

Quale farmaco per il 2000/1



Ecco le cifre statistiche delle malattie cardiovascolari
Dall'84 lieve riduzione del quoziente di mortalità
Stretto legame con le condizioni di vita e dell'ambiente

Ischemie del cuore

Ma attenzione alla pressione

ROMA. Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nel nostro paese, nonostante negli ultimi anni si sia verificata, dopo il 1984, una lieve riduzione del quoziente di mortalità per accidenti cerebrovascolari. La riduzione dei quozienti per cardiopatia ischemica non è, invece, molto attendibile. Il Consiglio sanitario nazionale ritiene, infatti, che tale andamento sembra confuso da possibili allentamenti diagnostici che hanno recentemente portato ad un aumento di voci specifiche, le quali non dovrebbero trovar posto tra le cause di morte (ipertensione,

arteriosclerosi, cardiopatie descritte in termini sintomatici). Nel 1984, comunque, la frequenza più elevata di morti attribuibili a patologie cardiovascolari si registrava sotto le voci: malattie ischemiche del cuore (138,3 per 100mila abitanti) e disturbi circolatori dell'encefalo (133,2 per 100mila abitanti). Le altre voci avevano queste frequenze (per 100mila abitanti): reumatismo articolare 4,7; ipertensione 29,5; malattie croniche dell'endocardio 2,1; degenerazioni del miocardio 77,5; altre malattie del sistema circolatorio 11,7.

Al di là della mortalità, vediamo che secondo l'indagine campionaria Istat 1985-87 al secondo posto tra le malattie cronico-degenerative c'è l'ipertensione arteriosa (61,6 casi per mille abitanti), mentre le malattie del cuore in generale si attestano su 39,6 casi per mille abitanti (di cui 8,1 casi di infarto del miocardio). Secondo un'altra indagine campionaria (Rimarko, 1987) il 19 per cento della popolazione soffrirebbe di problemi circolatori (13 per cento della popolazione maschile e 25 per cento di quella femminile). Vi sono, poi, dei dati che riguardano le cardiopatie

congenite e l'endocardite infettiva. Per quanto riguarda le prime, il registro cardiologico di Firenze indica un'incidenza di cardiopatie congenite del 10,5 per mille nati vivi. Essendo tale incidenza scarsamente variabile nelle diverse regioni italiane, si può estrapolare in circa 6mila all'anno il numero di nati vivi con malformazioni congenite cardiache a livello nazionale. Per ciò che concerne l'endocardite infettiva, invece, una recente indagine condotta nel Veneto su materiale ospedaliero ha indicato il raddoppio dell'incidenza stimata tra il 1975 e il 1984. Anche in

questo caso, se estrapoliamo i dati veneti possiamo fissare in circa 1.250 i casi di endocardite infettiva che ogni anno si verificano nell'intero paese. È evidente che le precauzioni profilattiche nei nostri ospedali non sono ancora adeguate in modo sufficiente. Come i tumori, anche le malattie cardiovascolari rivelano stretti legami con lo stile di vita e l'ambiente. Il fumo di sigaretta, in sinergismo con altri fattori quali l'ipertensione e l'ipercolesterolemia, è responsabile del 30 per cento delle patologie cardiovascolari (stime dell'Organizzazione mondiale

della sanità). In altre parole, l'eliminazione del fumo ridurrebbe tale tipo di malattie in circa 25mila persone. L'altro fattore di rischio è l'alimentazione. L'obesità e, quindi, i sovracconsumi alimentari sono, infatti, concausa di numerose patologie, tra cui l'ipertensione e la malattia ischemica del miocardio. Secondo una ricerca dell'Istituto nazionale della nutrizione, del 1985, in Italia la percentuale di soggetti sovrappeso e obesi è pari al 50 per cento della fascia «critica» d'età 50-64 anni, sia fra gli uomini sia fra le donne. Questi dati ci allinea-

no alla situazione dei principali paesi industrializzati: negli Stati Uniti il 40 per cento delle donne e il 38 per cento degli uomini in età fra i 40 e i 49 anni sono afflitti da obesità, in Inghilterra sono il 40 per cento delle persone di mezza età ad essere in una situazione preoccupante. Quello che colpisce in negativo è che il modello alimentare italiano si è progressivamente avvicinato ai modelli alimentari nord-europei, proprio nel momento in cui in questi paesi prendeva piede la «dieta mediterranea» come profilassi alle principali malattie cardiovascolari. □ M.P.



