Ridurre le minacce alla salute: il «vecchio» ma ottimo principio: prevenire, resta regola aurea terapeutiche per la lotta alla ipertensione

Dalla ricerca scientifica nuove prospettive

Malattie cardiovascolari

L'epidemia del ventesimo secolo: un problema medico e sociale

mai dietro le nostre spalle, il 1991. Un anno che, in ambito sanitario e farmaceutico, «ha conosciuto un progressivo deterioramento». Il dottor Giuseppe Miglio, amministratore delegato e direttore generale della Sandoz Farmaceutici, analizza la situazione davanti al pubblico di giornalisti ed esperti finanziari che partecipano alla conferenza organizzata alla Fiera di Bologna per il tradizionale consuntivo della multinazionale svizzera. «Il settore ha bisogno di certezze particolari, di programma-zione sicura – afferma Miglio invece le scelte di politica economica che potevano meglio indirizzare lo sviluppo sono state rinviate, è parsa prevalere la cultura dell'emergenza». Col risultato che anche l'industria del farmaco ha subito i suoi bravi contraccolpi. La Sandoz Farma ha si raggiunto i 504 miliardi di giro d'affari ma; per la prima volta nella sua storia, con una crescita inferiore al tasso d'inflazione. In totale le dieci società del gruppo hanno su-

perato i 900 miliardi. Il '9i è

mondiale per la Sandoz che a toccato gli 11.500 miliardi di fatturato. La divisione farmaceutica ha contribuito con una quota di 5400 miliardi e un incremento del 12%. «Risultato più che positivo al quale però l'Italia non ha molto contribuito», commenta l'amministratore della hol-

Fin qui le note poco liete. D'ora in poi, invece, tutta la discussione con i protagonisti della conferenza, offrirà spunti ben più aperti all'ottimismo. Chiave dell'inversione d'umore, una volta di più, la ricerca scientifica, alla quale Sandoz destina oltre 1000 miliardi concentrati in particolare sull'immunologia, la neuroendocrinologia, l'oncologia, il metabolismo osseo, le malattie cardiovascolari le biotecnologie. Giusto lo scorso dicembre la multinazionale ha messo a segno un colpo da novanta, assicurandosi l'acquisto della «Sistemics», società Usa con appena tre anni di vita ed oltre 400 milioni di dollari investiti in progetti di ricerca. Nei laboratori d'oltre oceano

logie d'assoluta avanguardia destinate soprattutto al trapianto del midollo osseo autologo (eseguito cioè con le cellule del paziente stesso). alla produzione di magaca-riociti, ovvero di precursori delle piastrine che consentiranno di eliminare l'incubo della contaminazione del sangue. Il trapianto di geni non appare più una frontiera invalicabile, e potrebbe segnare davvero una svolta nella cura di alcune gravi pato-logie come, ad esempio, l'a-

nemia mediterranea. L'altro motivo di soddisfa-zione per i vertici del gruppo è la presentazione in Italia di un «nuovo» principio attivo antiipertensivo, l'isradipina, da tempo registrato in una trentina di paesi compresi Stati Uniti, Gran Bretagna, Francia, Ad illustrarne le proprietà sono i professori Ro-dolfo Paoletti, direttore dell'Istituto di scienze farmacologiche dell'Università di Milano, e Alberto Zanchetti, ordinario di Clinica medica nel medesimo Ateneo. «La partidell'isradipina spiega Paoletti - consiste, inpacità di ridurre la pressione. quella di proteggere la parete arteriosa e di modificare i fattori di rischio». L'isradipina è un calcio-antagonista di nuova generazione che rappresenta il più recente risultato della ricerca mirata per influire anche sui processi aterogeni. Essa non nduce il flusso renale o cerebrale e aumenta l'irrorazione miocardica e agli arti, combattendo il deposito di colesterolo nelle cellule muscolari.

