

Ridurre le minacce alla salute: il «vecchio» ma ottimo principio: prevenire, resta regola aurea

Dalla ricerca scientifica nuove prospettive terapeutiche per la lotta alla ipertensione

Malattie cardiovascolari

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

■ BOLOGNA. Un anno ormai 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 programmazione sicura - afferma Miglio - invece le scelte di politica economica che potevano meglio indirizzare lo sviluppo sono state rinviate, è prevalsa la cultura dell'emergenza». Col risultato che anche l'industria del farmaco ha subito i suoi bravi contraccolpi. La Sandoz Farma ha 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 superato i 900 miliardi. Il '91 è

stato un buon anno a livello mondiale per la Sandoz che ha 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 holding. 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 e le biotecnologie. Giusto lo scorso dicembre la multinazionale ha messo a segno un colpo da novanta, assicurandosi l'acquisto della «Sistemic», società Usa con appena tre anni di vita ed oltre 400 milioni di dollari investiti in progetti di ricerca. Nei laboratori d'oltre oceano

sono state brevettate tecnologie d'assoluta avanguardia destinate soprattutto al trapianto del midollo osseo autologo (eseguito cioè con le cellule del paziente stesso), alla produzione di magacariociti, 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 patologie come, ad esempio, l'anemia mediterranea. L'altro motivo di soddisfazione per i vertici del gruppo è la presentazione in Italia di un «nuovo» principio attivo antipertensivo, l'isradipina, da tempo registrato in una trentina di paesi compresi Stati Uniti, Gran Bretagna, Francia. Ad illustrare le proprietà sono i professori Rodolfo Paoletti, direttore dell'Istituto di scienze farmacologiche dell'Università di Milano, e Alberto Zanchetti, ordinario di Clinica medica nel medesimo Ateneo. «La particolarità dell'isradipina - spiega Paoletti - consiste, in-

sieme all'ovvia, robusta capacità 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 riduce il flusso renale o cerebrale e aumenta l'irrorazione miocardica e agli arti, combattendo il deposito di colesterolo nelle cellule muscolari. 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, farmacisti ed epidemiologi, infatti, le malattie cardiovascolari 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

ictus cerebrale nelle 24 ore, mentre l'infarto uccide 170 mila persone in un anno. Tra i fattori di rischio i più importanti responsabili di patologie cardiovascolari, sono l'ipertensione e l'aterosclerosi. Oggi in Italia la «pressione alta» (sistolica: 160; diastolica: 95) colpisce tra il 18 e il 20% della popolazione, con una incidenza superiore al 50% tra i più anziani. «Si è visto che la terapia antipertensiva produce successi indiscutibili nella riduzione dell'ictus, assai meno nell'infarto - dice il professor Zanchetti - Su un campione di 35 mila individui si è registrata una flessione del 42% nel primo caso mentre gli infarti miocardici sono scesi solo del 15%». Un dato, quest'ultimo, che si può spiegare con una insufficiente o non costante riduzione della pressione, con la preesistenza e la progressione continua dell'aterosclerosi coronarica, con i danni secondari derivati dall'impiego di farmaci che sovente fanno alzare il colesterolo. A giudizio del professor Zanchetti l'ostacolo principale è però di gran lunga la

Una condizione patologica con rischio multifattoriale

La patologia cardiovascolare 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 favoriscono l'insorgenza di aterosclerosi predispongono a tale patologia.

La individuazione di tali fattori di rischio è stata principalmente ottenuta grazie a studi epidemiologici che hanno valutato come variazioni di parametri biologici (valori di pressione arteriosa, livelli ematici di colesterolo e degli zuccheri) predispongono nel tempo all'insorgenza di eventi cardiovascolari.

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 cardiovascolare. Uno stato di ipertensione arteriosa stabile aumenta il rischio di eventi vascolari ischemici soprattutto a carico dei vasi cerebrali (ictus) che di quelli coronari (angina, infarto miocardico). Tra gli altri fattori di rischio individuati e che rappresentano anche un importante aspetto sociale sono l'obesità ed il fumo.

Recenti studi epidemiologici condotti anche in gruppi di popolazioni italiane mettono in luce la tendenza al progressivo aumento della percentuale di soggetti in sovrappeso. L'obe-



Terapia personalizzata e nuove strategie Antipertensivi ma non solo

L'identificazione dell'ipertensione arteriosa come fattore di rischio per malattie cardiovascolari, effettuata nel corso di ampie osservazioni epidemiologiche protratte per diversi anni, e l'osservazione dell'efficacia della terapia antipertensiva nel ridurre la mortalità per ictus cerebrale e cardiopatia ipertensiva, ha determinato l'inizio di trattamenti antipertensivi di massa a partire dalla prima metà degli anni 60. In tale periodo infatti si sono resi disponibili i primi farmaci antipertensivi rappresentati dai diuretici tiazidici.