Una riduzione nel sangue salverebbe 10mila persone in un anno

Infarto miocardico, ovvero il colesterolo dietro l'angolo

Sia la comunità scientifica sia la stampa non specializzate manifestano, in questo periodo, un spiccato interesse verso l'importanza del livello di colesterolo plasmatico nella salute dei singoli individui e delle popolazioni. Questo interesse rappresenta la conseguenza della disponibilità di nuove ed importanti informazioni sul ruolo del colesterolo nella genesi dell'infarto miocardico, e sulla possibilità di prevenire quest'infarto mediante un adeguato controllo del livello di questa sostanza nel sangue; oltretutto, la recente introduzione sul mercato di farmaci con potente azione ipocolesterolemizzante offre al medico la possibilità di intervenire con successo anche in soggetti che erano resistenti ai trattamenti nutrizionali o farmacologici finora disponibili.

I punti nodali emersi dalle ricerche più recenti si possono così riassumere: esiste ora una chiara dimostrazione che il rischio di sviluppare un infarto cresce con continuità insieme con i livelli di colesterolo nel sangue; il rischio inizia a crescere regolarmente non appena superano valori che si identificano molto frequentemente nella nostra popolazione, e cioè 200 mg/dl;

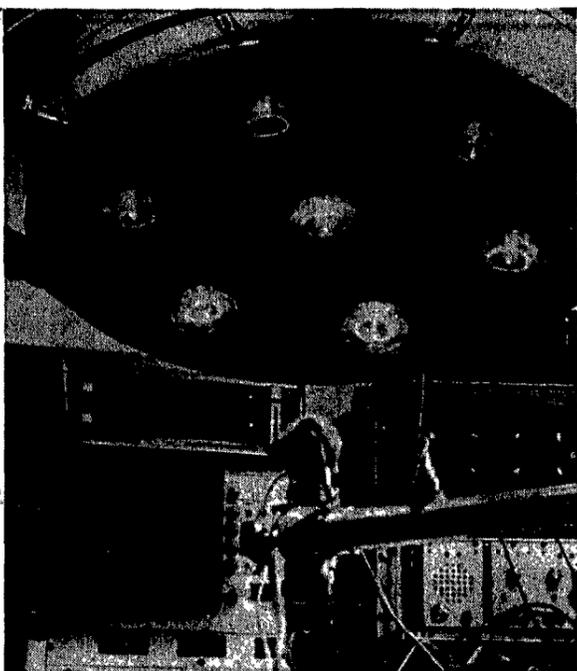
qualora si riesca, con provvedimenti di tipo nutrizionale o mediante l'uso di farmaci, a diminuire nel tempo i livelli di colesterolemia di un soggetto, si abbassa con essi anche il rischio di infarto del soggetto stesso.

È opportuno, dato il loro ampio rilievo concettuale, derivare per sommi capi gli studi alla base di queste due affermazioni.

Il primo studio, che ha consentito di delineare con grande precisione la relazione tra livelli di colesterolo plasmatico e rischio di infarto, è stato condotto nei primi anni '70 su oltre 360.000 individui. Questi individui furono studiati ad intervalli regolari per circa 6 anni, senza essere sottoposti ad alcun trattamento particolare. Si registrò l'incidenza, nel periodo studiato, di infarto coronarico fatale o di morte improvvisa di tipo cardiaco. I risultati ottenuti dimostrano che se si fa uguale ad 1 il rischio di infarto di un soggetto di età media, e di sesso maschile, con una colesterolemia di 200 mg/dl, il rischio di un soggetto analogo con una colesterolemia di 250 mg/dl è doppio, e di 300 mg/dl è triplo, e di 400 mg/dl è quadruplo. Il Mirt Follow-up study (questo è il nome con cui questo studio è noto tra gli addetti ai lavori) mostra chiaramente che circa la metà delle morti coronariche osservate sono causate dall'aumentato livello di colesterolo plasmatico. Lo stesso studio conferma poi che in presenza di altri fattori di rischio (fumo di sigaretta, diabete mellito, ipertensione) il rischio di infarto aumenta ulteriormente in modo consistente.

