

SIIA: Sezione Liguria Piemonte Valle d'Aosta

Coordinatore: Aldo Pende

Consiglieri: Antonio Ferrero

Franco Rabbia

Newsletter 15.03.2021

A cura di Giuliano Pinna

Collaborazione redazionale: Antonio Ferrero

<u>1</u>	Nell'OSA i betabloccanti sono superiori agli altri farmaci antipertensivi per abbassare la pressione	2
2	Bassa pressione arteriosa e outcome sfavorevoli in corso di ictus	5
3	Sinossi delle linee guida 2020 del Department of Veterans Affairs/U.S. Department of Defense sul trattamento dell'ipertensione nelle cure primarie	7
4	Intensificazione del trattamento antipertensivo nei pazienti ricoverati. È buona pratica?	11
5	Abbassamento intensivo della pressione Vs abbassamento standard in pazienti con ictus ischemico severo. Un sottostudio del trial ENCHANTED	12
6	Il trattamento ormonale nei transgender. È pericoloso?	15
7	Errore umano nelle rilevazioni automatiche della pressione	17
8	Anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K in pazienti con fibrillazione atriale e precedente sanguinamento gastrointestinale	21
9	Controllare la pressione arteriosa prima della prescrizione online della pillola contraccettiva combinata	24
10	<i>NON SOLO IPERTENSIONE</i> . Il trattamento farmacologico della schizofrenia 2021	26

❖ 1. Nell'OSA i betabloccanti sono superiori agli altri farmaci antipertensivi per abbassare la pressione

BB Beta Blocker	Apnea ostruttiva del sonno (OSA) e ipertensione sono molto comuni nel mondo, e responsabili entrambe di un aumento della mortalità cardiovascolare. C'è una considerevole sovrapposizione tra queste condizioni, (approssimativamente il 50% dei pazienti OSA sono ipertesi e il 30-40% dei pazienti ipertesi presentano OSA) e l'OSA è considerata una delle cause più frequenti di ipertensione resistente. Purtroppo il drammatico miglioramento dell'OSA con la CPAP porta solo ad una modesta riduzione della pressione arteriosa (PA)*, per cui è necessario affrontare gli specifici aspetti della terapia antipertensiva in pazienti con OSA e ipertensione. In effetti, i primi piccoli studi sull'efficacia della terapia antipertensiva nei pazienti con OSA hanno fornito risultati incoerenti e non ci sono prove certe se esista una specifica classe di farmaci particolarmente efficace nella gestione dell'ipertensione e dell'OSA in comorbidity.	* <i>approssimativamente da 2-3 mmHg: una grandezza spesso non adeguata per il controllo della PA</i>
CAH Central Acting Antihypertensive		
CCB Blocker Calcium Channel Blocker		
CPAP Positive Airway Pressure		
OSA Obstructive Sleep Apnea		
RAS-I Inibitori Del Sistema Renina Angiotensinica		

L'OSA è associata ad una maggiore attività simpatica, probabilmente responsabile (o almeno corresponsabile) dei cambiamenti cardiovascolari che portano all'ipertensione; quindi dal punto di vista teorico i farmaci con proprietà inibitorie simpatiche, in particolare i beta bloccanti (BB), dovrebbero essere efficaci nel controllo della PA nell'OSA. Abbiamo studi di conferma a proposito, che però sono piccoli. Inoltre, sebbene ci fossero prove che suggerivano un'efficacia superiore dei BB sul controllo della PA notturna nei pazienti OSA, il controllo della PA diurna *office* di BB era simile rispetto ad altri farmaci antipertensivi.

Svedmyr e coll. in questo studio hanno analizzato l'uso di farmaci antipertensivi in relazione all'efficacia del controllo della PA in una grande coorte europea multicentrica di sleep apnea, in base all'ipotesi che nei pazienti OSA con ipertensione i BB da soli o in combinazione possano fornire una riduzione della PA *office* superiore agli altri antipertensivi, indipendentemente dai fattori confondenti convenzionali.

Il messaggio

Questo studio di registro multicentrico fornisce nuove conoscenze sulla gestione dell'ipertensione nei pazienti con disturbi respiratori del sonno. In questa coorte di pazienti OSA

- l'ipertensione non controllata è prevalente e costantemente superiore al 50%
- i RAS-I sono la classe di farmaci più utilizzata
- il trattamento con BB, sia in monoterapia che in terapia combinata, era associato ad un migliore controllo della PA. Il maggiore effetto sulla BP dei BB è rimasto significativo dopo la regolazione per importanti fattori confondenti. Q
- Questo studio di registro comprende la più vasta popolazione di pazienti studiata riguardo all'efficacia della terapia antipertensiva nell'OSA.

Per approfondire

Pazienti con OSA ipertesi in terapia antipertensiva dall' European Sleep Apnea Database (ESADA) (n=5818, 69% uomini, età 58 11 anni, indice di massa corporea 33 7 kg / m², indice di apnea ipopnea 34 26 eventi / h).

I farmaci segnalati [BB, diuretico, bloccante renina-angiotensina (RAS-I), bloccanti dei canali del calcio (CCB) e antipertensivi ad azione centrale (CAH)] sono stati classificati secondo il codice ATC (anatomical therapeutic chemical).

La PA office è stata confrontata nei pazienti in monoterapia o in terapia di combinazione per il controllo dei fattori confondenti.

Risultati:

Una SBP scarsamente controllata secondo le linee guida ESC / ESH/ESC 2013 è stata trovata nel 66% dei pazienti. I pazienti in monoterapia con RAS-I, CCB o CAH avevano una SBP superiore in mmHg, rispetto a quelli trattati con BB, come segue

- | | | | |
|---------|----------------------------|--------------------|---------|
| • RAS-I | 2.2 (95% CI da 1,4 a 3,0), | modello aggiustato | P=0,007 |
| • CCB | 3,0 (95%CI da 1,9 a 4,1) | modello aggiustato | P=0,008 |
| • CAH | 3,0 (95%CI da 1,7 a 4,7) | modello aggiustato | P=0,017 |

I pazienti con combinazione di due farmaci antipertensivi, la SBP era più alta, rispetto ai pazienti trattati con BB/diuretico, come segue:

- | | | | |
|--------------|--------------------------|--------------------|---------|
| • CCB/RAS-I | 5,5 (95%CI da 4.0 a 7.1) | modello aggiustato | P<0,001 |
| • BB/RAS-I | 5.1 (95%CI da 3.7 a 6.6) | modello aggiustato | P<0,001 |
| • BB/CCB | 4.3 (95%CI da 2.5 a 6.1) | modello aggiustato | P=0,018 |
| • Diur/RAS-I | 3.1 (95%CI da 1.6 a 4.6) | modello aggiustato | P=0,036 |

Conclusioni

In questa grande coorte clinica la PA è stata scarsamente controllata nei pazienti con OSA dai farmaci antipertensivi, ma, rispetto agli altri, il trattamento con BB da soli o BB in combinazione con un diuretico era associato ad una più bassa pressione sistolica.