tra i più anziani,

zione dell'ictus, assai meno

nel primo caso mentre gli in-

solo del 15%. Un dato, que-

st'ultimo, che si può spiegare con una insufficiente o non

costante riduzione della

pressione, con la preesisten-

za e la progressione continua

dell'aterosclerosi coronarica,

con i danni secondari deriva-

ti dall'impiego di farmaci che

sovente fanno alzare il cole-

sterolo. A giudizio del profes-

cipale è però di gran lunga la

STRIA LIPIDICA

Capsula fibrosa Matrice extracellulare

Fibre collagene -Fibre reticolari

Emorragia Trombosi Ulcerazione Calcificazione

Cellule muscolari liscie Cellule schiumose Core lipidico

LESIONE COMPLICATA

Scatta l'allarme vascolare

intercellulari Cellule schiumose PLACCA FIBROSA

Lipidi

Questi, del resto, sono gli obiettivi che oggi la moderna farmacologia persegue come presupposto per prevenire il rischio di malattie coronariche. Nonostante gli sforzi combinati di clinici, farmacologi ed epidemiologi, infatti, le malattie cardiovascotari restano al primo posto tra le cause di morte nei paesi occidentali. In Italia il 40% dei decessi è provocato da questi disturbi, un terzo dei quali dovuto a ostruzioni da aterosclerosi delle coronarie che causano infarto e morte improvvisa. L'Istat parla di un morto per cardiopatie ogni 6 minuti, con 200 decessi per

mentre l'infarto uccide 170 mento. «Oggi solo il 37% dei mila persone in un anno. Tra pazienti risulta ben trattato i fattori di rischio i più impor-tanti responsabili di patolospiega l'illustre clinico - Uno studio epidemiologico congie cardiovascolari, sono l'idotto a Gubbio rivela che il pertensione e aterosclerosi. Oggi in Italia la «pressione al-17% degli individui non sape-ve d'essere iperteso, il 13% lo sapeva ma non veniva curata» (sistolica: 160; distolica: 95) colpisce tra il 18 e il 20% della popolazione, con una to, il 33% non veniva ben seguito e, appunto, solo il 37% seguiva la cura con la dovuta incidenza superiore al 50% assiduità e attenzione» Dal canto suo il professor Paoletti «Si è visto che la terapia antipertensiva produce sucricorda che «le donne italia

cessi indiscutibili nella ridune ultrasessantenni sono esposte all'ictus cerebrale tre nell'infarto - dice il professor volte più di quelle america-Zanchetti - Su un campione di 35 mila individui si è regine, proprio perchè non si controllano e non si curano strata una flessione del 42% assiduamente». Pur con i piedi ben piantati farti miocardici sono scesi

in terra, gli specialisti ora guardano con fiducia all'isradipina, una «molecola» che si presenta con un asso nella manica. La si assume infatti una sola volta al giorno, e rispetto a preparati analoghi ha il vantaggio di essere più tollerabile perchè entra gradualmentenel · circolo sanguigno. Ciò, in linea di massima, aiuta a prevenire quei tipici disturbi secondari spesso denunciati dai pazienti:

THE TOTAL PROPERTY OF THE PROP

cefalea, palpitazione, rosso-re, edema alle caviglie. Il professor Zanchetti, prudentemente però avverte: «Non esiste il farmaco ideale. L'efficacia terapeutica va sempre misurata a posteriori, caso per caso. Ma è chiaro che le caratteristiche dell'isradipina, molto efficace come antipertensivo e con forte capacità di protezione cardiovascolare, la rendono particolarmente adatta ai soggetti diabetici ipertesi, o a chi manifesta incipiente aterosclerosi e coronaropatie. 👵

Illustrate le nuove prospettive che derivano da queste caratteristiche del principio attivo resta da aggiungere una osservazione: nessuno si illuda di guarire dai propri mali imbottendosi di medicine, per quanto efficaci. Tutt'al più esse serviranno ad arginare i pericoli. Il vecchio, e troppo trascurato principio della prevenzione è ancora la regola aurea, la bussola da seguire. Ridurre le minacce alla salute significa evitare il più possibile fumo, stress, obesità, eccesso di zuccheri nell'alimentazione., L'equilibrio, non la rinuncia, può davvero aiutarci a star bene.

