



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

IMPIEGO DEI CANNABINOIDI NELLA TERAPIA DEL DOLORE NON PIÙ A CARICO DEL PAZIENTE NELLA REGIONE TOSCANA

Da ieri, grazie alla nuova legge approvata dal consiglio regionale della Toscana, i farmaci cannabinoidi per la terapia del dolore non sono più a carico del paziente. E' la prima Regione d'Italia ad aver compiuto questo passo, non senza polemiche. I farmaci a base di cannabinoidi sono indicati come ausilio terapeutico nella cura di sclerosi multipla, depressione, glaucoma e nei trattamenti palliativi per i malati oncologici.

Già nel 2007 un decreto dell'ex ministro Livia Turco autorizza l'utilizzo dei principi attivi della cannabis nella terapia farmacologica, ma con complesse procedure burocratiche e tempi di attesa interminabili. Adesso invece, almeno in Toscana, ospedali, Asl e cliniche convenzionate si attiveranno in prima battuta perché i pazienti possano accedere a questi preparati senza dover aspettare.

Anche la Puglia è sensibile alla questione: dall'ottobre del 2011 si sperimenta nell'ospedale di Casarano, in provincia di Lecce, la somministrazione mensile e gratuita di cannabis terapeutica per curare la sclerosi multipla.

COME CAMBIERÀ L'AGGIORNAMENTO PROFESSIONALE

Meno conferenze,
più sessioni
pratiche, la
formula ideale
dell'aggiornament
o secondo la ESC

La formazione professionale ha bisogno dei finanziamenti privati, ma per funzionare meglio deve puntare a cambiare formule: meno eventi tradizionali e più sessioni pratiche con lavori a piccoli gruppi, che permettano di misurarsi con i problemi della clinica reale. È in sintesi il contenuto del Libro bianco redatto dalla Società Europea di Cardiologia (Esc) che riflette sul rapporto tra industria sanitaria e le associazioni di medici sul finanziamento dei programmi Ecm. Il documento è pubblicato da *European Heart Journal*. Trasparenza e rigore etico sono le parole chiave citate più volte dal documento, mai separate da un realistico senso pratico. «Senza il supporto dell'industria sanitaria per l'offerta di educazione continua in medicina, l'onere ricadrebbe inevitabilmente sul settore pubblico, un'opzione chiaramente da escludere alla luce delle attuali condizioni economiche in Europa», ha dichiarato Michel Komajda, presidente della ESC. «L'integrazione dei progressi della medicina è possibile solo se questi vengono comunicati in maniera efficace – ha aggiunto – e ogni cardiologo ha il dovere professionale ed etico di tenersi aggiornato per offrire ai pazienti l'assistenza migliore possibile in conformità con i progressi raggiunti».



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

MANGIARE FRUTTI DI BOSCO RITARDA IL DECLINO COGNITIVO

Fran Lowry

May 1, 2012 — Increased consumption of blueberries and strawberries appears to slow cognitive decline in older women, according to an analysis of data from the Nurses' Health Study (NHS).

"Increasing berry intake appears to slow memory decline by up to 2.5 years," lead author, Elizabeth E. Devore, ScD, from the Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, told *Medscape Medical News*. "By this, we mean that women eating the most berries vs. little to no berries had memory differences equivalent to women 2.5 years apart in age."

The news study was [published online](#) April 25 in the *Annals of Neurology*.

Berries and Flavonoids

In their prospective, observational study, which was funded by the National Cancer Institute and the California Strawberry Commission, Dr. Devore and her team evaluated long-term intake of berries and flavonoids in relation to memory decline in 16,010 older women who were participants in the NHS.

The NHS encompasses a large population cohort of 121,700 female registered nurses aged 30 to 55 years who completed health and lifestyle questionnaires starting in 1976.

Between 1995 and 2001, cognitive function was measured every 2 years in study participants aged 70 and older. The mean age of the women in the current analysis was 74, and their mean body mass index was 26 kg/m².

"Experimental data show that berry supplementation enhances neuronal function and survival and ameliorates age-related cognitive impairment in rodents," Dr. Devore noted.