Il numero dei farmaci ipotenso è andato sempre più aumentando ad attualmente esiste una scelta così vasta che può addirittura apparire sbalorditiva. Parallelamente al progressivo abbassamento dei valori pressori ritenuti normali, il conseguente allargamento dei pazienti oggetto di trattamento antipertensivo, non si è tradotto in una automatica riduzione della mortalità e morbilità per malattie vascolari, ed in particolare non è stata osservata una riduzione di coronaropatie che pure era attesa sulla base del dato epidemiologico.

Recenti osservazioni epidemiologiche raccolte nel «Multiple Risk Factor Intervention Trial» tendono a suggerire che tale minor effetto osservato sulla riduzione di coronaropatie dopo trattamento antipertensivo, possa essere in parte attribuito ad un aumento di altri fattori di rischio vascolare indotto dal trattamento stesso. In particolare viene posta l'at-

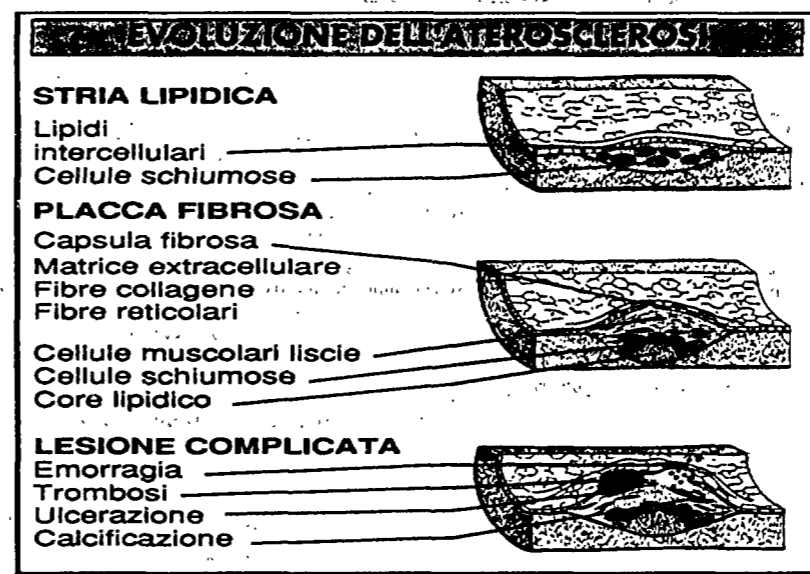
tenzione alla possibilità che modificazioni del profilo lipidico (aumento del colesterolo totale e/o dei trigliceridi) che conducono progressivamente alla aterosclerosi possono tradursi in aumentato rischio cardiovascolare: l'importanza di tale osservazione assume maggiore rilevanza qualora si rammenti 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 antipertensivo non è solo la riduzione della pressione arteriosa ma anche la prevenzione delle sue complicanze aterosclerotiche, appare importante scegliere tra i numerosissimi farmaci antipertensivi quelli che presentano le caratteristiche migliori al raggiungimento di tale obiettivo.

Tale concezione ha determinato un progressivo abbandono della cosiddetta terapia a gradini dell'ipertensione, basata cioè sul progressivo passaggio a farmaci dotati di minor selettività e maggior potenza, portando invece ad una personalizzazione della terapia antipertensiva. Tra le classi di farmaci utilizzati a tale proposito, particolarmente interessanti appaiono i cosiddetti calcio antagonisti, e il notevole effetto antipertensivo associato sia un effetto neutro o favorevole sul profilo lipidico, sia una riduzione della progressione delle lesioni aterosclerotiche dimostrata in modelli animali.

Questi farmaci devono la loro azione al blocco dei cosiddetti canali lenti del calcio, che consentono l'ingresso dei calcio-ioni indispensabili alla contrazione muscolare, all'interno delle cellule muscolari della parete vasale. Il blocco di questi ioni si traduce in una mancata contrazione muscolare che determina una vasodilatazione e quindi una riduzione dei valori pressori. Attualmente sono disponibili diverse classi di molecole ad azione calcio antagonista: tra queste la isradipina, un derivato diidropiridinico di seconda generazione che possiede una spiccata selettività per le miocellule vascolari. Ai dosaggi ipotensoivi abituali è sprovvista degli effetti negativi sulla contrazione e sul ritmo cardiaco, che sono invece osservabili con altri calcio antagonisti dotati di minor selettività e che, alle dosi ipotensoive, presentano anche una azione (che pure può avere un interesse terapeutico) sul miocardio contrattile o sul tessuto di conduzione.

Questo principio attivo ha pure dimostrato di prevenire la comparsa di lesioni aterosclerotiche in modelli sperimentali. Tale effetto antiaterogeno si spiega a dosi dello stesso ordine di grandezza di quelle utilizzate a scopo ipotensivo 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 è attribuibile alla riduzione



Scatta l'allarme vascolare: Battere sul tempo l'aterosclerosi

L'aterosclerosi rappresenta la principale malattia a carico del distretto circolatorio arterioso ed è la prima causa di mortalità nella società industriale essendo alla base di eventi come infarto miocardico e cerebrale.

Il 50% delle cause di mortalità in Italia (dati riferiti al 1986) infatti sono da ascrivere a malattie cardiovascolari il cui substrato anatomicopatologico è rappresentato appunto da lesioni aterosclerotiche soprattutto a carico dei vasi coronarici.

