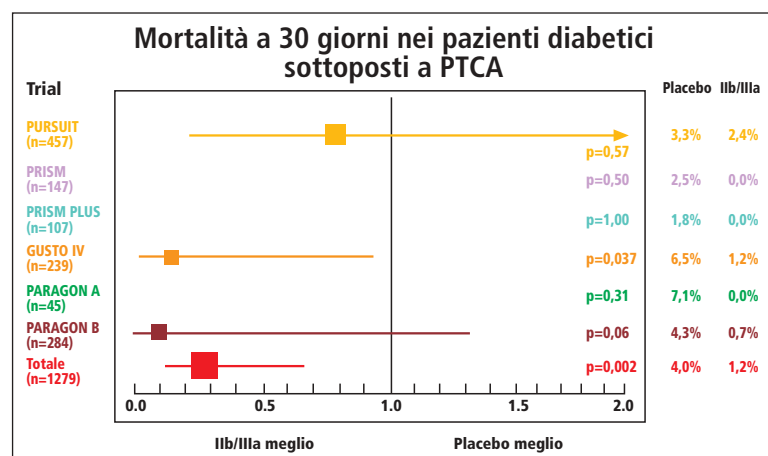


Figura 2.

FRISC-score ed effetto sulla strategia invasiva

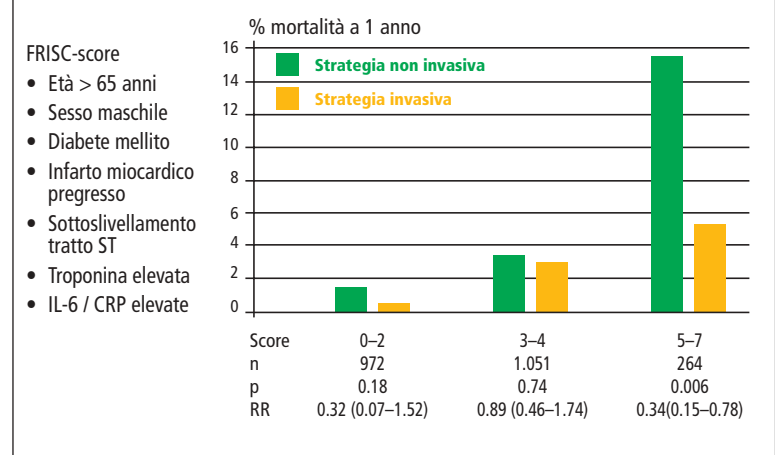


Figura 3.

nel gruppo Abciximab (p=0,610), sia nella mortalità ad un anno avvenuta nel 2,1% dei pazienti diabetici trattati con Tirofiban e nel 2,9% di quelli arruolati ad Abciximab (p=0,436).

Come espresso dai valori di p, l'inversione di tendenza a favore di Tirofiban nei risultati a 6 mesi e la riduzione di mortalità nei risultati ad un anno non raggiungono significatività statistica.

Queste recenti acquisizioni hanno comunque una grandissima valenza in quanto apportano nuove evidenze sui benefici sostanziali riservati a pazienti diabetici sottoposti ad angioplastica se trattati con farmaci anti-GP IIB/IIIa. Sempre al gruppo di Marco Roffi, come prima esposto, dovevamo già l'acquisizione dell'efficacia del Tirofiban, quando utilizzato in un contesto elusivamente clinico come le sindromi coronariche acute. Inoltre, che l'Abciximab, paragonato a placebo, avesse un effetto particolarmente favorevole in laboratorio di emodinamica su pazienti diabetici era già noto da precedenti studi (ad. es, il sottostudio diabetico dell'EPISTENT, pubblicato su Circulation nel 1999).

Al mosaico mancava la conferma (o la smentita) della efficacia delle piccole molecole (nella fattispecie il Tirofiban) nei pazienti diabetici sottoposti a procedura di interventistica emodinamica. La precedente osservazione dell'effetto di riduzione della restenosi ottenuta con Abciximab era stata attribuita a proprietà non anti-GP IIB/IIIa del farmaco e, più in particolare, all'inibizione del recetto-

re per la vitronectina, molecola espressa sulla superficie di diverse linee cellulari (monociti, cellule endoteliali e cellule muscolari lisce) che presidono al meccanismo della restenosi stessa.

Anche la mortalità ad un anno presenta una lieve tendenza (non significativa) a favore del Tirofiban rispetto all'Abciximab (2,1%vs 2,9%), mostrando come gli effetti benefici dei farmaci anti-GP IIB/IIIa sulla mortalità a lungo termine non possano essere correlati a effetti specifici dell'Abciximab e non propri delle piccole molecole.

È necessario chiarire che, pur essendo stata prespecificata nel disegno del TARGET l'intenzione di condurre un'analisi nel sottogruppo di pazienti diabetici e pur rappresentando questo trial la coorte di pazienti diabetici più numerosa sottoposta ad angioplastica, lo studio è comunque soggetto ai limiti delle analisi per sottogruppi in quanto il campione non ha potenza statistica sufficiente per far emergere differenze significative fra il trattamento con Tirofiban o con Abciximab solo nei pazienti diabetici.

Tuttavia, da quanto sopra esposto appare altamente improbabile poter evidenziare, nella popolazione diabetica, differenze significative tra i due farmaci in studio e, inoltre, risulta chiaro come le proprietà non anti-GP IIB/IIIa del frammento anticorpale Abciximab non si traducano in benefici sostanziali a lungo termine rispetto alla piccola molecola Tirofiban.