Berries are particularly high in a subclass of flavonoids called anthocyanidins, which can cross the blood-brain barrier and localize in the hippocampus, known to be an area of the brain involved in learning and memory, she said.

"Flavonoids have powerful antioxidant and anti-inflammatory properties, and both oxidative stress and inflammation are thought to be important contributors to cognitive impairment. So increased flavonoid consumption could be a potential strategy for reducing cognitive decline in older adults," she said.

The researchers found that greater intakes of blueberries and strawberries were associated with slower rates of cognitive decline.

After adjustment for age and education, greater consumption of blueberries was highly associated with slower decline in the global score (P trend = .010), the verbal score (P trend = .016), and the Telephone Interview of Cognitive Status (P trend = .027).

The mean difference in rate of global decline was 0.04 standard unit over the study period (95% confidence interval [CI], 0.01 - 0.07) in women who had 1 or more servings of blueberries per week vs those who ate less than 1 serving per week.



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

They also found that a greater intake of strawberries was related to slower decline in the global and verbal scores after adjustment for age (P trend for global score = .021) and education (P trend for verbal score = .014).

Women who ate 2 or more servings of strawberries per week had an average decline in the global score that was 0.03 standard unit less over the study follow-up period compared with women who had less than 1 serving per week (95% CI, 0.00 - 0.06).

Overall in the study population, the researchers found that 1 year of age was associated with a mean decline of 0.02 standard unit on the global score over the follow-up period.

"Thus, the mean differences that we observed comparing extreme categories of blueberry and strawberry intakes were equivalent to approximately 1.5 to 2.5 years of cognitive aging," Dr. Devore explained. "Women with higher berry intake appeared to have delayed their cognitive aging by up to 2.5 years."

However, she cautioned that although the study controlled for other health factors, the possibility that the preserved cognition in those who ate more berries may be also influenced by other lifestyle choices, such as exercising more, cannot be ruled out.

The study does, however, have strengths, she said. "It is the first large epidemiologic study of long-term berry and flavonoid intake in relation to memory decline, utilizing information from over 16,000 older women. In addition, we collected information on berry intake over 20 years prior to initial memory testing, which enabled us to analyze long-term patterns of berry intake."

For now, however, doctors can tell their patients that eating berries may delay memory decline. "Specifically, eating 1 or more servings per week of blueberries or 2 or more servings per week of strawberries appears to be associated with memory benefits," Dr. Devore said.

Remain Skeptical

Commenting on this study for *Medscape Medical News*, David Knopman, MD, from the Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, and a spokesperson for the American Academy of Neurology, agreed that the study did have its strengths, including the fact that mid-life dietary practices were assessed at the time, not retrospectively, and its inclusion of a very large number of women who had had 3 cognitive assessments.

However, he said he still has concerns about the study.

"The concerns that I have about the report stem primarily from the fact that studies of associations between dietary habits and health outcomes are notoriously difficult to replicate," Dr. Knopman said. "Second, the possibility of residual confounding by general health behavior, levels of physical activity, socioeconomic status is a possibility that cannot be discounted. The authors acknowledge this.

I would note that inclusion of physical activity and household annual income in the statistical models that they used attenuated the associations to the point that they were no longer significant.

"Further, I would note that inclusion of physical activity and household annual income in the statistical models that they used attenuated the associations to the point that they were no longer significant at the $p < 0.05$ level for 2 of 3 of the cognitive outcomes," he said.



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

"The authors presented the results but did not comment on these analyses in the text of their article or in the abstract. I think that the authors should have said: 'When controlling for other health-related variables, the associations were attenuated and raise questions about the specificity of our findings.' Therefore, I remain skeptical that these results reflect what the authors say they do," Dr. Knopman said.

The study was funded by the National Cancer Institute and the California Strawberry Commission. Dr. Devore and Dr. Knopman have disclosed no relevant financial relationships.

Ann Neurol. Published online April 25, 2012. [Abstract](#)

IPOTIROIDISMO SUBCLINICO E RISCHIO DI ISCHEMIA MIOCARDICA

Arch Intern Med. Published online April 23, 2012. doi:10.1001/archinternmed.2012.1159.