Superior hypertension control with betablockade in the European Sleep Apnea Database

Svedmyr e coll. on behalf of the European Sleep Apnea Database (ESADA) study group

Journal of Hypertension 2021, 39:292–301

DAL COMMENTO EDITORIALE

Nonostante ciò...non ci sono dati solidi che dimostrino che nell'OSA i beta-bloccanti da soli o in combinazione siano superiori ad altre classi di farmaci antipertensivi nel controllare i livelli pressori.

Pochi studi hanno valutato questo problema con campioni di piccole dimensioni dei pazienti e risultati contrastanti in termini di riduzione della PA. Inoltre, non è chiaro se questi farmaci influenzino l'indice di apnea-ipopnea (AHI) (ad eccezione di un singolo studio sembra che non lo influenzino); tuttavia, i pazienti in trattamento con beta-bloccanti presentano un minore aumento della frequenza cardiaca indotta dall'apnea e un minore carico aritmico.

Va detto, tuttavia, che i betabloccanti non selettivi dovrebbero essere evitati nell'OSA, poiché potrebbero peggiorare l'ostruzione delle vie aeree e la sensibilità all'insulina.

Treating hypertension with beta blockers: the European Sleep Apnea Database

J. Manolise coll.

Journal of Hypertension 2021, 39:231–233

❖ 2. Bassa pressione arteriosa e outcome sfavorevoli in corso di ictus

AIS
acute ischemic stroke

BP
blood
pressure

ICH
intracerebral
hemorrhage

SAE
serious adverse
events

La pressione arteriosa (BP) è spesso alterata nell'ictus, tipicamente come risposta ipertensiva acuta entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi, presumibilmente per cause correlate all'ischemia cerebrale e/o alla pressione intracranica elevata. E a differenza dell'ipertensione cronica, sempre associata ad eventi clinici avversi, questo innalzamento pressorio post ictus, entro certi limiti può essere non solo dannoso ma persino protettivo e trial clinici controllati randomizzati sull'abbassamento della BP in queste situazioni hanno prodotto risultati contrastanti, e i benefici sul recupero funzionale sarebbero comunque maggiori per l'emorragia intracerebrale (ICH) che per l'ictus ischemico (AIS) acuto. In sostanza, valori pressori bassi (variamente definiti da una SBP <120, <130 o <155 mmHg), che esprimono una situazione meno frequente di presentazione dell'ictus acuto, hanno un significato prognostico sfavorevole ben riconosciuto, ma esistono incertezze se ciò rappresenti un *fattore* di rischio o un *marker* di dovuto a fattori morbosi preesistenti o a una lesione cerebrale critica da pressione di perfusione già alterata.

Una SBP bassa all'esordio di un ictus acuto è un fattore di rischio o un marker di rischio, che cioè indica una situazione preesistente più fragile?

Gli AA riportano analisi secondarie post hoc del Head Positioning in acute Stroke Trial- (Head-PoST), dove la valutazione sistematica di una grande e ampia gamma di pazienti relativamente non selezionati ci fornisce l'opportunità di determinare la relazione tra una bassa BP basale nella fase acuta, il recupero funzionale e gli eventi avversi gravi (SAE), complessivamente e per sottotipi di ictus acuto.

Il messaggio

In queste analisi secondarie **di un' ampia ed eterogenea coorte clinica internazionale, una bassa BP subito dopo il ricovero per ictus acuto** è stata associata ad un aumento delle probabilità di sfavorevole outcome clinico dopo aggiustamento per molti potenziali fattori di confusione. I risultati concordano, sia per la bassa SBP che per la DBP, sul recupero funzionale e su gravi eventi avversi cardiaci, e sono più marcati per l'ictus ischemico che per quello emorragico. Ciò fornisce un supporto di interesse comune per un' interazione tra bassa pressione arteriosa e ipoperfusione cardiaca e cerebrale con conseguente ischemia.

Per approfondire

Obiettivo: definire le caratteristiche e il significato prognostico di una bassa BP subito dopo l'insorgenza di ictus acuto.

Metodi: analisi post hoc dell' international Head Positioning in acute Stroke Trial (HeadPoST).*

Outocme: Associazioni tra BP basale e morte o dipendenza [scala di Rankin modificata (mRS)** punteggi 3-6]

**

** Studio multicentrico internazionale (9 paesi; effettuato negli anni 2015-2016) di valutazione dei risultati in cieco avviato prospettico, cluster randomizzato, crossover, per confrontare l'efficacia della posizione della testa in posizione distesa (0 °) con quella seduta (= 30 °) nelle prime 24 ore di ricovero ospedaliero nei pazienti con ictus acuto, sull'outcome sfavorevole di morte o invalidità nei successivi 90 giorni.*

La mRS è una valutazione globale della disabilità a sette livelli, in formato i cui punteggi di 0 o 1 indicano una buona funzione senza o con sintomi ma senza disabilità, un punteggio di 2 indica lieve disabilità, da 3 a 5 indicano livelli crescenti di disabilità (e dipendenza) e un punteggio di 6 indica la morte ed eventi avversi gravi (SAE) a 90 giorni sono state valutate in modelli misti lineari generalizzati con aggiustamento per i maggiori confondenti. La SBP e la DBP sono state analizzate come misure continue secondo una cubic-spline

*In analisi matematica, una **spline** è una funzione, costituita da un insieme di **polinomi*** raccordati tra loro, il cui scopo è interpolare in un intervallo un insieme di punti (detti nodi della spline), in modo tale che la funzione sia continua almeno fino ad un dato ordine di derivate in ogni punto dell'intervallo*

** In matematica un polinomio è una espressione composta da costanti e variabili combinate usando soltanto addizione, sottrazione e moltiplicazione, gli esponenti delle variabili sono valori interi non negativi. In altre parole, un polinomio tipico, cioè ridotto in forma normale, è la somma algebrica di alcuni monomi non simili tra loro, vale a dire con parti letterali diverse*

Il punto di più basso odds ratio (OR) è stato utilizzato come riferimento ottimale e come misure categoriali con bassi (<10 ° percentile) e alti (140 e 90 mmHg, rispettivamente) livelli rispetto a un intervallo normale (10 ° percentile; 120-139 e 70-89 mmHg, rispettivamente).

Risultati

Di 11.083 pazienti (età media 68 anni, 39,9% donne) con valori basali di BP, 7,2 % avevano una bassa SBP (<120 mmHg) e 11,7% una DBP (<70 mmHg),

I pazienti con bassa SBP avevano maggiori probabilità di avere preesistenti ischemie cardiache e cerebrali, menomazioni funzionali e presentazioni più precoci con più grave danno neurologico rispetto ad altri pazienti. Si sono viste relazioni “tipo J” non lineari tra pressione arteriosa e outcome negativi: rispetto ai pazienti con normale SBP, quelli con bassa SBP avevano un esito funzionale peggiore* e SAE, in particolare cardiaci, anche con aggiustamenti per potenziale confondenti per ridurre al minimo la causalità inversa. Le scoperte erano simili per la DBP ed erano più forti per lo stroke ischemico piuttosto che per quello emorragico.