VIAGRA®

sildenafil citrato

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. VIAGRA 25 mg compresse film-rivestite. VIAGRA 50 mg compresse film-rivestite. VIAGRA 100 mg compresse film-rivestite.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA. VIAGRA 25 mg: ogni compressa contiene 25 mg di sildenafil sotto forma di citrato. VIAGRA 50 mg: ogni compressa contiene 50 mg di sildenafil sotto forma di citrato. VIAGRA 100 mg: ogni compressa contiene 100 mg di sildenafil sotto forma di citrato. Per gli eccipienti, vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compresse film-rivestite. Le compresse da 25 mg sono film-rivestite e di colore blu, hanno forma di diamante arrotondato e sono marcate "PFIZER" da un lato e "VGR 25" dall'altro. Le compresse da 50 mg sono film-rivestite e di colore blu, hanno forma di diamante arrotondato e sono marcate "PFIZER" da un lato e "VGR 50" dall'altro. Le compresse da 100 mg sono film-rivestite e di colore blu, hanno forma di diamante arrotondato e sono marcate "PFIZER" da un lato e "VGR 100" dall'altro. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche.** Trattamento della disfunzione erettile, ovvero dell'incapacità a raggiungere o a mantenere un'erezione idonea per una attività sessuale soddisfacente. È necessaria la stimolazione sessuale affinché VIAGRA possa essere efficace. Non è indicato l'uso di VIAGRA nelle donne. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Uso orale. Uso negli adulti. La dose raccomandata è 50 mg al bisogno, da assumere circa un'ora prima dell'attività sessuale. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 100 mg oppure ridotta a 25 mg. La dose massima raccomandata è di 100 mg. Il prodotto non deve essere somministrato più di una volta al giorno. Se VIAGRA viene assunto insieme ai pasti, l'insorgenza dell'azione può essere ritardata rispetto all'assunzione a digiuno (vedi Sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche - Assorbimento). Uso negli anziani. Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti anziani (vedi Sezione 5.2 Proprietà farmacocinetiche), si deve utilizzare una dose iniziale da 25 mg. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50 mg e 100 mg. **Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità renale.** Le raccomandazioni posologiche descritte nel paragrafo "Uso negli adulti" valgono anche per i pazienti con compromissione renale lieve-moderata (clearance della creatinina = 30-80 ml/min). Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min), si deve prendere in considerazione una dose da 25 mg. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50 mg e 100 mg. **Uso nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica.** Poiché la clearance del sildenafil è ridotta nei pazienti con compromissione epatica (es. cirrosi), si deve prendere in considerazione una dose da 25 mg. In base all'efficacia ed alla tollerabilità, la dose può essere aumentata a 50 mg e 100 mg. **Uso nei pazienti pediatrici.** VIAGRA non è indicato nei soggetti di età inferiore a 18 anni. **Uso in pazienti in trattamento con altri medicinali.** Con l'eccezione del ritonavir, per il quale la co-somministrazione con sildenafil è sconsigliata (vedi paragrafo 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni di impiego) una dose iniziale di 25 mg deve essere considerata in pazienti che ricevono un trattamento concomitante con inibitori del CYP3A4 (vedi paragrafo 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). **4.3 Controindicazioni.** In accordo con gli effetti accertati sulla via ossido di azoto/guanoosin monofosfato ciclico (cGMP) (vedi Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche), è stato osservato che il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i donatori di ossido di azoto (come il nitrito di amile) o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata. I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, non devono essere utilizzati nei soggetti per i quali l'attività sessuale è sconsigliata (es. pazienti con gravi disturbi cardiovascolari, come angina instabile o grave insufficienza cardiaca). La sicurezza d'uso del sildenafil non è stata studiata nei seguenti sottogruppi di pazienti e pertanto l'uso del prodotto è controindicato in questi pazienti fino a quando non saranno disponibili ulteriori informazioni: grave compromissione epatica, ipertensione (pressione sanguigna < 90/50 mmHg), storia recente di ictus o infarto del miocardio e disturbi ereditari degenerativi accertati della retina, come retinite pigmentosa (una minoranza di questi pazienti presenta disturbi genetici delle fosfodiesterasi retiniche). Ipsensibilità al principio attivo o ad un qualsiasi degli eccipienti. **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego.** Prima di prendere in considerazione il trattamento farmacologico, dovranno essere effettuati un'anamnesi ed un esame obiettivo al fine di diagnosticare la disfunzione erettile e determinare le cause che possono essere alla base della patologia. Poiché esiste una percentuale di rischio cardiaco associato all'attività sessuale, prima di avviare qualsiasi trattamento per la disfunzione erettile, i medici dovranno esaminare le condizioni cardiovascolari dei pazienti. Il sildenafil possiede proprietà vasodilatatorie che determinano riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna (vedi Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). Prima di prescrivere il sildenafil i medici dovranno considerare attentamente se questi effetti vasodilatatori possono avere conseguenze negative nei pazienti che presentano determinate condizioni di base, soprattutto in associazione all'attività sessuale. I pazienti maggiormente sensibili agli effetti vasodilatatori includono i pazienti con ostruzione della gittata sistolica (p. es. stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva) o quelli affetti da atrofia multisistemica, una sindrome rara che si manifesta sotto forma di grave compromissione del controllo autonomo della pressione. VIAGRA potenzia l'effetto ipotensivo dei nitrati (vedi Sezione 4.3 Controindicazioni). Durante la fase di commercializzazione del prodotto, in associazione temporale all'uso di VIAGRA, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, angina pectoris intermedia, morte cardiaca improvvisa, aritmie ventricolari, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione ed ipotensione. La maggior parte di questi pazienti, ma non tutti, presentava preesistenti fattori di rischio cardiovascolare. È stato segnalato che molti eventi si sono verificati durante o subito dopo il rapporto sessuale e alcuni subito dopo l'assunzione di VIAGRA in assenza di attività sessuale. Non è possibile determinare se questi eventi siano direttamente correlati a questi o ad altri fattori. I prodotti indicati per il trattamento della disfunzione erettile, incluso il sildenafil, devono essere impiegati con cautela nei pazienti con deformazioni anatomiche del pene (es. angolazione, fibrosi cavernosa o malattia di Peyronie) o nei pazienti che presentano patologie che possano predisporre al priapismo (es. anemia falciforme, mieloma multiplo o leucemia). La sicurezza e l'efficacia della combinazione del sildenafil con altri trattamenti per la disfunzione erettile non sono state studiate. Pertanto, l'uso di queste combinazioni è sconsigliato. La somministrazione concomitante di sildenafil e ritonavir è sconsigliata (vedi Sezione 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione). Gli studi con piastriane umane indicano che il sildenafil potenzia l'effetto antiaggregante del nitroprussiato di sodio *in vitro*. Non sono disponibili informazioni relative alla sicurezza della somministrazione di sildenafil nei pazienti con disturbi emorragici o con ulcera peptica attiva. Pertanto, il sildenafil deve essere somministrato a questi pazienti solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio-beneficio. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione.** EFFETTI DI ALTRI MEDICINALI SUL SILDENAFIL. **Studi *in vitro*:** Il sildenafil è metabolizzato principalmente dagli isoenzimi 3A4 (via principale) e 2C9 (via secondaria) del citocromo P450 (CYP). Pertanto, gli inibitori di questi isoenzimi possono ridurre la clearance del sildenafil. **Studi *in vivo*:** L'analisi farmacocinetica eseguita negli studi clinici indica una riduzione della clearance del sildenafil quando somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 (es. ketoconazolo, eritromicina, cimetidina). Sebbene in questi pazienti non sia stato rilevato un aumento di incidenza degli eventi avversi, quando il sildenafil viene somministrato insieme agli inibitori del CYP3A4 si deve prendere in considerazione una dose iniziale da 25 mg. Quando il ritonavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore altamente specifico del citocromo P450, è stato somministrato insieme al sildenafil (100 mg in dose singola), allo stato stazionario (500 mg b.i.d.) è stato rilevato un incremento del 300% (pari a 4 volte) della C_{max} del sildenafil ed un incremento del 1000% (pari a 11 volte) della AUC plasmatica del sildenafil. A distanza di 24 ore, i livelli plasmatici del sildenafil erano ancora circa 200 ng/ml, rispetto ai circa 5 ng/ml rilevati quando il sildenafil è stato somministrato da solo. Questo dato è in accordo con gli effetti marcati che il ritonavir esplica su una vasta gamma di substrati del citocromo P450. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del ritonavir. Sulla base di questi risultati di farmacocinetica, la co-somministrazione di sildenafil e ritonavir non è raccomandata (vedi Sezione 4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego), ed in ogni caso la dose massima di sildenafil non deve superare i 25 mg nell'arco di 48 ore. Quando il saquinavir, un inibitore delle proteasi dell'HIV ed inibitore del CYP3A4, è stato somministrato insieme al sildenafil (100 mg in dose singola), allo stato stazionario (1200 mg i.t.d.) è stato rilevato un incremento del 140% della C_{max} del sildenafil ed un incremento del 210% della AUC del sildenafil. Il sildenafil non ha alterato la farmacocinetica del saquinavir (vedi Sezione 4.2 Posologia e modo di somministrazione). È prevedibile che gli inibitori più potenti del CYP3A4, come il ketoconazolo e l'itraconazolo, possano avere degli effetti maggiori. Quando una singola dose di sildenafil da 100 mg è stata somministra-