Una condizione patologica con rischio multifattoriale

La patologia cardiovasco. lare con in primo piano l'infarto miocardico continua a rappresentare la prima causa di morte nei paesi industrializzati. Notevole è stato ed è ancora attualmente l'impegno della ricerca medica per meglio definire i vari fattori che favorendo l'insorgenza di aterosclerosi predispongono a tale patolo

La individuazione di tali fattori di rischio è stata principal-mente ottenuta grazic a studi epidemiologici che hanno valutato come variazioni di parametri biologici (valori di pres sione arteriosa, livelli ematici di colesterolo e degli zucche ri) predisponessero nel tempo all'insorgenza di eventi cardio-

vascolan. 🕶 È ormai indiscusso come elevati livelli pressori (aumenti della pressione sistolica sopra 140 mmHg e della diastolica sopra i 90 mmHg) rappresentino un ben definito fattore di rischio cargiovascolare. Uno stato di ipertensione arteriosa stabile aumenta il rischio di eventi vascolari ischemici soprattutto a carico dei vasi cerebrali (ictus) che di quelli coro-nanci (angina, infarto miocardico). Tra gli altri fattori di nschio individuati e che rappreaspetto sociale sono l'obesità

Recenti studi epidemiologici ondotti anche in gruppi di popolazioni staliane mettono in luce la tendenza al progressivo aumento della percentuale di

sità comporta frequentement uno stato ipertensivo e nel contempo alterazioni del quadro lipidico (ipercolesterole mia) e glucidico (iperglice-mia). Nello studio «Gubbio» ad esempio si è osservata una percentuale di obesi del 50%. %

Il dato clinico più rilevante con conseguenti implicazioni anche medico terapeutiche e che recenti «Conferenze di Consenso» di vari esperti clinici hanno sottolineato, è la sempre più frequente compresenza nello stesso soggetto di più fattori di rischio. Una tale situazione comporta un aumento rilevante della possibilità di patologia vascolare.

Le più recenti ricerche scientifiche stanno sempre più configurando come uno stato pertensivo sia spesso associato ad uno o più fattori di risovrappeso. L'ipercolesterolevelli troppo bassi di colesterolo HDL che svolge un ruolo protettivo per l'insorgenza di aterosclerosi (Joint World Health Organisation: Journal of Hypertension; febbraio 1992).

Le implicazioni pratiche di tali nuove acquisizioni in campo di fattori di rischio cardiovascolare si ripercuotono sulla co (modificazioni dello stile di vita) che terapeutico con farmaci che permettano un conil più ampio possibile dei diversi fattori di rischio compre senti il più delle volte in uno

Valori pressori: un punto di riferimento indispensabile:

La misurazione della

pressione arteriosa rappresenta uno dei più comuni e diffusi atti medici che configura la sua importanza clinica poiché elevati valori pressori rappresentano un ben noto fattore di ischio cardiovascolare. La teamento di abnormi livelli pressori per converso ha dimostrato di ridurre tale rischio riducendo la frequenza di eventi come l'ictus cerebrale e l'infarto miocardico. La metodica di misurazione della pressione arteriosa più comunemente usata è quella che utilizza come strumento uno sfiginomanometro (a mercurio o aneroi-de). Essa si basa sul principio di applicazione di una pressione esterna per mezzo di ur manicotto pneumatico a livelevare per mezzo di un fonendoscopio i «rumon» dovuti a passaggio del sangue arterioso quando i livelli pressori del pracciale risultano inferiori a

quelli del vaso arterioso. In tal modo si valutano i vaori «massimali» (o sistolici) pressione quelli «minimi» (o diastolici). l'alı misurazioni vengono defi nite «casuali» poiché valutano ivelli pressori in un determina o momento del giorno.