* OR aggiustato 1,27, 95%CI da 1,02 a 1,58

Conclusione: il significato prognostico negativo della bassa pressione arteriosa sugli outcome nell'ictus acuto e la propensione verso maggiori deficit neurologici e eventi cardiaci non è stato spiegato dalla causalità inversa derivante da malattie cardiovascolari preesistenti. Questi risultati forniscono supporto alle ipotesi che una bassa BP esacerbi l'ischemia cardiaca e cerebrale nell'ictus ischemico acuto.

Questi risultati forniscono supporto alle ipotesi che una bassa BP esacerbi l'ischemia cardiaca e cerebrale nell'ictus ischemico acuto

Lowblood pressure and adverse outcomes in acute stroke:HeadPoSTstudy explanations

Ouyang e coll

Journal of Hypertension 2021, 39:273–279

Articoli correlati

STROKE	
Bassa pressione arteriosa nell'ictus acuto e prognosi	15.03.2021
Disfunzione sistolica nei soggetti sopravvissuti a ictus	15.03.2019
Fattori che determinano un'alta pressione arteriosa al momento del ricovero per emorragia cerebrale acuta lieve-moderata	15.07.2019
Il trattamento dell'ipertensione nella fase acuta dell'ictus ischemico: un consensus document statement del ESH Working Group on Hypertension and the Brain	15.07.2018
Ipertensione e lifetime per lo stroke	15.01.2016
L'emorragia intracranica intraparenchimale	15.05.2019
LDL-c dopo stroke ischemico	15-01-2021
Pressione sistolica al basale ed esiti nell'ictus ischemico acuto	15.07.2018
Pressione sistolica, trattamento antipertensivo nella fase acuta dello stroke e rischio di cadute	15.05.2019
Quanto abbassare la pressione nell'emorragia cerebrale acuta? Dallo studio INTERACT2	15.05.2015
Risposta ipertensiva all'ictus acuto	15.02.2020
Stroke prevenzione secondaria	15.02.2017
Stroke e microbiota	15.10.2018
Stroke Differenze di genere nel rapporto tra ipertensione e stroke ischemico. Studio REGARDS	15.11.2019
STROKE Dopo tromboectomia endovascolare per ictus ischemico si ottengono migliori risultati con una soglia della pressione dinamica basata sulle condizioni cliniche del paziente	15.04.2020
Stroke e riduzione della pressione Alteplase ENCHANTED	15.03.2019
Stroke e transferrina e contraccettivi orali	15.10.2020
Stroke fase acuta riduzione PA	15.07.2017
Traiettorie della pressione arteriosa dalla mezza età a quella inoltrata nella previsione dell'ictus. Dati dallo studio Rotterdam	15.06.2016
Valori pressori e prognosi dello stroke	15.03.2015

❖ **3. Sinossi delle linee guida 2020 del Department of Veterans Affairs/U.S. Department of Defense sul trattamento dell'ipertensione nelle cure primarie**

Nel gennaio 2020, il U.S. Department of Veterans Affairs (VA) e l' U.S. Department of Defense (DoD) ha approvato una linea guida di pratica clinica congiunta per la diagnosi e la gestione dell' ipertensione arteriosa nel contesto delle cure primarie.

Il pannello delle linee guida si è sviluppato su domande chiave in collaborazione con l'ECRI Institute, (un archivio online disponibile al pubblico di contenuti delle linee guida di pratica clinica oggettivi e basati sull'evidenza) che ha cercato e valutato sistematicamente la letteratura dal 15 dicembre 2013 al 25 marzo 2019 e sviluppato e valutato raccomandazioni utilizzando il GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Raccomandazioni: questa sinossi riassume le caratteristiche principali delle linee guida in diverse aree chiave: misurazione della pressione arteriosa, definizione di ipertensione, obiettivi terapeutici target, e trattamento non farmacologico e farmacologico dell'ipertensione essenziale e resistente.

Topici e subtopici	Raccomandazioni	Forza
Screening, diagnosi e monitoraggio		
Screening	1. Si consiglia di sottoporre periodicamente a screening gli adulti per la pressione arteriosa elevata.	Forte
Tecniche di misurazione	2. Si consiglia di utilizzare la misurazione della pressione arteriosa ambulatoriale controllata o incustodita, completamente automatizzata (programmato per attendere cinque minuti e registrare la media di tre misurazioni separate da almeno 30 secondi).	Debole
	3. Quando la misurazione della PA completamente automatizzata non è disponibile, si consiglia la misurazione della PA utilizzando una tecnica standard corretta e uno sfigmomanometro calibrato e validato	Debole
	4. Si consiglia di utilizzare metodi di monitoraggio della PA fuori sede (ABPM o domiciliare per dare informazioni su diagnosi e gestione dell'ipertensione.	Debole
Monitoraggio	5. Tra i pazienti trattati per ipertensione, si consiglia l'automisurazione domiciliare con co-interventi per l'abbassamento sistolico e diastolico	Debole

Obiettivi e approcci di trattamento per la gestione dell'ipertensione		
Obiettivi per la PA	6. Per tutti i pazienti, inclusi quelli con diabete di tipo 2, si consiglia di trattare un target <130 mm Hg.	Debole
	7. Per i pazienti di età pari o superiore a 60 anni, si consiglia un target di PAS <150 mm Hg con ulteriore beneficio tra 130 mm Hg e 150 mm Hg.	Forte
	8. Per i pazienti di età pari o superiore a 60 anni con diabete di tipo 2, si consiglia un obiettivo PAS <140 mm Hg con ulteriore beneficio all'abbassamento tra 130 e 140 mmHg	Forte
	9. Per i pazienti dai 30 anni in su, si consiglia di trattare con un target <90 mm Hg	Forte
Approcci generali al trattamento dell'ipertensione	10. Si consiglia di offrire come opzione la gestione dei farmaci guidata dal farmacista per i pazienti con ipertensione	Forte
	11. Si suggerisce di offrire interventi guidati dall'infermiere come opzione per i pazienti trattati per ipertensione.	Debole
	12. Si consiglia di offrire come opzione interventi nutrizionali guidati da dietisti registrati per i pazienti con ipertensione che assumono o non assumono farmaci	Debole
	13. Si consigliano interventi basati sulla tecnologia (ad esempio, consulenza elettronica, elettronica trasmissione di dati, telemonitoraggio, applicazioni mobili) per migliorare il controllo di ipertensione.	Debole
Trattamento non farmacologico		
Riduzione del peso	14. Si consiglia di consigliare ai pazienti con ipertensione e sovrappeso / obesità di perdere peso per migliorare la PA	Debole
	15. Per i pazienti con ipertensione e sovrappeso / obesità, suggeriamo di offrire una dieta mirata alla perdita di peso per il trattamento dell'ipertensione.	Debole
	16. Per il trattamento dell'ipertensione, non ci sono prove sufficienti a favore o contro farmaci dimagranti per i pazienti con obesità e ipertensione.	Né pro né contro
	17. Per il trattamento dell'ipertensione, non ci sono prove sufficienti pro o contro la chirurgia bariatrica per i pazienti	Né pro né contro