L'ipotiroidismo subclinico è stata associato con le malattie cardiache su base ischemica. Lo scopo di questo studio è stato valutare l'associazione tra il trattamento di ipotiroidismo subclinico con levotiroxina con la morbilità e la mortalità per malattie cardiache ischemiche. È stato utilizzato il database dei medici di medicina generale del Regno Unito per identificare i pazienti con ipotiroidismo subclinico di nuova insorgenza (livelli sierici di tireotropina di 5,01-10,0 mUI/L e normali livelli di tiroxina libera) registrati nel corso del 2001; i risultati degli outcome sono stati analizzati fino a marzo 2009. Tutte le analisi sono state effettuate separatamente per gli individui più giovani (40-70 anni) e anziani (>70 anni). L'hazard ratio (HR) per eventi ischemici (fatali e non fatali) sono stati calcolati dopo correzione per i fattori di rischio tradizionali per malattie cardiache ischemiche convenzionali IHD, per i livelli basali di tireotropina e l'inizio del trattamento con levotiroxina come covariabile tempo-dipendente. L'ipotiroidismo subclinico è stato identificato in 3.093 individui giovani e in 1.642 individui anziani. In un follow-up mediano di 7,6 anni, il 52,8% dei pazienti più giovani e il 49,9% dei più anziani sono stati trattati con levotiroxina. Ci sono stati 68 eventi di malattia cardiaca ischemica (4,2%) e 97 nei 1.459 soggetti non trattati (6,6%). Al contrario, nel gruppo di pazienti più anziani ci sono stati 104 eventi negli 819 pazienti trattati (12,7%) e 88 eventi nei 823 soggetti non trattati (10,7%). In conclusione, il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico con levotiroxina è stato associato a un minor numero di eventi di malattie cardiovascolari ischemiche in individui più giovani, ma lo stesso non pareva confermarsi nei pazienti più anziani. Appare pertanto d'obbligo uno studio randomizzato riguardo il trattamento dell'ipotiroidismo subclinico e gli outcome vascolari



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

UNA RISONANZA MAGNETICA SVELA SE IL FARMACO ANTI-ALZHEIMER E' EFFICACE

Uno studio condotto dal Dipartimento di Psicologia dell'Università di Milano-Bicocca, in collaborazione con l'Azienda ospedaliera Niguarda Ca' Granda e il Dipartimento di Psicologia dell'Università di Pavia, pubblicato su Behavioral Neurology, ha dimostrato che i pazienti alzheimer che subiscono un progressivo peggioramento nonostante il trattamento farmacologico con inibitori dell'acetilcolinesterasi - principio attivo utilizzato in larga misura nella terapia per contrastare l'Alzheimer - hanno una significativa atrofia dei nuclei profondi del cervello colinergici e dei fasci di sostanza bianca circostanti. "La ricerca - spiega Eraldo Paulesu, docente di Psicobiologia e responsabile dello studio - rappresenta quella che gli anglosassoni chiamerebbero una 'proof of principle', ovvero la dimostrazione che potrà diventare possibile monitorare efficacemente la risposta alla principale classe di farmaci utilizzati per ritardare il declino cognitivo nella malattia di Alzheimer. Bisogna ricordare - aggiunge l'esperto - che non esiste un singolo test di laboratorio o clinico per fare diagnosi di demenza, né tanto meno per predire la risposta ai farmaci che rendono disponibile una maggior quantità di acetilcolina nel cervello". "Attraverso una risonanza magnetica strutturale analizzata con tecnica di Voxel-Based Morphometry - aggiunge - è possibile individuare le aree del cervello in cui c'è una riduzione significativa di sostanza grigia oppure di sostanza bianca". Lo studio, finanziato dall'Assessorato alla Sanità della Regione Lombardia e condotto su un panel di 23 pazienti, ha dimostrato che una risonanza magnetica strutturale, eseguita dopo un breve periodo di trattamento farmacologico (9 mesi), permette di differenziare i pazienti che rispondono alla terapia da quelli che non traggono beneficio alcuno.