Per l'infarto miocardico il dito sembra essere puntato sul colesterolo. In questi ultimi tempi, infatti, sia la stampa sia la comunità scientifica si sono soffermate sul ruolo di questa sostanza nell'insorgere di questa frequentissima malattia dei nostri tempi. Insomma sembra esserci una diretta correlazione tra il rischio di insorgenza di un infarto e i livelli di colesterolo presenti nel sangue.

ANDREA POLI



dall'ipercolesterolemia è venuta invece da uno studio condotto negli Stati Uniti tra il '76 e l'84. Questo studio, costato più di 30.000 dollari al giorno, ha seguito per circa 7 anni 3800 soggetti con una colesterolemia superiore a 265 mg/dl. A metà dei soggetti furono somministrati 24 grammi al giorno di colestiramina, un farmaco che abbassa la colesterolemia, mentre l'altra metà ricevette un analogo inattivo della colestiramina stessa. Al termine del periodo di studio si constatò, valutando le differenze tra il gruppo trattato con il farmaco attivo e quello trattato con il placebo, che il primo gruppo aveva subito una riduzione della colesterolemia totale superiore del 9% circa a quella osservata nel secondo gruppo; valutando la frequenza di infarti e di morti coronariche nei due gruppi, si osservò che essa si era ridotta, sempre nel primo gruppo rispetto al secondo, di circa il 20%.

In generale si osservò che la riduzione della frequenza di infarto fu tanto più ampia quanto maggiore era stata la diminuzione della colesterolemia. Sulla base di questi dati si è concluso che ogni intervento che mediante provvedimenti dietetici o farmacologici riduca la colesterolemia media di una popolazione dell'1%, è in grado di indurre una diminuzione della frequenza di infarto nella stessa popolazione del 2% circa. È importante rilevare che questo risultato è nettamente superiore a quanto sia il medico sia i pazienti ritengono possa ottenersi dalla riduzione della colesterolemia. Esso indica, infatti, in prima approssimazione, che ogni riduzione di 1 mg del colesterolo plasmatico riduce dell'1% il rischio di infarto.

In tempi più recenti, un altro studio controllato, condotto utilizzando un altro farmaco, ha nuovamente dimostrato che la riduzione della colesterolemia abbassa la frequenza di infarti miocardici. In questo studio, denominato «Helsinki Heart Study», è di particolare interesse osservare l'andamento nel tempo del numero degli infarti stessi nel gruppo dei soggetti trattati con il farmaco ed in quelli trattati con l'analogo inattivo (il placebo). Nel primo anno, infatti, si è osservato il medesimo numero di infarti in ambedue i gruppi in trattamento, mentre nell'ultimo anno di osservazione (il quinto) il numero di infarti nel gruppo trattato con il farmaco era solamente un terzo di quello osservato nel gruppo trattato con il placebo. Ciò indica chiaramente che prolungando nel tempo l'intervento sul colesterolo si otterranno probabilmente risultati ancora più ampi di quelli pubblicati.

Un altro studio farmacologico si è spinto più avanti, dimostrando che le placche che si formano nelle arterie dei soggetti con colesterolemia elevata, e che diminuendo il calibro di questi vasi ostacolano fino ad ostruirli il flusso sanguigno, possono ridursi in dimensione quando l'ipercolesterolemia sia trattata efficacemente e per un periodo sufficientemente prolungato. La dimostrazione di questo fenomeno, denominato «regressione della placca aterosclerotica», si è avuta solo recentemente: numerosi sono infatti i problemi che è stato necessario superare per identificare e misurare con precisione le dimensioni delle placche presenti nelle arterie di soggetti con colesterolo elevato, e per documentare l'apporto di sangue alle stesse dopo un periodo di due anni di trattamento con un'associazione di efficaci farmaci ipocolesterolemizzanti.