	con obesità e ipertensione.	
Esercizio e attività fisica	18. Si consiglia di offrire esercizi individuali o di gruppo per il trattamento di ipertensione per ridurre la PA	Debole
	19. Si consiglia un obiettivo per l'esercizio aerobico di almeno 120 minuti a settimana per la riduzione della PA	Forte
Modifiche dietetiche	20. Si consiglia un approccio dietetico guidato da un dietologo per una dieta per il trattamento o la prevenzione dell'ipertensione per i pazienti con ipertensione o pazienti ti con altri fattori di rischio cardiovascolare.	Forte
	21. In pazienti con ipertensione, si consiglia di limitare l'assunzione di sodio a non più di 2300 mg / giorno (100 mmol / giorno), con rinvio a un dietologo o altro supporto come appropriato.	Forte
	22. In pazienti con fattori di rischio cardiovascolare aggiuntivi, come la dislipidemia, si consiglia di considerare una dieta mediterranea guidata da un dietologo come alternativa alla dieta DASH.	Debole
Trattamento farmacologico		
Per l'ipertensione	23. Si consiglia di offrire un diuretico di tipo tiazidico, un calcio-antagonista o un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina o un bloccante del recettore dell'angiotensina II come terapia farmacologica primaria per l'ipertensione per la riduzione di outcome cardiovascolari compositi.	Forte
	24. Nei pazienti afroamericani con ipertensione, si sconsiglia l'uso di un ACEI o un ARB in monoterapia.	Forte
	25. Nei pazienti ipertesi di età pari o superiore a 65 anni, si consiglia un diuretico di tipo tiazidico per la riduzione degli esiti cardiovascolari compositi.	Debole
	26. Si sconsiglia di più di una delle seguenti tre classi di farmaci insieme nello stesso paziente: ACE i ARB o inibitori diretti della renina	Forte
	27. Per il trattamento dell'ipertensione, non ci sono prove sufficienti da raccomandare a favore o contro l'inizio della terapia di combinazione rispetto all'inizio della monoterapia	Né pro né contro

	con aggiunta sequenziale di un altro farmaco.	
Per ipertensione resistente	28. Per pazienti con ipertensione resistente (definiti come coloro che non sono adeguatamente controllati con la dose massima tollerata di tripla terapia [cioè, un diuretico di tipo tiazidico, calcio-antagonisti e conversione dell'angiotensina inibitore dell'enzima o bloccante del recettore dell'angiotensina II]), suggeriamo di aggiungere spironolattone se non controindicato	Debole

Synopsis of the 2020 U.S. Department of Veterans Affairs/U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline: The Diagnosis and Management of Hypertension in the Primary Care Setting

Tschanz e coll.

Ann Intern Med. 2020;173:904-913. doi:10.7326/M20-3798

❖ 4. intensificazione del trattamento antipertensivo nei pazienti ricoverati. È buona pratica clinica?

Stranamente, nonostante le forti evidenze a nostra disposizione sulla gestione della pressione arteriosa (PA) nelle cure primarie, una analoga evidenza a supporto del trattamento nei pazienti ricoverati è carente. Da quello che sappiamo, i medici trattano in genere gli aumenti pressori, *anche* se lievi moderati, *anche* in assenza di sintomi. E talvolta (forse troppo spesso) il trattamento comporta farmaci per via endovenosa che possono provocare ipotensione e prolungati ricoveri in ospedale, senza che si sappia se il trattamento abbia in realtà dei benefici, come la riduzione del rischio di lesioni miocardiche o ictus.

E l'intensificazione della terapia anche alla dimissione? In pratica non sappiamo con certezza se l'intensificazione della terapia, continuata dopo la dimissione, migliori il controllo a lungo termine o addirittura provochi danni nei brevi periodi. In base a questi presupposti gli AA hanno mirato a quantificare la prevalenza dell'ipertensione ospedaliera, a caratterizzare la risposta degli hospitalist a valori pressori elevati e a confrontare gli outcome a breve e lungo termine associati all'intensificazione del trattamento antipertensivo.

Il messaggio

In questo studio di coorte, su 22.834 pazienti in 10 ospedali nordamericani, è stato riscontrato che tra gli adulti ricoverati per motivi non cardiovascolari, il 78% aveva almeno una lettura elevata della PA e un terzo di questi pazienti veniva trattato con farmaci, principalmente antipertensivi orali.

L'intensificazione della terapia nei pazienti senza segni di danno d'organo è stata associata a esiti peggiori

I pazienti trattati erano a più alto rischio cardiovascolare (p. es., erano più anziani e avevano maggiori probabilità di essere neri) e avevano una PA più alta. Dopo aver controllato questi fattori, gli AA hanno visto nel successivo trattamento i pazienti avevano maggiori probabilità rispetto ai controlli di andare incontro a insufficienza renale acuta e a lesioni miocardiche.

I danni associati erano simili per i trattamenti orali e per via endovenosa e, punto cruciale, *non è stato trovato alcun gruppo di pazienti i cui outcome fossero migliori con il l'intensificazione della terapia alla dimissione.*

In questo studio, in assenza di evidenze di danno d'organo, una gestione conservativa dell'ipertensione in ospedale era associata a outcome migliori rispetto a una gestione più aggressiva.

Per approfondire

Studio di coorte, che si è svolto dal 1° gennaio al 31 dicembre 2017, con 1 anno di follow-up in 10 ospedali all'interno del Sistema Sanitario Ospedaliero delle Cleveland Clinics, che ha valutato il trattamento acuto dell'ipertensione, definita come somministrazione di un farmaco antipertensivo per via endovenosa o il passaggio a una nuova classe di trattamento antipertensivo orale.

Pazienti non cardiopatici

Tutti gli adulti ammessi a un servizio di medicina nel 2017 sono stati valutati per l'inclusione. I pazienti con malattie cardiovascolari sono stati esclusi,

OUTCOME

Durante il ricovero: associazione tra il trattamento dell'ipertensione in acuto in ospedale e successivo danno acuto renale, miocardico e cerebrale (ictus).

Dopo la dimissione: ictus e infarto miocardico entro 30 giorni e controllo della PA fino a 1 anno.

RISULTATI

Su 22 834 adulti ospedalizzati per diagnosi non cardiovascolari

età media [DS], 65,6 [17,9] anni
12.993 donne [56,9%]
15.963 pazienti bianchi [69,9%]

- 17.821 (78%) hanno avuto almeno un valore di PA elevato nella registrazioni durante il ricovero.

Di questi pazienti, 5.904 (33,1%) sono stati trattati.