From [Heartwire](#)

L'AZITROMICINA PUÒ AUMENTARE LA POSSIBILITÀ DI MORTE CARDIACA IMPROVVISA

Marlene Busko

Read the [Medscape Alert](#) on the FDA's follow-up on this study.

May 16, 2012 (Nashville, Tennessee)— During a five-day course of **azithromycin**, patients had a small, increased risk of sudden cardiac death compared with those receiving **amoxicillin** or no antibiotics, in an observational study [1]. The small, heightened risk was greater among patients with the most baseline cardiovascular risk factors. Although the study tried to account for differences in patients receiving amoxicillin vs azithromycin, some deaths may be explained by differences in illness severity, an outside expert suggests.

The study is published in the May 17, 2012 issue of the *New England Journal of Medicine*.

"All antibiotics have risks and benefits, and our study will add important information concerning the risks of azithromycin," lead author **Dr Wayne Ray** (Vanderbilt University School of Medicine, Los Angeles) told **heartwire**. "For patients with high baseline cardiovascular risk, the cardiovascular effects of azithromycin are likely to be an important factor in the prescribing decision." **Levofloxacin** can in rare cases cause serious arrhythmias and sudden death, and this study suggests that azithromycin has a similar level of adverse cardiac effects, he added.

However, the findings should be interpreted with caution, **Dr David Juurlink** (University of Toronto, ON) told **heartwire**, since azithromycin may have been prescribed for sicker patients. "I think it is possible that some patients who died on azithromycin may have died as a result of a proarrhythmic effect of the drug," he said. "But it's simply not possible to know how many of the deaths in the sample were drug-related and how many were related to illness."

The macrolide antibiotics **erythromycin** and **clarithromycin** can increase the risks of serious ventricular arrhythmias and sudden cardiac death, but only recently have reports suggested that this is also true for azithromycin, the authors write.

They examined data from patients enrolled in the Tennessee **Medicaid** program between 1992 and 2006.

The cohort included patients taking:

- Azithromycin (347 795 prescriptions).
- No antibiotics, in four control periods (1 391 180 control periods).
- Amoxicillin (1 348 672 prescriptions).
- **Ciprofloxacin** (264 626 prescriptions).
- Levofloxacin (193 906 prescriptions).

The patients were aged 30 to 74 with a mean age 49, and 77% were women. Their cardiovascular risk score was based on factors including prior MI, heart failure, diabetes, age, and sex.

The control patients were matched with patients taking azithromycin using a propensity score for 153 covariates.



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

Amoxicillin has similar indications to azithromycin, the authors write, and is without adverse cardiac effects. "The indications [for these two drugs] overlap and . . . may depend on organism susceptibility," Ray said. "Common indications . . . were minor infections such as chronic sinusitis or acute bronchitis."

Compared with patients receiving amoxicillin therapy, during five days of azithromycin therapy, there were an estimated 47 additional cardiovascular deaths per one million courses of therapy. Among patients in the highest decile of cardiovascular risk score, there were an estimated 245 additional cardiovascular deaths per one million courses of azithromycin therapy.

The risks of cardiovascular death were similar for ciprofloxacin and amoxicillin and for levofloxacin and azithromycin.

Azithromycin Proarrhythmic, Degree of Risk Debatable

"The study raises awareness of a potential rare side effect of azithromycin and other drugs of that class, which is useful especially when the outcome is serious, [and it] should serve to remind clinicians that perhaps they need to be more judicious when they are prescribing," Juurlink agreed.

However, in practice, azithromycin is often used for patients with respiratory infections such as pneumonia or chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations, whereas amoxicillin is often used as a treatment for urinary tract infection (UTI), so patients prescribed azithromycin will be sicker, he noted. "Patients prescribed azithromycin were more likely to have a respiratory process, be on a beta blocker, a statin, and an ACE inhibitor [and, of special note, were] more likely to have received a beta agonist [suggesting respiratory infection]. . . . Although the design and analysis of this study are really quite sophisticated, these sorts of imbalances are very hard to overcome."