La pressione arteriosa è tutiavia soggetta a numerose variazioni, è noto infatti ormai da diversi anni come la pressione arteriosa oscilli ampiamente nell'acco della giornata raggiungendo in genere i livelli più elevati nelle prime ore dopo il naveglio ed i livelli più passi durante il sonno. Inoltre lattori esterni come attıvıtă fisica, stress, periodo post-prandiale possono modificare i vaori pressori. Tali acquisizioni si sono ottenute applicando ecniche invasive (Metodica Oxford) intraarteriose che pernettono una valutazione «bat nto a battito» della pressione artenosa. Tuttavia la natura cruenta di tale metodica ne limita le applicazioni solo nel

Recenti metodiche non inasive che utilizzano il principio dello sfigmomanometro

l'ambito della ricerca.

automatiche e programmate (in genere ogni 10 minuti) della pressione arteriosa. Tale metodica viene definita moca toraggio ambulatoriale non invasivo. Gli studi condotti con tale - strumentazione - hanno rappresentato un indubbio progresso nelle acquisizioni della fisiopatologia dell'ipertensione arteriosa e soprattutto nella valutazione dell'efficacia antipertensivi, Una valutazione ore permette infatti di ottenere un profilo pressorio nell'arco di una intera giornata e nel caso di valutazione di un tratta mento farmacologico si può dell'effetto antipertensivo. *

l'uttavia la misurazione casuale della pressione arteriosa con tutte le limitazioni ad essa legate, rimane un punto di rife rimento indispensabile. Tutti gli studi epidemiologici infatti che hanno evidenziato come l'ipertensione arteriosa sia un r fattore di nschio cardiovascolare, hanno utilizzato tale metodica.

Una delle principali limitazioni è rappresentata dalla cosiddetta «reazione d'allanne» del paziente a cui il medico misura la pressione e che può comportare momentanei elevati livelli pressori (ipertensio ne da «camice bianco») non corrispondenti alla reale con dizione del soggetto stesso. È pertanto indispensabile misurare la pressione arteriosa in più occasioni ed in periodi di versi prima di definire realmente iperteso un soggetto e quindi sottoporlo ad una terapia antipertensiva per tempo indefinito, as we . In tale ottica diverse spen-

mentazioni cliniche hanno dimostrato la notevole importanza della misurazione domiciliare da parte del paziente stesso in più occasioni durante la giornata dei propri valori presnon risentono «dell'effetto camice» e meglio si correlano con il rischio cardiovascolare permettendo quindi una mipliore individuazione dei soggetti veramente ipertesi e quindi a rischio.



Terapia personalizzata e nuove strategie

Antiipertensivi ma non solo

cardiovascolari, effettuata nel corso di ampie osservazioni epidemiologiche protratte per dell'efficacia della terapia antipertensiva nel ridurre la mor talità per ictus cerebrale e cardiopatia ipertensiva, ha deter minato l'inizio di trattamenti antiipertensivi di massa a parti e dalla prima metà degli anni 60. In tale periodo infatti si sono resi disponibili i primi farmacı antiipertensivi rappresentati dai diuretici tiazidici.

Il numero dei farmaci ipo tensivi è andato sempre più aumentando ad attualmente esiste una scelta così vasta che può addirittura apparire sha progressivo abbassamento dei valori pressori ritenuti normali, consequente allargamento dei pazienti oggetto di tratta mento antiipertensivo, non si è tradotto in una automatica riduzione della mortalità e moi bilità per malattie vascolari, ed servata una riduzione di corosulla base del dato epidemio

Recenti osservazioni epidemiologiche raccolte nel «Multiple Risk Factor Intervention Trial» tendono a suggerire che tale minor effetto osservato sulla risuzione di coronaropatie dopo trattamento antiipertensivo, possa essere in parte attribuito ad un aumento di altri fattori di rischio vascolare indotto dal trattamento stesso. In particolare viene posta l'atco (aumento del colesterolo totale e/o dei trigliceridi) che conducono progressivamente alla aterosclerosi possano tradursi in aumentato rischio cardiovascolare: l'importanza di osservazione assume maggiore rilevanza qualora si rammenti che, nei pazienti ipertesi, le alterazioni dislipidemiche a rischio hanno abitualmente una frequenza circa tripla rispetto alla popolazione non ipertesa. Poiché lo scopo del trattamento antiipertensivo non è solo la riduzione della pressione arteriosa ma anche la prevenzione delle sue complicanze aterosclerotiche, appare importante scegliere tra i numerosissimi farmacı antiipertensivi quelli che presenti no le caratteristiche nugliori al raggiungimento di tale obietti