In un controllo propensity-matched a campione per le caratteristiche del paziente e della PA, i pazienti trattati avevano tassi più elevati di successivo

• danno renale acuto	Trattati	466 su 4520 [10,3%] vs
	Non trattati	357 su 4520 [7,9%]; P <0,001)
• danno miocardico	Trattati	53 su 4520 [1,2%] vs
	Non trattati	26 su 4520 [0,6%]; P = 0,003).

Non ci sono stati intervalli pressori in cui i pazienti trattati abbiano avuto outcome migliori rispetto ai pazienti non trattati.

Dimissione

1.645 pazienti su 17.821 (9%) con ipertensione sono stati dimessi in terapia antipertensiva intensificata, ma l'intensificazione della terapia alla dimissione non è stata associata a un migliore controllo della pressione arteriosa nell'anno successivo.

CONCLUSIONI

In questo studio di coorte, l'ipertensione era comune tra i pazienti ospedalizzati, ma non l'intensificazione del trattamento antipertensivo. L'intensificazione della terapia nei pazienti senza segni di danno d'organo è stata associata a outcome peggiori.

Treatment and Outcomes of Inpatient Hypertension Among Adults With Noncardiac Admissions Rastogi e coll.

JAMA Intern Med. doi:[10.1001/jamainternmed.2020.7501](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.7501)

❖ 5. Abbassamento intensivo della pressione vs abbassamento standard in pazienti con ictus ischemico severo. Un sottostudio del trial ENCHANTED

Un problema non risolto

Le linee guida hanno comprensibilmente adattato il livello convenzionalmente raccomandato del controllo della pressione arteriosa (PA) (<180/<105 mmHg) dei pazienti con ictus ischemico acuto (AIS) idonei alla terapia di riperfusione con trombolisi endovenosa ai pazienti con occlusione di grandi vasi, il tipo più grave di AIS. Tuttavia, poiché ci sono limitate evidenze da trial clinici controllati e randomizzati, esistono opinioni piuttosto diverse per quanto riguarda il livello di controllo più appropriato della SBP prima, durante e dopo trombectomia endovascolare per occlusione ischemica dei grandi vasi. La situazione appare complessa, con esiti funzionali negativi associati

- all'alta SBP (>140 mmHg) pre-trombectomia endovascolare,
- alla bassa SBP intraprocedurale (<140 mmHg) nell'anestesia generale e
- all'alta SBP immediatamente post trombectomia endovascolare (>160 mmHg).

Inoltre, un'analisi post-hoc del Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke in the Netherlands suggerisce correlazioni a forma di J o a forma di U della SBP basale e outcome avversi. Tutti questi dati suggeriscono che i livelli "moderati" di controllo della SBP potrebbero fornire l'outcome ottimale della trombectomia endovascolare, ma si teme che il trattamento teso ad abbassare la PA possa aumentare il rischio di danni nell'occlusione ischemica dei grandi vasi, in particolare dove la lesione dell'AIS è ampia.

Vedi NL
15.03.2029

Recentemente, il braccio BP del Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) non ha mostrato alcun beneficio generale della riduzione intensiva della PA (Obiettivo SBP 130-140 mmHg) rispetto alla riduzione raccomandata dalle linee guida (<180 mmHg) nei pazienti con AIS eleggibili per la trombolisi, nonostante una significativa riduzione dell'emorragia intracranica (ICH). Tuttavia,

- solo una modesta differenza di 5 mmHg di SBP è stata ottenuta tra i gruppi randomizzati,
- la maggior parte dei pazienti con AIS aveva una gravità neurologica lieve-moderata [scala mediana del National Institutes of Health Stroke (NIHSS) punteggio 7], e
- pochi pazienti erano stati sottoposti a trombectomia endovascolare che è stata introdotta nella pratica clinica di routine durante il corso del trial.

Il precedente studio aveva analizzato soggetti di gravità lieve moderata, mentre questo studio analizza i pazienti con AIS grave

In base a questi dati, sebbene non ci fossero significative eterogeneità dell'effetto del trattamento basato sulla gravità neurologica e in altri sottogruppi prespecificati, gli AA hanno voluto affrontare un'analisi più dettagliata degli effetti della riduzione della SBP intensiva rispetto alle linee guida nei pazienti con AIS grave (*il precedente studio analizzava soggetti AIS di lieve-moderata gravità*).

Il messaggio

In queste analisi secondarie post-hoc dello studio ENCHANTED, Minhas e coll hanno dimostrato che nel sottogruppo di pazienti con AIS grave si assisteva ad un aumento della mortalità nei pazienti con AIS nonostante il minor rischio di ICH. Un'ipotesi ampiamente accettata è che ogni potenziale beneficio di riduzione intensiva della pressione arteriosa nel ridurre il rischio di ICH da riperfusion venga controbilanciato dal peggioramento dell'outcome funzionale imputabile all'aumento della penombra ischemica.

Per approfondire

Analisi di sottogruppi prespecificati del braccio BP dello studio ENHANCED, uno studio multicentrico, parziale-fattoriale, in aperto, in cieco valutato con esito, in cui 2227 pazienti idonei alla trombolisi e pazienti AIS trattati con elevata SBP (> 150 mmHg) sono stati randomizzati a un trattamento della PA

- intensivo (target 130-140 mmHg)
- o
- secondo le raccomandazioni delle linee guida (<180 mmHg).

L'ictus grave è stato definito dalla tomografia computerizzata o dall'angiografica con risonanza magnetica che hanno confermato l'occlusione di un grande vaso, la ricezione della terapia endovascolare, una diagnosi finale di malattia ateromatosa delle grandi arterie o alti (> 10) punteggi neurologici sulla National Institutes of Health Stroke Scale. L'outcome di efficacia primaria era la morte o qualsiasi disabilità (scala Rankin modificata punteggi 2-6). L'outcome chiave di sicurezza era l'emorragia intracranica (ICH). Effetti del trattamento stimati in modelli di regressione logistica* sono riportati come odds ratio (OR) con Intervalli di confidenza al 95% (CI).

**La regressione logistica è un caso particolare del modello lineare generalizzato. Si tratta di un modello di regressione applicato nei casi in cui la variabile dipendente y sia di tipo dicotomico riconducibile ai valori 0 e 1, come lo sono tutte le variabili che possono assumere esclusivamente due valori: vero o falso, vince o perde, sano o ammalato, sceglie o non sceglie, ecc. La differenza essenziale (anche se non unica) tra la regressione logistica binomiale e la regressione lineare consiste quindi nella natura della variabile dipendente; nel caso questa sia dicotomica (oppure dicotomizzata ai fini dell'analisi) non è infatti possibile ipotizzare una sua distribuzione normale: se Y è dicotomica la sua distribuzione è binomiale, dunque la sua stima dovrà variare tra 0 e 1 e non tra $-\infty$ e $+\infty$ come le stime della regressione lineare.*

*Se la variabile dipendente può invece assumere più di 2 valori (ossia la **variabile dipendente è policotomica**), si ricorre alla **regressione logistica ordinale**.*

Risultati:

c'erano 1.311 pazienti [età media 67 anni; 37% donne; baseline mediana National Institutes of Health Stroke Scale of 11 (range 6.0-15.0)] con AIS grave.