ta insieme all'eritromicina, inibitore specifico del CYP3A4, allo stato stazionario (500 mg b.i.d. per 5 giorni) è stato rilevato un incremento del 182% dell'esposizione sistemica al sildenafil (AUC). Nei volontari sani maschi non è stato riscontrato alcun effetto dell'azitromicina (500 mg/die per 3 giorni) su AUC, C_{max} , t_{max} , costante di eliminazione o emivita del sildenafil o del suo principale metabolita in circolo. La somministrazione concomitante di cimetidina (800 mg), inibitore del citocromo P450 ed inibitore non specifico del CYP3A4, e sildenafil (50 mg) in volontari sani, ha causato un aumento del 56% delle concentrazioni plasmatiche del sildenafil. Il succo di pompelmo è un debole inibitore del CYP3A4 del metabolismo della parete intestinale e pertanto può comportare modesti incrementi dei livelli plasmatici del sildenafil. La somministrazione di dosi singole di antiacido (idrossido di magnesio/idrossido di alluminio) non ha modificato la biodisponibilità del sildenafil. Sebbene non siano stati condotti specifici studi di interazione con tutti i prodotti medicinali, l'analisi farmacocinetica eseguita sulla popolazione non ha evidenziato effetti sulla farmacocinetica del sildenafil in seguito alla somministrazione concomitante con gli inibitori del CYP2C9 (es. tolbutamide, warfarin, fenitoina), gli inibitori del CYP2D6 (es. inibitori selettivi del reuptake della serotonina, antidepressivi triciclici), i diuretici tiazidici e simili, i diuretici dell'ansa e i diuretici risparmiatori di potassio, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, gli antagonisti dei recettori beta-adrenergici o gli induttori del metabolismo del CYP450 (es. rifampicina e barbiturici). EFFETTI DEL SILDENAFIL SU ALTRI MEDICINALI. **Studi *in vitro*:** Il sildenafil è un debole inibitore degli isoenzimi del citocromo P450: 1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 e 3A4 ($IC_{50} > 150$ micromM). Poiché alle dosi raccomandate si raggiungono concentrazioni plasmatiche di picco di circa 1 micromM, è improbabile che VIAGRA possa alterare la clearance dei substrati di questi isoenzimi. Non ci sono dati sulle interazioni tra il sildenafil e gli inibitori non specifici delle fosfodiesterasi, come teofillina o dipiridamolo. **Studi *in vivo*:** Non sono state osservate interazioni significative quando il sildenafil (50 mg) è stato somministrato insieme alla tolbutamide (250 mg) o al warfarin (40 mg), entrambi metabolizzati dal CYP2C9. Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato l'incremento del tempo di emorragia causato dall'acido acetilsalicilico (150 mg). Il sildenafil (50 mg) non ha potenziato gli effetti ipotensivi dell'alcool in volontari sani con livelli ematici massimi di alcool corrispondenti in media a 80 mg/dl. L'analisi dei dati relativi alle seguenti classi di farmaci antipertensivi non ha evidenziato alcuna differenza nel profilo di tollerabilità tra i pazienti che hanno assunto il sildenafil e quelli trattati con placebo: diuretici, beta-bloccanti, ACE-inibitori, antagonisti dell'angiotensina II, antipertensivi (vasodilatatori e ad azione centrale), bloccanti neuroadrenergici, calcio-antagonisti e bloccanti degli alfa-adrenocettori. Nel corso di uno studio specifico di interazione, in cui il sildenafil (100 mg) è stato somministrato insieme all'amlopidina in pazienti ipertesi, la riduzione aggluntiva sulla pressione sistolica in posizione supina è stata di 8 mmHg. La corrispondente riduzione aggluntiva sulla pressione diastolica in posizione supina è stata di 7 mmHg. Queste riduzioni pressorie aggluntive sono state sovrapponibili a quelle riscontrate quando il sildenafil è stato somministrato in monoterapia nei volontari sani (vedi Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche). Il sildenafil (100 mg) non ha alterato la farmacocinetica allo stato stazionario degli inibitori delle proteasi dell'HIV, il saquinavir e il ritonavir, che sono entrambi substrati del CYP3A4. In accordo con gli effetti accertati sulla via ossido di azoto/cGMP (vedi Sezione 5.1 Proprietà farmacodinamiche), è stato osservato che il sildenafil potenzia gli effetti ipotensivi dei nitrati e pertanto la co-somministrazione con i donatori di ossido di azoto o con i nitrati in qualsiasi forma è controindicata (vedi Sezione 4.3 Controindicazioni). **4.6 Gravidanza ed allattamento.** Non è indicato l'uso di VIAGRA nelle donne. Negli studi sulla riproduzione condotti sui ratti e conigli in seguito alla somministrazione orale di sildenafil non sono stati riscontrati eventi avversi rilevanti. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine.** Poiché nel corso degli studi clinici con sildenafil sono stati segnalati episodi di capogiro e disturbi della vista, prima di guidare e di usare macchinari i pazienti devono essere consapevoli di come reagiscono al VIAGRA. **4.8 Effetti indesiderati.