Tale concezione ha determinato un progressivo abbandono della cosiddetta terapia a gradini dell'ipertensione, ba sata cioè sul progressivo pasnor selettività e maggior potenza, portando invece ad una personalizzazione della terapia antiipertensiva. Tra le clasși di farmaci utilizzați a tale proposito, particolarmente interessanti appaiono i cosiddetti calcio antagonisti, che al notevole effetto antiipertensivo associano sia un effetto neutro o favorevole sut profilo lipidico, sia una riduzione della progressione delle lesioni aterosclerotiche dimostrata in mo-

Questi farmaci devono la lo-

L'identificazione dell'i tenzione alla possibilità che pertensione arteriosa come modificazioni del profilo lipidi del canali lenti del calcio, che rolo, con incremento della frazione Ldl del colesteconsentono l'ingresso dei cal-cio-ioni indispensabili alla contrazione muscolare, all'in terno delle cellule muscolari della parete vasale. Il blocco di questi ioni si traduce in una mancata contrazione musco lare che determina una vasodi latazione e quindi una riduzione dei valori pressori. Attualmente sono disponibili diverse calcio antagonista: tra queste la isradipina, un derivato diidropindinico di seconda gene razione che possiede una spiccata selettività per le miocellule vascoları. Ai dosaggi ipotensivi abituali è sprovvista degli effetti negativi sulla contrazio ne e sul ritmo cardiaco, che sono invece osservabili con altri calcio antagonisti dotati di minor selettività e che, alle dosi ipotensive, presentano anche una azione (che pure può ave re un interesse terapeutico) sul miocardio contrattile e su

tessuto di conduzione. Questo principio attivo ha pure dimostrato di prevenire la comparsa di lesioni ateroscle rotiche in modelli sperimentali. Tale effetto antiaterogeno si esplica a dosi dello stesso ordine di grandezza di quelle unlizzate a scopo potensivo nell'uomo a differenza di quanto osservato con le altre molecole della stessa classe, in cui l'effetto antiaterogeno era presente solo a dosaggi 100 volte superiori a quelli terapeutici.

Le basi biochimiche di tale azione antiateromatosa non sono completamente chiare una possibile azione protettiva attribuibile alla riduzione

rolo, con incremento della frazione Hdl (osservata anche nell'uomo sia in pazienti normolipemici, sia moderatamente dislipidemici). Tuttavia si ipotizzano anche meccanismi dilferenti dall'azione sui lipidi o sulla pressione arteriosa. Tra questi, ancora suscettibili di una precisa conferma speriuna azione endotelioprotettiva egata all'inibizione dei canali del calcio. Un'altra inotesi si focalizza su un'azione inibente la proliferazione dei miociti in risposta a stimoli mitogenici (che costituiscono il primum movens dell'organizzazione della placca ateromatosa); un'ulteriore ed affascinante ipotesi circa il meccanismo antiaterogeno prevede una inattivazioe dei radicali liberi ed una prevenzione della perossidazione delle lipoproteine, il cui ruolo nella patogenesi dell'aterosclerosi è stato recentemente rivalutato È attualmente in corso un ampio studio prospettico volto a valutarne l'efficacia nella prevenzione della progressione delle lesioni aterosclerotiche nel-·l'nomo: il «Multicenter Isradipine Diuretics Atheroselerosis Study che viene condotto negli Stati Uniti, Esso consentirà entro la fine del 1992 di valutare l'efficacia antiaterogenetica, mechante il monitoraggio ecografico della progressione di lesioni ateromatose a livello