In reply, Ray noted that "the azithromycin risk returns to baseline on days 6 to 10, suggesting strongly that we are not measuring the effect of underlying comorbidity, [and] all of the factors mentioned . . . were controlled for in the statistical analysis."

*The study was supported by a grant from the **National Heart, Lung, and Blood Institute** and a cooperative agreement from the **Agency for Healthcare Quality and Research Centers for Education and Research on Therapeutics**. Ray had no disclosures. Disclosures for the coauthors are available at www.nejm.org .*



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

From [Medscape Medical News](#) > [Neurology](#)

ANCORA EVIDENZE CHE L'ATTIVITÀ FISICA PROTEGGE DALL'INVECCHIAMENTO CEREBRALE

Megan Brooks

May 16, 2012 — New data from the Rush Memory and Aging Project provide more evidence that staying physically active may protect the aging brain from Alzheimer's disease (AD).

In a group of more than 700 elderly individuals free of dementia at baseline, a higher level of total daily physical activity, determined objectively via 24-hour actigraphy, was associated with a lower risk for the subsequent development of AD, as well as a slower rate of cognitive decline.

The association remained "robust" after accounting for a wide variety of potentially confounding factors, and supports efforts to encourage physical activity even in the very old, conclude Aron S. Buchman, MD, from the Rush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center in Chicago, Illinois, and colleagues.

Their findings [were published](#) in the April 24 issue of *Neurology*.

Objective Activity Data

The authors of a [linked editorial](#) point out that this is the first study to report prospective associations of physical activity with AD and cognitive decline using an objective measurement of physical activity, which "importantly eliminates recall bias, and includes an all-encompassing measure of daily physical activity."

Most prior studies have consistently associated physical activity with decreased risk for cognitive decline and dementia but have relied on self-report measures of physical activity without objective validation.

During the study, 716 dementia-free individuals (mean age, 82 years) wore an actigraph on the nondominant wrist 24 hours a day for up to 10 days. The device records total daily exercise and nonexercise physical activity. As part of the ongoing prospective observational Rush Memory and Aging Project, participants underwent structured annual clinical exams, including a battery of 19 cognitive tests.

Over an average of 3.5 years, 71 participants (9.9%) developed AD. According to a Cox proportional hazards model adjusted for age, sex, and education, level of total daily physical activity was associated with incident AD (hazard ratio, 0.477; 95% confidence interval, 0.273 - 0.832).

The association remained after further adjustment for self-report physical, social, and cognitive activities, as well as current level of motor function, depressive symptoms, chronic health conditions, and *APOE* allele status.

According to the investigators, an individual with low total daily physical activity (10th percentile) had a more than 2-fold higher risk of developing AD as compared with a participant with high total daily physical activity (90th percentile).

In a linear mixed-effect model, the level of total daily physical activity was also associated with a slower rate of global cognitive decline (estimate, 0.033 [standard error, 0.012]; $P = .007$), particularly for episodic memory, working memory, perceptual speed, and visuospatial abilities.

Pragmatic Implications



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

Dr. Buchman and colleagues say the finding that not only exercise but also higher levels of nonexercise activity are associated with cognition in old age has "important implications not only for observational studies but also for the design of physical activity intervention studies and cognition in old age. Older individuals, for whom participation in formal exercise may be constrained because of underlying health problems, may nonetheless benefit from a more active lifestyle through increases in the full spectrum of routine activities," they explain.

Michal Schnaider Beeri, PhD, from the Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine in New York City, and Laura Middleton, PhD, from the Joseph Sagol Neuroscience Center, Sheba Medical Center, Tel Hashomer, Israel, agree.

"These results may have substantial pragmatic implications for public health," they write in their editorial. "Motivating the elderly to be physically active, even if mobility is limited, may decrease their risk of developing AD. Since in the Buchman et al. study the actigraph was attached to the wrist, cooking, washing dishes, playing cards, and even activity in the setting of reduced mobility, such as moving a wheelchair with one's arms, constitute nonexercise physical activity from which elderly may benefit," they note.