Nel complesso, non c'era alcuna differenza significativa nell'esito primario di morte o invalidità.

Tuttavia, l'abbassamento intensivo della PA provocava un significativo aumento della mortalità* rispetto all'abbassamento proposto dalle LG, nonostante la significativa riduzione delle ICH clinicamente riportate **

*OR 1,52,
95%CI da 1.09–2.13;
P = 0,014

** OR 0,63,
95%CI da 0,43-0,92;
P = 0,016

In sintesi, questo studio ha dimostrato che nei pazienti affetti da AIS grave, il trattamento intensivo per abbassare la PA mostra benefici nella riduzione dell'ICH ma produce maggiori probabilità di morte, senza che ciò si traduca in alcun cambiamento complessivo del recupero funzionale. Dato il crescente utilizzo della trombectomia endovascolare in caso di AIS grave, è urgente stabilire il livello più appropriato di controllo della PA che fornisca un equilibrio ottimale tra potenziali benefici e danni.

Comparative effects of intensive-blood pressure versus standard-blood pressure-lowering treatment in patients with severe ischemic stroke in the ENCHANTED trial

Minhas e coll on behalf of the ENCHANTED Investigators
Journal of Hypertension 2021, 39:280–285

❖ 6. le terapie ormonali effettuate sui transgender sono pericolose?

GHT
Gender
Hormone
Therapy

Le persone transgender sperimentano la disforia di genere a causa dell'incongruenza tra la loro identità di genere e il sesso loro assegnato alla nascita. La terapia ormonale (GHT Gender Hormone Therapy), come testosterone, estrogeni, analoghi dell'ormone di rilascio delle gonadotropine (GnRH) e antiandrogeni, mira ad allineare le caratteristiche delle persone transgender con la loro identità di genere. Il recente sostanziale aumento nella prevalenza della popolazione delle persone transgender richiede l'implementazione di una guida basata sull'evidenza per proteggere meglio la salute di questa popolazione. Tuttavia, a causa della scarsità di dati epidemiologici e meccanicistici, c'è una notevole incertezza che circonda l'impatto della GHT sul sistema cardiovascolare delle persone transgender.

I dati esistenti fanno temere che l'uso di estrogeni nelle donne transgender conferisca un aumento del rischio di infarto miocardico e ictus ischemico.

Al contrario, mancano prove coerenti di un aumento del rischio di malattie cardiocerebrovascolari negli uomini transgender sottoposti a terapia con testosterone.

Tuttavia, in assenza di studi clinici controllati randomizzati o completi studi prospettici longitudinali, l'ambiguità rimane sull'esistenza di tale rischio e con quali interventi questo rischio possa essere migliorato. Di conseguenza, le linee guida internazionali, stabilite dal Endocrine Society e World Professional Association per Transgender Health, sono state caute nelle loro raccomandazioni per quanto riguarda i fattori di rischio cardiovascolari modificabili in questa popolazione. Ma siccome l'ipertensione rimane il fattore di rischio modificabile più importante per lo sviluppo di malattia cardiovascolari, queste organizzazioni hanno raccomandato che la pressione arteriosa (BP) venga monitorata nelle persone transgender che ricevono GHT. Tuttavia, queste linee guida non forniscono alcuna indicazione sugli effetti, sulla dimensione e sugli obiettivi di questo trattamento, o sui livelli di evidenza per questa raccomandazione. È quindi necessaria una panoramica completa per valutare l'impatto della GHT sulla BP. Lo scopo dello studio è stato proprio quello di eseguire una revisione sistematica della relazione tra ormoni sessuali esogeni e SBP e DBP negli uomini e nelle donne transgender che iniziano il trattamento.

Siccome l'ipertensione rimane il fattore di rischio modificabile più importante per lo sviluppo di malattia cardiovascolari, le LG raccomandano che la pressione arteriosa venga monitorata nelle persone transgender che ricevono GHT.

Il messaggio

Lo scopo di questa revisione sistematica era quello di ottenere informazioni sugli effetti della GHT sulla pressione arteriosa di uomini e donne transgender. I risultati dimostrano che le evidenze attuali sono derivate da studi pre-post non controllati, eterogenei nei loro interventi registrati e nella mancanza di coerenza nei loro risultati. La maggior parte degli studi inclusi in questa revisione sistematica si dimostrano di qualità da povera a discreta, anche dopo aver tenuto conto dei limiti di disegni di studio non controllati.

Attualmente non ci sono dati sufficienti per dare un giudizio della GHT sulla pressione arteriosa nei soggetti transgender

In conclusione, attualmente non ci sono dati sufficienti per dare un giudizio della GHT sulla pressione arteriosa nei soggetti transgender. Una migliore qualità della ricerca è essenziale per chiarire se gli ormoni sessuali esogeni modulano la PA nei transgender e se questa presunta alterazione provoca un peggioramento degli outcome cardiovascolari.

Per approfondire

Obiettivo:

esaminare l'impatto della GHT sulla pressione arteriosa (BP) dei transgender.

PubMed / MEDLINE, SCOPUS e Database della Cochrane Library: articoli pubblicati relativi alla pressione arteriosa degli adulti transgender che iniziano la GHT.

La qualità metodologica è stata valutata tramite il Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies senza gruppo di controllo.

Risultati:

Sono stati esaminati seicento articoli, da cui sono stati estrapolati 14 studi per questa revisione sistematica che comprende 1309 soggetti (50% uomini e donne transgender) trattati con GHT tra il 1989 e il 2019. Questi articoli si riferivano tutti a studi pre-post osservazionali senza gruppi di controllo. L'età media era compresa tra

- 23,0 e 36,7 anni (uomini transgender)
- 25,2 e 34,8 anni (donne transgender).

Gli interventi erano diversi e includevano preparati ormonali orali, transdermici e iniettabili con follow-up da 4 mesi a 5 anni.

La maggior parte degli studi negli uomini transgender non ha dimostrato modificazioni nella pressione arteriosa con la terapia GHT, mentre le donne transgender in GHT hanno dimostrato sia aumento che diminuzione della SBP. Questi studi erano però eterogenei con limitazioni metodologiche significative e solo due avevano una buona valutazione di qualità.

La maggior parte degli studi negli uomini transgender non ha dimostrato modificazioni nella pressione arteriosa con la terapia GHT, mentre le donne transgender in GHT hanno dimostrato sia aumento che diminuzione della SBP. Questi studi erano però eterogenei

Conclusioni

Attualmente non ci sono dati sufficienti sull'impatto della GHT sulla pressione arteriosa dei transgender. Ricerche di migliore qualità sono essenziali per chiarire se gli ormoni sessuali esogeni modulano la BP nei transgender e se questa presunta alterazione provoca un peggioramento degli outcome cardiovascolari

COMMENTI

Un limite di questa revisione sistematica è che non ha incluso valutazioni trasversali dello sviluppo dell'ipertensione.