Fra i medici che si occupano di ipertensione arteriosa si dice con ironia, ma anche con un po' di amarezza, che del gran numero di ipertesi sottoposti a cura non si sa nulla di quelli che sanno di essere ipertesi solo pochi si curano; di questi, pochissimi si curano in modo corretto ed efficace. Queste affermazioni definiscono ulteriormente, se mai ce ne fosse bisogno, l'entità del problema rappresentato dall'ipertensione arteriosa, e quanto ancora debba essere fatto in termini di educazione sanitaria, di controlli clinici su larga scala e, soprattutto, di cura della malattia con terapie farmacologiche e non farmacologiche.

Una nota positiva deriva dall'analisi dei dati sul mercato farmaceutico forniti dalla Farmindustria (i più recenti al riserco sono del 1986): nonostante una generalizzata riduzione del consumo farmaceutico di circa il 2% rispetto al 1985, per quanto riguarda gli antipertensivi si è registrato un aumento sensibile del loro consumo, di circa il 7,3%. Questo andamento rispecchia, peraltro, un'analoga tendenza in atto in quasi tutti i paesi industrializzati. L'aumento dei consumi significa due cose. In primo luogo che le campagne di educazione sanitaria hanno portato alla individuazione di nuovi ipertesi e di conseguenza alla terapia della malattia; in secondo luogo che forse ipertesi che prima si trascuravano hanno iniziato a curarsi.

Oggi i farmaci per il trattamento dell'ipertensione arteriosa sono numerosi ed efficaci, al punto che non è azzardato affermare che non vi è iperteso che non possa trovare la terapia più adatta e personalizzata. Passati gli anni delle terapie «eroiche» basate su pozioni di erbe diuretiche e sullo storico salasso, la ricerca farmaceutica ha consentito la messa a punto di farmaci con differenti meccanismi d'azione. Sono stati, infatti, utilizzati a pieno i risultati della ricerca di base che ha chiarito molti aspetti sulle cause che portano all'aumento stabile della pressione arteriosa. L'ipertensione viene considerata una malattia a genesi multifattoriale, dovuta cioè all'interazione di molti fattori: alterazioni del cuore, della circolazione, della funzione renale, del sistema nervoso, ecc.

Si spiega così l'impiego di diuretici, per ridurre la quantità di acqua e di sale presente nel sangue e nella parete dei vasi; quello dei simpaticolitici, in grado di ridurre la liberazione di sostanze ad azione ipertensiva come la catecolamina, quello di vasodilatatori. Con la più recente introduzione dei beta-bloccanti, tutti questi farmaci sono stati riuniti in uno schema terapeutico cosiddetto «a gradini», una sorta di scaletta che il medico deve seguire per trattare in modo razionale i pazienti ipertesi, salendo gradino per

Quanti sono gli ipertesi nel nostro Paese? Sono tanti e a sentire ciò che ne pensano i medici questi malati non sanno di esserlo e quando lo vengono a sapere non si curano o lo fanno nella maniera sbagliata. Il problema mette in rilievo la scarsa educazione sanitaria da una parte ma anche la mancanza di controllo clinici su larga scala dall'altra. L'aumento dei consumi dei farmaci antipertensivi.

DARIO MANFELLOTTO



gradino, farmaco dopo farmaco, a seconda della gravità dell'ipertensione arteriosa, ed eventualmente associando farmaci con diverso meccanismo d'azione. Negli ultimi dieci anni, però, la ricerca scientifica si è dedicata allo studio delle alterazioni più intime, cellulari e molecolari, ormonali ed elettrolitiche, che stanno alla base dell'ipertensione arteriosa. Si è così saputo che esistono alterazioni degli scambi di elementi minerali (sodio, potassio, calcio, litio, ecc.) attraverso la parete delle cellule dell'organismo, e che in alcuni casi queste alterazioni sono geneticamente trasmesse da genitori ai figli. Inoltre si è chiarito il ruolo fondamentale svolto dal sistema renina-angiotensina-aldosterone, una complessa sequenza di sostanze prodotte nel rene e in grado di far aumentare la pressione arteriosa e la ritenzione di sodio. Come conseguenza di queste ultime acquisizioni, i farmaci più moderni sono più mirati, selettivi, e vanno ad interferire e a bloccare questi più intimi meccanismi di regolazione della pressione arteriosa.