As for the research implications, Dr. Buchman and colleagues say, going forward, it may be particularly important to measure exercise and nonexercise activities in older adults.

"It is likely that with falling cost and technologic advances," the study authors conclude, the use of actigraphs and other devices that provide objective data "will become more commonplace, increasing the precision and specificity of physical activity measures and facilitating efforts to explicate the link between physical activity and cognition in old age."

The study was supported by the National Institutes of Health and the National Institute on Aging, the Illinois Department of Public Health, and the Robert C. Borwell Endowment Fund. The study and editorial authors have disclosed no relevant financial relationships.

Neurology. 2012;78:1290-1291,1323-1329. [Abstract Editorial](#)



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI

GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

UNA QUANTITÀ IMPRESSIONANTE DI DATI E TRIAL CLINICI SUPPORTANO L'ASSOCIAZIONE PERINDOPRIL-AMLODIPINA NELLA PREVENZIONE CARDIO-CEREBROVASCOLARE.

I farmaci inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I in angiotensina II (ACE-inibitori) sono strumenti essenziali, raccomandati dalle principali linee-guida internazionali, nel trattamento di pazienti con cardiopatia ischemica cronica in assenza ed in presenza di precedente infarto miocardico. Negli ultimi anni, numerosi studi clinici controllati e randomizzati hanno portato prove molto solide in favore di un trattamento di combinazione tra ACE-inibitori e calcio-antagonisti (CCBs), soprattutto di tipo diidropiridinico come l'amlodipina in questo tipo di pazienti.

Basi farmacologiche.

I meccanismi farmacologici alla base dell'efficacia dei farmaci ACE-inibitori nei pazienti con cardiopatia ischemica sono molteplici. È ben noto che l'angiotensina II promuove la crescita della placca aterosclerotica attraverso vari meccanismi tra i quali l'accumulo di colesterolo nella placca e la differenziazione e la migrazione di cellule muscolari lisce dalla tonaca media alla tonaca intima. L'accumulo di radicali liberi e la conseguente inibizione dell'ossido di azoto endoteliale, indotti dall'angiotensina II, inducono accumulo di cellule infiammatorie e flogosi all'interno della placca che, quindi, tende a divenire instabile e ad ulcerarsi o fissurarsi. L'angiotensina II è anche in grado di inibire la fibrinolisi al di sopra della placca ulcerata o fissurata attraverso l'aumento del PAI-1, effetto inibito dagli ACE-inibitori. D'altra parte, i CCBs inibiscono l'ingresso di ioni calcio sia nella cellula muscolare cardiaca, sia in quella vascolare e, attraverso questo meccanismo, riducono le resistenze vascolari periferiche e la pressione arteriosa (PA). I CCBs diidropiridinici (amlodipina, nifedipina, etc) sono più potenti a livello delle cellule vascolari, il verapamil è più potente a livello delle cellule cardiache, mentre il diltiazem ha un effetto intermedio (inferiore al verapamil sulle cellule cardiache ed inferiore ai diidropiridinici sulle cellule vascolari). L'effetto antiipertensivo di tutti i CCBs è dose-dipendente. L'amlodipina ha il vantaggio aggiuntivo di una lunga durata di azione, che eccede le 24 ore, e di un effetto ad inizio progressivo ed intensità costante nelle 24 ore, senza rischi di brusche ipotensioni. Il lieve incremento di attività del sistema renina-angiotensina indotto dalla vasodilatazione causata dai beta bloccanti giustifica ampiamente, da un punto di vista farmacologico, la combinazione con ACE-inibitori. In effetti, varie ricerche cliniche controllate hanno dimostrato che l'effetto antiipertensivo della combinazione tra ACE-inibitori e CCBs è quantomeno additivo, o in certi casi anche più che additivo, rispetto ai singoli componenti dell'associazione. Questo comporta una maggiore possibilità di successo terapeutico (PA <140/90 mmHg) nei pazienti trattati con la combinazione ACE-inibitori + CCBs rispetto ai singoli componenti. È stato anche dimostrato che la combinazione tra ACE-inibitori e CCBs potenzia l'effetto dei singoli componenti sulla pressione aortica centrale (i.e., nell'aorta ascendente). Un'altra caratteristica delle combinazioni tra ACE-inibitori e CCBs è la riduzione degli edemi periferici indotti dalla componente CCBs. Si tratta infatti di edemi non dovuti a ritenzione idrica, ma ad intrappolamento di sangue a livello arteriolare. La riduzione del tono venoso indotta dagli ACE-inibitori è in grado di ridurre significativamente l'incidenza di edema, favorendo il deflusso di sangue verso le vene. Infine, l'assenza di farmaci diuretici nella combinazione comporta utili vantaggi indiretti in termini di prevenzione degli squilibri elettrolitici (ipopotassiemia) e del quadro glicometabolico (iperglicemia fino alla comparsa di diabete) potenzialmente inducibili dai diuretici.