Inoltre, l'ipertensione auto-segnalata nel Behavioral Risk Factor Surveillance System survey è risultata non superiore alle popolazioni cisgender. I risultati da questi studi derivano anche da popolazioni relativamente piccole e fanno affidamento su definizioni di ipertensione obsolete o auto-riferite, limitando così la loro utilità.

Come già detto prima, la maggior parte degli studi su uomini transgender che ricevono GHT non ha dimostrato un cambiamento significativo nella pressione arteriosa, mentre sia aumenti che diminuzioni della SBP sono stati osservati nelle donne transgender.

Meccanicamente, gli estrogeni promuovono una vasodilatazione endotelio dipendente tramite l'aumento della biodisponibilità dell'ossido nitrico, l'espressione e l'attivazione dell'NO sintasi, l'aumento del fattore iperpolarizzante derivato dall'endotelio e della prostaciclina e riduzione dell'endotelina.

La vasodilatazione endotelio indipendente è ottenuta dalla modulazione del flusso di calcio nel cellule muscolari lisce del sistema vascolare (VSMC). Al contrario, il testosterone può facilitare sia la vasodilatazione che la vasocostrizione tramite inibizione indipendente dall'endotelio dei canali del calcio a voltaggio dipendenti e l'attivazione dei canali del potassio nella VSMC sia potenziando la vasocostrizione trombossano A2 mediata ed endotelina-1 mediata.

È importante sottolineare che gli ormoni sessuali possono anche indirettamente modulare le vie vasodinamiche come il sistema renina-angiotensina-aldosterone. La relazione putativa tra estrogeni e pressione arteriosa elevata nelle donne transgender può

*LIMITI
Non ha incluso valutazioni trasversali*

Ipertensione autosegnalata

ESTROGENI
*-Vasodilatazione endotelio dipendente
-Vasodilatazione endotelio indipendente
-Sistemi vasoattivi*

Molta strada rimane da percorrere

evidenziare lacune fondamentali nella nostra comprensione delle proprietà vasocostrittrici di questo ormone sessuale.

Tuttavia, a causa della scarsa qualità degli studi inclusi in questa revisione, non ci sono dati sufficienti per giungere a conclusioni significative sull'effetto degli estrogeni o della GHT a base di testosterone su SBP o DBP di persone transgender o di dare consigli clinici su questo argomento.

Transgender adults, gender-affirming hormone therapy and blood pressure: a systematic review

Paul J. Connelly

Journal of Hypertension 2021, 39:223–230

❖ 7. Errore umano nella rilevazione automatizzata office della pressione arteriosa

AOBPM
automated office
BP measurement

L'imprecisione nella valutazione della pressione arteriosa (PA) può essere definita come la deviazione dai valori ottenuti mediante la procedura di misurazione gold standard (la misurazione manuale auscultatoria).

PA
Pressione
arteriosa

Da qualche tempo sono stati introdotti i sistemi automatici di misurazione della PA, ma anche in questi sistemi l'errore umano è possibile, se non frequente, quando non si osservano le procedure prescritte. Questa revisione si concentra proprio sugli errori di misurazione derivanti dal fattore umano nell'utilizzo dei sistemi automatici, tali e tanti da far sentire il bisogno di una riqualificazione per gli operatori sanitari, offrendo alcuni semplici e potenzialmente poco costosi approcci.

Il messaggio

La misurazione della PA con dispositivi automatizzati si è sempre più affermata nella pratica clinica di routine e negli studi osservazionali e sperimentali. Essa invero è stata introdotta soprattutto per ridurre l'errore umano nella valutazione della PA, ma questa promessa non è stata ancora soddisfatta. Elias e coll. cercano di fare il punto sulla situazione e dal loro lavoro emergono due punti sostanziali:

1. l'AOBPM non risolve il problema delle inesattezze della valutazione della PA da parte degli operatori sanitari;
2. mentre vi è un accordo generale sul fatto che vengono commessi errori evidenti nella misurazione della PA, disponiamo di dati molto limitati su quali operatori sanitari abbiano maggiori probabilità di commettere errori. Perché l'insufficiente valutazione sembra più probabile nel contesto dei programmi di screening offerti da operatori affiliati all'assistenza sanitaria, ad esempio, dentisti e optometristi (bisogna dire che le prove a tale proposito sono scarse)

Mentre gli approcci multidimensionali hanno mostrato alcuni successi nel migliorare la valutazione della PA, gli AA avanzano 3 semplici suggerimenti, tra l'altro facili da

seguire e di poco costo:

- (1) assicurarsi che il fornitore di assistenza sanitaria ottenga le istruzioni del produttore e che queste istruzioni siano pubblicate;
- (2) fornire i mobili semplici necessari ma adeguati per l'AOBPM nella saletta visita (per es. un tavolo alla giusta altezza per appoggiare il braccio e una sedia con lo schienale);
- (3) creare un sostegno informato per il paziente o un sistema di responsabilizzazione in ambulatorio e in clinica in modo che possa dare un contributo positivo alla supervisione delle tecniche AOBPM.

[Per approfondire](#)

AOBPM relativo ad esigenze di un paziente specifico

Dispositivi da polso

L'uso del dispositivo sbagliato è un errore umano nel monitoraggio della PA.

Il dispositivo da polso utilizzato in pazienti fragili o obesi che non possono utilizzare il classico bracciale può a sua volta creare disagio e necessita di particolari accorgimenti.

Inoltre, c'è una letteratura che indica che il monitoraggio automatizzato della PA non è accurato nei pazienti con fibrillazione atriale a causa dell'elevata variabilità della frequenza cardiaca e del volume di stroke.

Fibrillazione atriale

Una revisione e metanalisi della letteratura ha concluso che nei pazienti con fibrillazione atriale le monitorizzazioni AOBP sono accurate nella misurazione della PA sistolica ma non in quella diastolica.

Errore umano nella valutazione della pressione arteriosa: un problema fondamentale

Le preoccupazioni per gli errori nella misurazione AOBPM sono sostanzialmente analoghe a quelle per la misurazione manuale.

Uno dei manuali più recenti che si occupano della corretta misurazione della PA e che include una sezione sull'AOBPM è quello dell'Heart Association americana che ha pubblicato un advisory piece proprio su come misurare la PA con il dispositivo AOBPM.

L'AOBPM può eliminare gli errori?