** Le seguenti reazioni avverse (incidenza > 1%) sono state segnalate negli studi clinici in pazienti trattati al regime posologico raccomandato: DISTURBI CARDIOVASCOLARI: cefalea (12,8%), vampate di calore (10,4%), capogiro (1,2%). DISTURBI DELLA DIGESTIONE: dispepsia (4,6%). DISTURBI DELLA RESPIRAZIONE: congestione nasale (1,1%). ORGANI DI SENSO: disturbi della vista (1,9%); lievi e transitori e principalmente una maggiore intensità dei colori alla vista, ma anche una maggiore brillantezza della luce o un offuscamento della vista). Negli studi clinici con dosi fisse, la dispepsia (12%) e i disturbi della vista (11%) si sono verificati con una maggiore frequenza alla dose di 100 mg piuttosto che con dosaggi più bassi. Inoltre, ci sono state segnalazioni di dolori muscolari quando il sildenafil è stato somministrato con una frequenza maggiore di quella raccomandata. Le reazioni avverse sono state generalmente di entità lieve-moderata e l'incidenza e la gravità è aumentata con la dose. Nel corso della sorveglianza post-marketing sono stati riportati i seguenti eventi avversi: SISTEMICI: reazioni di ipersensibilità (incluso rash cutaneo). CARDIOVASCOLARI: durante la fase di commercializzazione del prodotto, in associazione temporale all'uso di VIAGRA, sono stati segnalati gravi eventi cardiovascolari, inclusi infarto del miocardio, angina pectoris intermedia, morte cardiaca improvvisa, aritmie ventricolari, emorragia cerebrovascolare, attacco ischemico transitorio, ipertensione, ipotensione, sincope, tachicardia e palpitazioni. In seguito all'uso di sildenafil in associazione agli alfa-bloccanti sono state riportate rare segnalazioni spontanee di episodi di ipotensione. GASTROINTESTINALI: vomito. UROGENITALI: erezioni prolungate e/o priapismo. ORGANI DI SENSO: disturbi della vista: dolore oculare e arrossamento/infiammazione oculare. **4.9 Sovradosaggio.** Negli studi condotti sui volontari con dosi singole fino a 800 mg, le reazioni avverse sono state simili a quelle osservate con dosi più basse, ma la percentuale di incidenza e la gravità degli eventi è aumentata. La somministrazione di dosi da 200 mg non ha determinato un aumento di efficacia, ma l'incidenza delle reazioni avverse (mal di testa, vampate di calore, capogiro, dispepsia, congestione nasale, disturbi della vista) è aumentata. In caso di sovradosaggio dovranno essere adottate le necessarie misure standard di supporto. L'emodialisi non accelera la clearance renale perché il sildenafil è altamente legato alle proteine plasmatiche e non viene eliminato nelle urine. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1 Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: Farmaci impiegati per la disfunzione erettile. Codice ATC G04B E03. Il sildenafil rappresenta una terapia orale per la disfunzione erettile. In condizioni normali, ovvero in presenza di una stimolazione sessuale, il sildenafil ripristina una funzione erettile compromessa mediante un aumento del flusso sanguigno al pene. Il meccanismo fisiologico responsabile dell'erezione del pene implica il rilascio di ossido di azoto (NO) nel corpo cavernoso durante la stimolazione sessuale. L'ossido di azoto a sua volta attiva l'enzima guanil-ciclasa che provoca un aumento dei livelli di guanosin monofosfato ciclico (cGMP), producendo il rilassamento della muscolatura liscia nel corpo cavernoso e consentendo quindi l'afflusso di sangue. Il sildenafil è un potente inibitore selettivo della fosfodiesterasi di tipo 5 cGMP-specifica (PDE5) nel corpo cavernoso, dove la PDE5 è responsabile della degradazione di cGMP. Il sildenafil agisce perifericamente sulle erezioni. Il sildenafil non ha un effetto rilassante diretto sul corpo cavernoso isolato dall'uomo, ma aumenta in modo efficace l'effetto rilassante dell'ossido di azoto (NO) su questo tessuto. Quando la via NO/cGMP viene attivata, come avviene con la stimolazione sessuale, l'inibizione della PDE5 da parte del sildenafil provoca un aumento dei livelli di cGMP nel corpo cavernoso. Pertanto è necessaria la stimolazione sessuale affinché il sildenafil possa produrre i suoi benefici effetti farmacologici previsti. Gli studi *in vitro* hanno dimostrato che il sildenafil ha una selettività per la PDE5, la quale è coinvolta nel processo di erezione. Il suo effetto è superiore per la PDE5 rispetto alle altre fosfodiesterasi. Ha una selettività 10 volte superiore per la PDE6, coinvolta nella fototrasduzione della retina. Alle massime dosi raccomandate, ha una selettività 80 volte superiore per la PDE1 e oltre 700 volte per la PDE2, 3, 4, 7, 8, 9, 10 e 11. In particolare, la selettività del sildenafil per la PDE5 è 4000 volte superiore a quella per la PDE3, l'isoenzima della fosfodiesterasi cAMP specifico coinvolto nel controllo della contrattilità cardiaca. Sono stati condotti due studi clinici per valutare appositamente l'intervallo di tempo successivo all'assunzione del farmaco entro il quale il sildenafil può produrre un'erezione in risposta allo stimolo sessuale. In uno studio condotto con pleiometria peniena (RigiScan) in pazienti a stomaco vuoto, il tempo medio di insorgenza nei soggetti in trattamento con sildenafil che hanno avuto erezioni con una rigidità del 60% (sufficiente per un rapporto sessuale) è stato di 25 minuti (range 12-37 minuti). In un altro studio con RigiScan, ancora a distanza di 4-5 ore dalla somministrazione il sildenafil ha prodotto un'erezione in risposta allo stimolo sessuale. Il sildenafil causa riduzioni lievi e transitorie della pressione sanguigna che, nella maggior parte dei casi, non si traducono in effetti clinici. La media delle massime riduzioni sulla pressione sistolica in posizione supina dopo somministrazione orale di 100 mg di sildenafil è stata di 8.4 mmHg. La corrispondente variazione della pressione diastolica in posizione supina