Evidenze cliniche.

Lo studio **ASCOT-BPLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure-Lowering Arm)** ha incluso pazienti ipertesi con almeno 3 fattori di rischio aggiuntivo. I pazienti randomizzati nel braccio amlodipina, con o senza aggiunta di perindopril, hanno mostrato, rispetto ai pazienti randomizzati al braccio atenololo, con o senza aggiunta di diuretico, una riduzione dell'11% della mortalità totale ($p < 0.05$) e del 24% della mortalità cardiovascolare ($p < 0.05$), oltre che di altri eventi pre-definiti (ictus fatale e non fatale, eventi cardiovascolari totali, diabete, etc). Lo studio **ACCOMPLISH (Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension)** ha incluso pazienti ipertesi con concomitanti fattori di rischio cardiovascolare. I pazienti randomizzati al gruppo di combinazione fissa tra benazepril + amlodipina hanno mostrato, rispetto ai pazienti randomizzati al gruppo di combinazione fissa tra benazepril + idroclorotiazide, una riduzione ($p < 0.001$) dell'end point primario (morte cardiovascolare, infarto o ictus non fatale, ospedalizzazione per angina, rivascolarizzazione ed arresto cardiaco resuscitato) e, segnatamente, dell'infarto miocardico ($p = 0.04$) e delle procedure di rivascolarizzazione coronarica



ASSOCIAZIONE GERIATRI EXTRAOSPEDALIERI GERIATRIA ITALIANA TERRITORIALE

Via M. Tenore, 17 – 80100 NAPOLI

www.associazionegeriatri.it

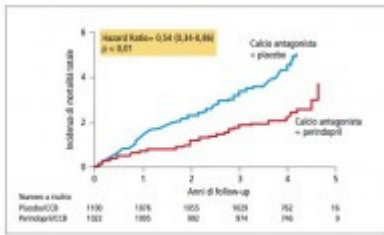


Figura 1. Incidenza di mortalità per tutte le cause in pazienti trattati con calcio-antagonisti + placebo, oppure calcio-antagonisti + perindopril nello studio EUROPA.