Sono così nati i calcio-antagonisti e quindi gli Ace-inibitori. Questi ultimi bloccano la formazione di angiotensina II (dotata di una potentissima azione ipertensiva) agendo contro una sostanza fondamentale in questo processo, ossia l'enzima di conversione dell'angiotensina o Ace. Con questa interferenza biochimica si ottiene una riduzione della pressione arteriosa stabile e duratura. Gli Ace-inibitori, di cui il più recente è l'enalapril, sono farmaci di grande efficacia, privi dei fastidiosi effetti collaterali tipici dei farmaci più «vecchi» e sicuramente ben tollerati dal paziente. Inoltre l'enalapril ha caratteristiche farmacologiche che ne consentono la somministrazione una sola volta al giorno in dose molto limitata, e non ha controindicazioni assolute. Il classico

schema «a gradini» è stato aggiornato di continuo, a mano a mano che uscivano nuovi farmaci, e secondo alcuni è addirittura superato, almeno in parte, da un nuovo schema a gradini, tra i farmaci di prima scelta per la terapia dell'ipertensione, gli Ace-inibitori.

Gli studi sull'efficacia clinica dell'enalapril hanno consentito acquisizioni importanti anche in altri campi della medicina. Come ha dimostrato un ampio studio condotto in Svezia (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study), i cui risultati sono stati riportati sull'autorevole rivista medica americana New England Journal of Medicine, l'aggiunta di un Ace inibitore, l'enalapril appunto, alla terapia di pazienti con grave scompenso cardiaco congestizio, ha ridotto la mortalità del 31% dopo un anno. Anche la sintomatologia, in particolare la difficoltà respiratoria, è nettamente migliorata con questo trattamento, inoltre sono diminuite le dimensioni del cuore (notevolmente dilatato a causa della malattia) e le richieste di altri farmaci per curare lo scompenso cardiaco. L'utilità del trattamento con l'enalapril è apparsa così evidente agli occhi dei ricercatori e del Comitato Etico di revisione che ogni tre mesi passava in rassegna i risultati, che lo studio è stato interrotto, non essendo necessario ottenere altri dati a conferma dell'utilità del trattamento.

Come appare chiaro da quanto scritto finora la terapia dell'ipertensione arteriosa rappresenta uno dei migliori esempi di coincidenza di intenti e di obiettivi fra ricerca pura, ricerca clinica e ricerca farmaceutica. Grazie a questa cooperazione si è ottenuto un progresso nel settore veramente rapido e significativo. Il futuro prevede l'immissione di nuovi farmaci sempre più diretti a controllare e modificare alterazioni intime, molecolari, ad agire su recettori vascolari e cerebrali finora poco conosciuti, su nuovi mediatori chimici, tutti coinvolti nell'insorgenza dell'ipertensione arteriosa, o anche a controllare in modo nuovo ed originale sostanze come la renina o la «solita» angiotensina. Altre possibilità sono offerte, almeno su un piano teorico, dall'impiego in terapia di sostanze prodotte dall'organismo come il fattore natriuretico atriale. Questo fattore, prodotto dalle cellule della parete degli atri (due delle camere che compongono il cuore), esercita un'azione diuretica e vasodilatatrice in particolari condizioni cliniche. Gli studi su questa sostanza rappresentano la nuova frontiera della ricerca sull'ipertensione arteriosa e una nuova «scommessa» terapeutica.

Divisione di Medicina Ospedale Fatebenefratelli Isola Tiberina - Roma