è stata di 5.5 mmHg. Queste riduzioni pressorie rientrano negli effetti vasodilatatori del sildenafil, probabilmente dovuti ai maggiori livelli di cGMP nella muscolatura vascolare liscia. La somministrazione di dosi singole orali di sildenafil fino a 100 mg in volontari sani non ha prodotto effetti clinicamente rilevanti sull'EKG. In alcuni soggetti, con l'ausilio del test di Farnsworth-Munsell 100 HUE, a distanza di un'ora dalla somministrazione di una dose da 100 mg sono state rilevate alterazioni lievi e transitorie della percezione cromatica (blu/verde), senza effetti evidenti a distanza di 2 ore dalla somministrazione. Si suppone che il meccanismo alla base di questa alterazione nella percezione dei colori sia correlato alla inibizione della PDE6, la quale è coinvolta nella fototrasduzione a cascata nella retina. Il sildenafil non altera l'acutezza visiva o il senso cromatico. In uno studio controllato verso placebo condotto su un esiguo numero di pazienti (n=9) con degenerazione maculare documentata in fase iniziale correlata all'età, l'impiego del sildenafil (singola dose da 100 mg) non ha evidenziato alterazioni clinicamente significative ai test della vista (acutezza visiva, reticolo di Amster, capacità di percepire i colori con simulazione delle luci del semaforo, perimetria di Humphrey e fotostress). Non è stato osservato alcun effetto sulla motilità o sulla morfologia dello sperma in seguito alla somministrazione di singole dosi orali di sildenafil da 100 mg in volontari sani. **ULTERIORI INFORMAZIONI SUGLI STUDI CLINICI.** Negli studi clinici il sildenafil è stato somministrato ad oltre 3000 pazienti di età compresa tra 19 e 87 anni. I seguenti gruppi di pazienti sono stati inclusi: anziani (21%), pazienti con ipertensione (24%), diabete mellito (16%), cardiopatia ischemica e altre malattie cardiovascolari (14%), iperlipidemia (14%), lesioni del midollo spinale (6%), depressione (5%), resezione transuretrale della prostata (5%), prostatectomia radicale (4%). I seguenti gruppi di pazienti non sono stati significativamente rappresentati oppure sono stati esclusi dagli studi clinici: pazienti sottoposti a chirurgia pelvica, pazienti sottoposti a radioterapia, pazienti con grave compromissione renale o epatica e pazienti con specifiche condizioni cardiovascolari (vedi Sezione 4.3 Controindicazioni). Negli studi clinici con dosi fisse, la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento è stata del 62% (25 mg), 74% (50 mg) e 82% (100 mg), rispetto al 25% riportato con il placebo. Negli studi clinici controllati, la percentuale di interruzione dovuta al sildenafil è stata bassa e simile a quella riportata con il placebo. In tutti gli studi clinici la percentuale dei pazienti che ha riportato un miglioramento durante il trattamento con il sildenafil è stata la seguente: disfunzione erettile psicogena (84%), disfunzione erettile mista (77%), disfunzione erettile organica (68%), anziani (67%), diabete mellito (59%), cardiopatia ischemica (69%), ipertensione (68%), TURP (61%), prostatectomia radicale (43%), lesioni del midollo spinale (83%), depressione (75%). La sicurezza e l'efficacia del sildenafil si è mantenuta negli studi a lungo termine. **5.2 Proprietà farmacocinetiche. ASSORBIMENTO.** Il sildenafil viene assorbito rapidamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte entro 30-120 minuti (media 60 minuti) dalla somministrazione orale a digiuno. La biodisponibilità media assoluta dopo somministrazione orale è del 41% (range 25-63%). Dopo somministrazione orale di sildenafil, quando il farmaco viene impiegato al range posologico raccomandato (25-100 mg), la AUC e la C_{max} aumentano in proporzione alla dose. Quando il sildenafil viene assunto insieme ai pasti, la velocità di assorbimento si riduce con un ritardo medio nel t_{max} di 60 minuti ed una riduzione media della C_{max} del 29%. **DISTRIBUZIONE.** Il volume medio di distribuzione del sildenafil allo stato stazionario (V_d), ovvero la distribuzione nei tessuti, è pari a 105 l. In seguito all'impiego di una singola dose orale da 100 mg, la concentrazione plasmatica massima media di sildenafil è di circa 440 ng/ml (CV 40%). Poiché il sildenafil (ed il suo principale metabolita in circolo N-desmetil) è legato alle proteine plasmatiche per il 96%, questo determina una concentrazione plasmatica massima media del sildenafil libero pari a 18 ng/ml (38 nM). Il legame proteico è indipendente dalle concentrazioni totali del farmaco. Nei volontari sani che hanno ricevuto sildenafil (dose singola da 100 mg), nell'equilíbrio ottenuto 90 minuti dopo la somministrazione sono state rilevate quantità inferiori allo 0,0002% (media 188 ng) della dose somministrata. **METABOLISMO.** Il sildenafil viene metabolizzato principalmente dagli isoenzimi microsomiali epatici CYP3A4 (via principale) e CYP2C9 (via secondaria). Il metabolita principale deriva dalla N-desmetilazione del sildenafil. Questo metabolita ha un profilo di selettività per la fosfodiesterasi simile a quello del sildenafil ed una potenza *in vitro* per la PDE5 pari a circa il 50% di quella del farmaco immoificato. Le concentrazioni plasmatiche di questo metabolita sono circa il 40% di quelle osservate per il sildenafil. Il metabolita N-desmetil viene ulteriormente metabolizzato, con un'emivita terminale di circa 4 ore. **ELIMINAZIONE.** La clearance corporea totale del sildenafil è di 41 l/h e l'emivita terminale è di 3-5 ore. Dopo somministrazione orale o endovenosa il sildenafil viene eliminato sotto forma di metaboliti, principalmente nelle feci (circa l'80% della dose orale somministrata) ed in misura minore nelle urine (circa il 13% della dose orale somministrata). **Farmacocinetica in gruppi particolari di pazienti. ANZIANI.** Nei volontari sani anziani (B 65 anni) è stata osservata una riduzione nella clearance del sildenafil, con concentrazioni plasmatiche del sildenafil e del metabolita attivo N-desmetil di circa il 90% superiori a quelle rilevate nei volontari sani più giovani (18-45 anni). A causa delle differenze età-correlate nel legame con le proteine plasmatiche, il corrispondente incremento nelle concentrazioni plasmatiche del sildenafil libero è stato di circa il 40%. **INSUFFICIENZA RENALE.** Nei volontari con compromissione renale di grado lieve-moderato (clearance della creatinina = 30-80 ml/min) non sono state rilevate alterazioni nella farmacocinetica del sildenafil dopo somministrazione di una singola dose orale da 50 mg. La AUC e la C_{max} medie del metabolita N-desmetil sono aumentate rispettivamente del 126% e del 73%, rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione renale. Tuttavia, a causa dell'elevata variabilità inter-soggetto, queste differenze non sono risultate statisticamente significative. Nei volontari con grave compromissione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con conseguenti incrementi medi della AUC (100%) e della C_{max} (88%) rispetto ai volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione renale. Inoltre, la AUC e la C_{max} del metabolita N-desmetil sono aumentate significativamente, rispettivamente del 79% e 200%. **INSUFFICIENZA EPATICA.** Nei volontari con cirrosi epatica lieve-moderata (Child-Pugh A e B) è stata osservata una riduzione della clearance del sildenafil, con un conseguente aumento della AUC (84%) e della C_{max} (47%), rispetto a volontari di età confrontabile che non presentavano compromissione epatica. La farmacocinetica del sildenafil nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica non è stata studiata. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** I dati preclinici non hanno evidenziato rischi per l'uomo, come dimostrato dagli studi di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, cancerogenicità e tossicità riproduttiva. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti.** Parte interna: cellulosa microcristallina, calcio idrogeno fosfato (anidro), sodio croscarmellosso, magnesio stearato. **Ricopertura:** ipromellosa, titanio biossido (E171), lattosio, triacetina, lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132). **6.2 Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità.** 5 anni. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare a temperature non superiori ai 30 °C. Conservare nella confezione originale per tenere al riparo dall'umidità. **6.5 Natura e contenuto della confezione.** Blister in Aclar/Alluminio in confezioni da 1, 4, 8 o 12 compresse. **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.**