> Prof. Giancarlo Palmieri Primario Divisione Medicina Interna Pad -Beretta-Ospedale Niguarda, Milano

co e cerebrale. Il 50% delle cause di mortali tà in Italia (dati riferiti al 1986) infatti sono da ascrivere a ma lattie cardiovascolari il cui sub strato anatomonatologico è rappresentato appunto da le sioni aterosclerotiche soprattutto a carico dei vasi coronari-La lesione ateromasica si configura come un ispessi mento localizzato e progressivo della parete artenosa dovuto principalmente ad un accumulo di cellule proliferanti (cellule muscolari lisce che normalmente sono presenti nella parete artenosa e cellule provementi dal sangue circolante: i monociti) di materiale extracellulare (matrice) e da lipidi o grassi anch'essi provenienti dal torrente circolatorio La lesione ateromasica nel suo sviluppo può progressiva mente restringere il lume del vaso provocando quindi una stenosis il cui effetto principale è quello di ridurre il flusso

carico del distretto circolatorio

arterioso ed è la prima causa

striale essendo alla base di

eventi come infarto miocardi-

di mortalità nella società indu

Tale alterazione sta alla base degli eventi ischemici che colpiscono i tessuti non ade guatamente irrorati. La manifestazione clinica dell'ischemia può configurarsi

come angina pectoris quando

di ossigeno.

ematico ai tessuti e causando

in tal modo un ridotto apporto

senta la principale malattia a come «attacco ischemico tran» zione anziana infatti uno stato sitorio» quando la placca ateromasica ha ristretto il lume di una arteria cerebrale: o come «claudicatio» (dolore ischemi co agli arti inferiori) quando è colpita una arteria periferica. Il processo ateromasico è

Battere sul tempo

l'aterosclerosi

un processo lento e che insor ge più precocemente di quanto un tempo si credeva poiché esioni , ateromasiche impor tanti possono essere presenti ın soggetti giovani. La progres siva riduzione del lume vasale per un ateroma può per molto tempo non «manifestarsi» clinicamente. Tuttavia la lesione ateromasica può andare incontro a «complicanze» improvvise + rottura, fissurazione emorragia intraplacca): tali eventi causano l'innesco di un processo di coagulazione al-'interno del vaso (trombosi) a romasica. Awiene in tal modo una completa acclusione del vaso: tale evento è la causa dell'infarto.

Da diversi anni sono ormai note le diverse condizioni in grado di innescare, favorire o accelerare il processo ateronasico e che vengono definiti fattori di rechio. L'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterole mia sono i due principali e più studiati fattori di rischio atero renico

L'ipertensione arteriosa rappresenta una condizione patologica molto frequente. Si calcola che circa il 20-25% della popolazione adulta possa esere definito iperteso.

Inoltre 'tale incidenza aumenta notevolmente con l'a-

rappre- coinvolto un vaso coronarico; vanzare dell'età. Nelta popolaipertensivo si può riscontrare in più della metà dei soggetti Un dato di grossa importan

za ed impatto sulla problematica dell'aterosclerosi, è che la compresenza nello stesso soggetto di più fattori di rischio (ipertensione, ipercolesterole mia, fumo, diabete, vita sedenaumenta - progressiva mente il rischio cardiovascola-

L'objettivo della terania an-

tipertensiva è necessariamente quello di cercare di ndurre gli eventi cardiovascolari (infarto ed ictus), che influenzano come abbiamo visto in modo drammatico la morbilità e la mortalità di un soggetto a ri-Un antipertensivo «ideale quindi deve agire non solo ri-

ducendo gli abnormemente elevati livelli pressori, ma possibilmente interferendo positivamente con la progressione delle lesioni aterosclerotiche o non avendo effetti «negativi» su altri fattori di rischio come i li invece presentano alcune clas si di farmaci antipertensivi (beta-bloccanti - e diuretici) che nella terapia a lungo terdel colesterolo e dei trigliceri

L requisiti di un medesimo farmaco antipertensivo posso no essere individuati nella efficacia, nella neutralità metabolica (non effetti negativi sui li pidi e glicemia), in una buona qualità di vita e su proprietà antiaterosclerotiche