($p=0.04$). L'utilità dell'amlodipina in pazienti con cardiopatia ischemica cronica documentata è stata osservata anche nello studio **CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis)**. In questo studio, 1.997 pazienti con stenosi coronarica documentata all'angiografia sono stati randomizzati all'amlodipina 10 mg, all'enalapril 20 mg o al placebo. L'end point primario (composito di eventi cardiovascolari maggiori) si è ridotto del 31% con amlodipina rispetto al placebo ($p=0.003$), ma solo del 15% con enalapril rispetto al placebo ($p=n.s.$). Addirittura, l'incidenza di ricoveri ospedalieri per aggravamento dell'angina è risultata significativamente più bassa (-41%; $p=0.003$) nel gruppo amlodipina rispetto al gruppo enalapril. Nel complesso, questi dati suggeriscono fortemente uno specifico effetto favorevole della combinazione tra ACE-inibitori e amlodipina sulle complicanze di tipo coronarico. L'efficacia del perindopril in pazienti con cardiopatia ischemica cronica è stata dimostrata molto chiaramente nello studio **EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in patients with stable Coronary Artery Disease)**, che ha incluso 13.655 pazienti con cardiopatia ischemica documentata. Questi pazienti sono stati seguiti per 4,2 anni. I pazienti randomizzati al perindopril hanno mostrato, rispetto ai pazienti randomizzati al placebo, una riduzione ($p<0,0005$) dell'end point primario (morte cardiovascolare, infarto non fatale, arresto cardiaco resuscitato) del 20% e, segnatamente, della mortalità totale, della mortalità cardiovascolare e dell'infarto miocardico ($p<0,05$). Al momento della randomizzazione, il 32% dei pazienti arruolati nello studio EUROPA era in trattamento con CCBs. Alcuni tra questi pazienti (1.022 nel gruppo perindopril, 1.100 nel gruppo placebo) hanno continuato ad assumere CCBs per tutta la durata dello studio. Al termine dello studio, i pazienti in trattamento con CCBs + perindopril hanno mostrato, rispetto ai pazienti in trattamento con CCBs + placebo, una riduzione significativa dell'end point primario (4,9 vs 7,5%; riduzione del 35%, $p<0,05$) e della mortalità totale (2,6% vs 4,8%; riduzione del 46%, $p<0,001$), ed una tendenza non significativa alla riduzione della mortalità cardiovascolare (-41%), dell'infarto miocardico (-28%) e dello scompenso cardiaco (-54%). La figura 1 mostra l'andamento delle curve di sopravvivenza relative alla mortalità totale, sicuramente il più importante tra gli end point. Questi risultati supportano l'ipotesi di un effetto sinergico, in termini prognostici (eventi coronarici maggiori, mortalità totale), tra ACE-inibitori e CCBs in pazienti con cardiopatia ischemica. Secondo i principi della Evidence Based Medicine, possiamo affermare tale

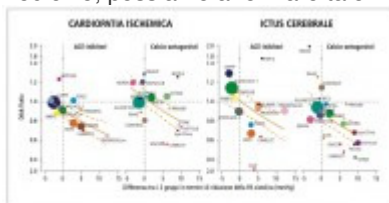


Figura 2. A parità di effetto antipertensivo, gli ACE-inibitori sono più potenti dei calcio-antagonisti in termini di prevenzione della cardiopatia ischemica, mentre i calcio-antagonisti sono più potenti degli ACE-inibitori per la prevenzione dell'ictus cerebrale.

effetto, documentato con la combinazione perindopril-amlodipina, non dovrebbe essere estrapolato ad altre combinazioni farmacologiche in assenza di chiare dimostrazioni. Proprio per questa ragione, la combinazione perindopril-amlodipina ha recentemente ottenuto l'indicazione al trattamento non solo dell'ipertensione essenziale, ma anche della "coronaropatia stabile". Una nostra meta-analisi, pubblicata qualche anno fa, aveva mostrato che, a parità di effetto antipertensivo, gli ACE-inibitori sono più potenti dei CCBs in termini di prevenzione della cardiopatia ischemica, mentre, d'altra, parte, i CCBs sono più potenti degli ACE-inibitori per la prevenzione dell'ictus cerebrale (Figura 2). Anche questo dato, in aggiunta agli altri, supporta indirettamente l'impiego delle due classi farmacologiche in associazione, in particolare in ambito cardiologico. Tra le combinazioni disponibili tra ACE-inibitori e CCBs, l'associazione tra perindopril ed amlodipina è certamente quella che ha ricevuto le maggiori dimostrazioni in studi controllati e randomizzati basati su eventi cardiovascolari maggiori. Essendo l'unica combinazione ACE-inibitori/CCBs approvata nel trattamento della coronaropatia stabile, il suo impiego è fortemente raccomandato in un ambito cardiologico.

Paolo Verdecchia - Fabio Angeli* - Cristina Poltronieri* - Marta Garofoli - Elisa Ramundo

Ospedale di Assisi,

Struttura Complessa di Medicina

*Ospedale Media Valle del Tevere, Servizio di Cardiologia