Pfizer Limited - Sandwich, Kent, CT13 9NJ, Regno Unito

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI.

1 compressa 25 mg	EU/1/98/077/001	AIC n. 034076012/E
4 compresse 25 mg	EU/1/98/077/002	AIC n. 034076024/E
8 compresse 25 mg	EU/1/98/077/003	AIC n. 034076036/E
12 compresse 25 mg	EU/1/98/077/004	AIC n. 034076048/E
1 compressa 50 mg	EU/1/98/077/005	AIC n. 034076051/E
4 compresse 50 mg	EU/1/98/077/006	AIC n. 034076063/E
8 compresse 50 mg	EU/1/98/077/007	AIC n. 034076075/E
12 compresse 50 mg	EU/1/98/077/008	AIC n. 034076087/E
1 compressa 100 mg	EU/1/98/077/009	AIC n. 034076099/E
4 compresse 100 mg	EU/1/98/077/010	AIC n. 034076101/E
8 compresse 100 mg	EU/1/98/077/011	AIC n. 034076113/E
12 compresse 100 mg	EU/1/98/077/012	AIC n. 034076125/E

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.

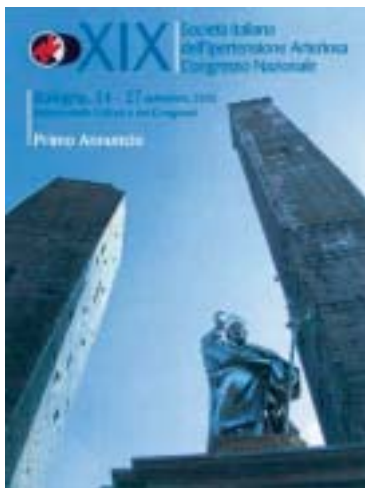
14 settembre 1998

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.

27 novembre 2001

MEDICINALE SOGGETTO A PRESCRIZIONE MEDICA NON RIPETIBILE.

XIX Congresso Nazionale della Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa



Torna a Bologna la Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa, che terrà il suo Congresso Nazionale nella città che la vide nascere e che festeggerà, dal 24 al 27 Settembre, il suo XIX appuntamento

scientifico annuale. "Risultati d'eccellenza" dice Ettore Ambrosioni, Presidente della SIIA, "dovremo raggiungere per continuare il cammino fin qui intrapreso. L'originalità della ricerca scientifica, le responsabilità ed i riconoscimenti internazionali, la creazione di scuole e l'istituzione di centri di alta qualificazione per l'ipertensione costituiscono la testimonianza dei risultati raggiunti e la principale ragione per continuare a lavorare. Il Congresso Nazionale 2002 offrirà ampio spazio ad aspetti di preminente interesse clinico con i quali il medico si confronta ogni giorno. Essi saranno oggetto di relazioni e dibattiti con esperti di altre Società Scientifiche e con i Medici di Medicina Generale". Non ci sono dubbi che il

comitato organizzatore, costituito da Gastone Leonetti, Bruno Trimarco e Alberto Ferrari, oltre che dal Presidente Ettore Ambrosioni, sarà in grado di allestire una manifestazione capace di coniugare innovazione, tradizione e scientificità nell'ambito della accogliente cornice bolognese. "L'ampliamento degli orizzonti programmatici del Congresso" conclude Ettore Ambrosioni, nel suo invito a Bologna, "comporterà modi nuovi di rapportarsi con il mondo della politica e dell'industria ed entrambi, per quanto di loro interesse e competenza, verranno coinvolti in temi e su progetti di attualità e di ampie prospettive". A Bologna dunque, e per maggiori informazioni: www.siiat.it



36° Convegno "Cardiologia 2002"

Silvio Klugmann ha preparato un menù di grande rilievo con gli argomenti critici ed i temi più caldi all'ordine del giorno. Il programma, denso di appuntamenti, inizia lunedì 23 Settembre alle ore 9.00, presso l'Hotel Executive di

Milano, con un simposio su "linee-guida in cardiologia: valore clinico e medico legale" e termina Venerdì 27 Settembre, al mattino, con il simposio "Valvulopatie 2002: un nuovo approccio per un vecchio problema". Il programma prevede in ogni giornata gli incontri con gli esperti su temi quali cardiopatia ischemica acuta, cardiocirur-

gia, aritmie e anche un mini corso su epidemiologia e statistica medica. Sono previsti anche simposi serali con posti limitati e cena inclusa. È stato chiesto l'accreditamento ECM. L'edizione 2001 ha ottenuto 28 crediti. Per maggiori informazioni DEPHA CONGRESS mailto: info@dephacongress.com

XXIII Congresso Nazionale GISE



Si terrà Verona dal 23 al 26 Ottobre 2002, presso il Centro Congressi Europa - Veronafiere, il Congresso della Società Italiana di Cardiologia Invasiva. Il Presidente Ciro Indolfi promette un aggiornamento completo sulle più recenti acquisizioni in tema di infarto ed angina. Da un punto di vista organizzativo, l'edizione 2002 vedrà la presenza di letture di esperti e con-

troversie che affiancheranno i simposi su restenosi, "eluting stents", aneurismi, interventistica pediatrica ed accreditamento dei laboratori di emodinamica. Uno sguardo al futuro sarà assicurato dall'approfondimento su rigenerazione di cellule cardiache, angiogenesi e trapianto di cellule nel miocardio. Per informazioni mailto: gise2002@oic.it

63° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia

Si terrà a Roma, dal 14 al 18 Dicembre 2002, nella tradizionale sede dell'Hotel Cavalieri Hilton, la 63ª edizione del congresso SIC. Paolo Rizzon, coordinatore delle attività ed il Presidente Massimo Chiariello hanno l'obiettivo di superare l'edizione 2001 attraverso nuove iniziative di carattere organizzativo e scientifico. L'appuntamento, ormai divenuto l'evento cardiologico per definizione della cardiologia italiana, insieme al congresso ANMCO, richia-

merà numerosissimi Opinion Leader anche provenienti dall'estero. Per il primo anno tutti gli abstracts dovranno pervenire in formato elettronico per consentire una miglior gestione delle numerose comunicazioni e poster. Per maggiori informazioni segreteria@sicardiologia.it sic2002@aisc.it oppure consultare il sito della Società Italiana di Cardiologia: www.sicardiologia.it

103° Congresso della Società Italiana di Medicina Interna

Si terrà a Milano, presso il Centro Congressi della Fiera, dal 19 al 22 Novembre, il classico appuntamento annuale di una delle Società Scientifiche più antiche d'Italia. Il Presidente Alberto Malliani, nel suo invito a tutti gli internisti, non nasconde l'integrazione di elementi della tradizione congressuale quali simposi e letture con eventi più moderni, destinati a lasciare traccia e ad arricchire l'interesse dei partecipanti. Relatori d'eccezione saranno: Richard Horton, editor della rivista Lancet, e Ron Davis del British Medical Journal. L'integrazione con la comunità scientifica europea sarà al centro dell'attenzione del congresso e l'alternarsi di momenti con l'esperto e spazi per le comunicazioni dei giovani specialisti contribuiranno a rendere il congresso il momento culminante delle attività di tutti i soci. Per informazioni mailto: simimail@tin.it o simi2002@aisc.it

Nuove Frontiere in Medicina Cardiovascolare



Copanello di Staletti (Catanzaro) 5-8 Ottobre 2002

Appuntamento di grande interesse scientifico messo a punto da Vito Rosano e Franco Perticone in collaborazione con alcuni tra i più importanti nomi della Cardiologia e della Medicina Interna Italiana. Obiettivo del congresso sarà quello di entrare nel dettaglio dei temi più importanti della medicina cardiovascolare lasciando ampio spazio ai contributi dei più importanti specialisti nazionali e concludendo attraverso la discussione e la presentazione di casi clinici. Il programma del congresso darà la possibilità ai partecipanti di calarsi in un percorso formativo in grado di stimolare l'acquisizione di informazioni di grande attualità integran-

dole con le conoscenze già acquisite. Il congresso ha ottenuto 12 crediti ECM. Durante le sessioni scientifiche sarà utilizzato il televoter per rendere interattive le sessioni di valutazione dei contenuti e dell'apprendimento. Per maggiori informazioni: Stargate incentive e congressi, Via Vigotti, 3 43100 - Parma, tel. 0521.941693; e-mail: stargate.incentive@tin.it; e-mail: cardiolink@virgilio.it

Giornate cardiologiche in Sardegna 2002



Continua il progetto culturale delle precedenti edizioni incentrate sull'approfondimento degli argomenti più importanti della cardiologia moderna e sulle aree di integrazione con altre specialità quali l'angiologia e la neurologia. Giuseppe Mercurio e tutto il comitato scientifico daranno vita, dal 10 al 12 Ottobre 2002, presso il Forte Village di S. Margherita di Pula, ad un congresso che non smentirà le aspettative dei partecipanti, incrementando l'ampio successo delle precedenti edizioni. Per maggiori informazioni mailto: cardiosardegna@tiscali.it e micom@micom.it

XIV incontro Regionale ANCE Toscana Attività Fisica e Patologie Cardiovascolari: dalla Prevenzione alla Riabilitazione



Si terrà a Coverciano, presso il Museo del Calcio del Centro Tecnico Federale, il 9-10 Novembre 2002, il XIV incontro regionale dell'Associazione Nazionale dei Cardiologi Extraospedalieri. Tutto il programma, coordinato da Simone Mininni, ruoterà intorno al tema dell'attività fisica vista sia come strumento di prevenzione

primaria che come mezzo di riabilitazione dopo un evento morboso cardiovascolare. I protagonisti saranno gli esperti invitati in qualità di relatori ma anche i soci ANCE che porteranno la propria esperienza personale di cardiologi del territorio. Informazioni maggiori potranno essere richieste a: micom@micom.it

CAPRI 1-3 maggio 2003 Cardiovascular Disease in Special Populations: Elderly, Diabetics & Women.

Per informazioni: cardiolink@virgilio.it stargate.incentive@tin.it Telefono 0521.941693





Il Telefono al Servizio della Vita.

I vostri pazienti monitorati in tempo reale ed al telefono, un supporto per la Vostra attività professionale. E' la Telemedicina, il nuovo strumento che consente di trasferire dati diagnostici direttamente dal domicilio del paziente, 24 ore al giorno e per tutto l'anno. Sorin LifeWatch fornisce servizi di Telemedicina in Cardiologia, Pneumologia* ed Ostetricia*. Chiamate il Servizio Clienti (02 210408.1) oppure visitate il sito www.sorinlifewatch.com

*Servizi di prossima attivazione