La lesione aterosclerotica si configura come un ispessimento localizzato e progressivo della parete arteriosa dovuto principalmente ad un accumulo di cellule proliferanti (cellule muscolari lisce che normalmente sono presenti nella parete arteriosa e cellule provenienti dal sangue circolante: monociti) di materiale extracellulare (matrice) e da lipidi o grassi anch'essi provenienti dal torrente circolatorio.

La lesione aterosclerotica nel suo sviluppo può progressivamente restringere il lume del vaso provocando quindi una «stenosi» il cui effetto principale è quello di ridurre il flusso ematico ai tessuti e causando in tal modo un ridotto apporto di ossigeno.

Tale alterazione sta alla base degli eventi ischemici che colpiscono i tessuti non adeguatamente irrorati.

La manifestazione clinica dell'ischemia può configurarsi come angina pectoris quando nel processo aterosclerotico è

coinvolto un vaso coronarico; come «attacco ischemico transitorio» quando la placca aterosclerotica ha ristretto il lume di una arteria cerebrale; o come «claudicatio» (dolore ischemico agli arti inferiori) quando è colpita una arteria periferica.

Il processo aterosclerotico è un processo lento e che insorge più precocemente di quanto un tempo si credeva poiché lesioni aterosclerotiche importanti possono essere presenti in soggetti giovani. La progressiva riduzione del lume vasale per un atoma può per molto tempo non «manifestarsi» clinicamente. Tuttavia la lesione aterosclerotica può andare incontro a «complicanze improvvise» (rottura, fissurazione o emorragia intraplacca): tali eventi causano l'innescio di un processo di coagulazione all'interno del vaso (trombosi) a livello della stessa lesione aterosclerotica. Avviene in tal modo una completa occlusione 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 aterosclerotico e che vengono definiti fattori di rischio. L'ipertensione arteriosa e l'ipercolesterolemia sono i due principali e più studiati fattori di rischio aterogeno.

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

Inoltre tale incidenza aumenta notevolmente con l'av-

anzare dell'età. Nella popolazione anziana infatti uno stato ipertensivo si può riscontrare in più della metà dei soggetti.

Un dato di grossa importanza ed impatto sulla problematica dell'aterosclerosi, è che la compresenza nello stesso soggetto di più fattori di rischio (ipertensione, ipercolesterolemia, fumo, diabete, vita sedentaria) aumenta progressivamente il rischio cardiovascolare.

L'obiettivo della terapia antipertensiva è necessariamente quello di cercare di ridurre gli eventi cardiovascolari (infarto ed ictus), che influenzano come abbiamo visto in modo drammatico la morbilità e la mortalità di un soggetto a rischio.

Un antipertensivo «ideale» quindi deve agire non solo riducendo gli abnormemente elevati livelli pressori, ma possibilmente interferendo positivamente con la progressione delle lesioni aterosclerotiche e non avendo effetti «negativi» su altri fattori di rischio come i lipidi, cosa che comunemente invece presentano alcune classi di farmaci antipertensivi (beta-bloccanti e diuretici) che nella terapia a lungo termine provocano un aumento del colesterolo e dei trigliceridi.

I requisiti di un medicinale antipertensivo possono essere individuati nella efficacia (nella neutralità metabolica, non effetti negativi sui lipidi e glicemia), in una buona qualità di vita e su proprietà antiaterosclerotiche

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 rischio cardiovascolare. La terapia medica mirata all'abbassamento 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 sfigmomanometro (a mercurio o aneroidico). Essa si basa sul principio di applicazione di una pressione esterna per mezzo di un manico pneumatico a livello dell'arteria brachiale e di rilevare per mezzo di un fonendoscopio i «rumori» dovuti al passaggio del sangue arterioso quando i livelli pressori del bracciale risultano inferiori a quelli del vaso arterioso.

In tal modo si valutano i valori «massimali» (o sistolici) della «pressione arteriosa a quelli «minimi» (o diastolici). Tali misurazioni vengono definite «casuali» poiché valutano i livelli pressori in un determinato momento del giorno.

La pressione arteriosa è tuttavia soggetta a numerose variazioni, è noto infatti ormai da diversi anni che la pressione arteriosa oscilla ampiamente nell'arco della giornata raggiungendo in genere i livelli più elevati nelle prime ore dopo il risveglio ed i livelli più bassi durante il sonno. Inoltre fattori esterni come attività fisica, stress, periodo post-prandiale possono modificare i valori pressori. Tali oscillazioni si sono ottenute applicando tecniche invasive (Metodica Oxford) intraarteriose che permettono una valutazione «battito a battito» della pressione arteriosa. Tuttavia la natura transiente di tale metodica ne limita le applicazioni solo nell'ambito della ricerca.

Recenti metodiche non invasive che utilizzano il principio dello sfigmomanometro permettono delle misurazioni

Prof. Giancarlo Palmieri
Primo Divisione
Medicina Interna
Pad. «Baretta»
Ospedale Niguarda, Milano