Tendenzialmente sì, perché evita alcune procedure della rilevazione manuale in cui sono diverse le capacità sensoriali e psicomotorie, ma bisogna osservare importanti procedure (tab.1-2)

Tabella 1. Accuratezza delle tecniche di misurazione della PA utilizzate in Studio di Woolsey

Tecnica	% Eseguita correttamente
Quadri scritti per la formazione dei pazienti all'auto-misurazione della PA	27.7
Istruzioni per ABPM disponibili	36
Tempo di formazione fornito	48.8
Periodo di riposo di 5 minuti prima della misurazione	57.7
2 o più misurazioni PA per paziente	58,5
Braccio del paziente a livello del cuore	84,6

Dalla tabella 2, corretta. Errori di valutazione della PA più frequenti in 6 cliniche

Errore	Descrizione
Piedi	Entrambi i piedi non erano ben piantati sul pavimento.
Nessun riposo	Il paziente non si è riposato 5 minuti prima delle misurazioni.
Postura	Il paziente non era seduto in posizione eretta con la schiena sostenuta
Talking	Il paziente ha parlato durante le letture della PA
Braccio	Il braccio del paziente non era sollevato né il palmo della mano disteso
Posizione del bracciale	Il bracciale non è stato posizionato direttamente sulla pelle durante la rilevazione della PA
Una sola lettura	Una sola lettura, sebbene la lettura originale fosse superiore a 140/90 mmHg
Movimento	Il paziente si è mosso durante la lettura della PA
Misura bracciale	Misura bracciale errata determinata dagli indicatori del bracciale

Chi commette errori nella valutazione della PA?

Dalla tabella 3, corretta.. Sette dei motivi più comuni per la deviazione dai criteri di misurazione della PA

Motivo	Descrizione
Mancanza di formazione	Nella clinica non ci sono stati coerenti processi per controlli di professionalità e formazione
Tempo 1	Lavorare in un ambiente non tranquillo o caotico legato alla mancanza di tempo dovuta al multitasking.
Tempo 2	Percepita mancanza di tempo per consentire 5 minuti di riposo.
Tempo 3	Necessità di affrontare comportamenti del paziente incoerenti con la misurazione, ad esempio, il paziente sta parlando.
Assenza di attrezzatura	Assenza di attrezzatura adeguate, ad esempio, sedie e supporti su ruote che consentano un adeguato supporto del braccio
Ambiente inadeguato	Ambiente inadeguato ad esempio, rumore e affollamento.
Problemi particolari del paziente	Difficoltà a misurare la PA nei pazienti in sedia a rotelle e sulle barelle

Screening fuori dalla clinica

Punti caldi per misurazioni imprecise: spesso la misurazione della pressione presso altri professionisti (fisioterapisti, dentisti ecc) può essere una fonte di errore, con rischio di aumento anche dei costi

Bundling (approcci multimodali)

Una risposta promettente al riconoscimento di errati o insufficienti metodi di misurazione della PA è data dalle pratiche di misurazione denominate bundling (raggruppamento). L'approccio può essere applicato agli operatori sanitari per evitare di non misurare accuratamente la PA come discusso nelle tabella 2-3 cioè tempo insufficiente, attrezzatura inadatta, multitasking, ecc. Piuttosto che tentare di affrontare questi problemi separatamente, il bundling li affronta tutti in un modo sistematico e infatti viene definito approccio

multidimensionale ai dispositivi automatizzati.

Uno studio interessante di Boonyasai e coll. fornisce un'illustrazione dell'applicazione dell'approccio *bundling* alla valutazione della PA. Lo studio è stato progettato per migliorare la misurazione della PA in 6 centri di assistenza primari per un periodo di 6 mesi. Nella tabella 4 sono riassunti i componenti del progetto di miglioramento ReDCHiP (Reducing Disparities and Controlling Ipertensione nelle cure primarie) nella PA

Dalla tabella 4 modificata. Componenti del miglioramento ReDCHiP nella PA Programma di misurazione

Componente generale	Punti specifici
Come utilizzare il dispositivo BP Omron HEM-907XL	Montato; bracciali di diverse dimensioni e supporti mobili facilmente disponibili
Protocollo di misurazione della PA	Programmato per periodo di riposo temporizzato e per ottenere 3 misurazioni consecutive dal paziente La formazione specifica per il ruolo è stata inclusa per i PCP e CMA. Seduta su sedia con schienale Misura e posizionamento corretti del bracciale Il braccio del paziente è posto a livello del cuore I piedi del paziente sono supportati dal pavimento o uno sgabello Le gambe del paziente non sono incrociate Il paziente è tranquillo per la durata di tutti e 3 misurazioni Ottenute tre misure consecutive
Follow-up	Follow-up settimanale con il personale della clinica Discutere gli ostacoli nell'attuazione del programma Facilitare la ricerca di soluzioni alle barriere Discussione di soluzioni in altre cliniche. Dati utilizzato da tutte e 6 le cliniche coinvolte nel programma

Miglioramento della supervisione: contributi dal Paziente

È improbabile che si verifichi un miglioramento nella misurazione della PA dal monitoraggio da parte di forze di regolamentazione esterne, ad esempio, governo o agenzie statali, perché le persone cambiano il loro comportamento quando vengono osservate. La prima linea di osservazione è invece il paziente e sembra evidente che gli operatori sanitari non cambino il loro comportamento nonostante siano osservati dai pazienti.

Il paziente può aiutare molto nella valutazione della metodica usata dall'operatore, perché normalmente questo non si preoccupa dell'osservazione del paziente

Bisogna rendersi conto che il paziente è un "prigioniero osservatore" dei metodi di misurazione della PA. E le opinioni, le lamentele del paziente non vengono di fatto prese in considerazione. Del resto esiste una letteratura sul fatto che i pazienti hanno paura di parlare perché saranno etichettati come non collaborativi e al di là di questa preoccupazione, è ovviamente imbarazzante confrontarsi con un esperto con critiche sul suo modo di operare (in questo caso sulla misurazione adeguata della PA).

Paziente "prigioniero osservatore"

Questo approccio di potenziamento del ruolo del paziente potrebbe forse

In generale, dobbiamo

funzionare se possiamo presumere che ci siano pazienti informati. La misurazione della PA a casa, con premisurazione e monitoraggio up training, ha molto probabilmente contribuito ad una formazione del paziente. Inoltre, fornitori di assistenza sanitaria e ricercatori sono essi stessi pazienti e quindi non mancano di formazione per quanto riguarda la valutazione della PA.

incoraggiare politiche e procedure che consentono ai pazienti di esprimere le loro osservazioni sulle procedure di misurazione della PA.

Nessun paziente deve lasciare la clinica o l'ambulatorio senza l'opportunità di commentare il processo di misurazione della PA cui è stato sottoposto, e il commento dovrebbe essere incoraggiato. *“Noi non presumiamo che i pazienti siano sempre o anche per lo più corretti; la nostra raccomandazione è di dare l'opportunità ai pazienti di esprimere le loro preoccupazioni e avviare un dialogo importante. A nostra conoscenza, non sono stati effettuati studi a sostegno di micro-approcci, che suggeriamo, né sono state valutate le stime dei costi. Eppure questi approcci andrebbero implementati per ridurre gli errori nell' AOBPM.”*

Human Errors in Automated Office Blood

Pressure Measurement

Still Room for Improvement

Merrill F. Elias , Amanda L. Goodell

❖ 8. Anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K in pazienti con fibrillazione atriale e precedente sanguinamento gastrointestinale

La terapia anticoagulante orale (OAC) è essenziale per la prevenzione di eventi tromboembolici nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e l'introduzione di farmaci non-antagonisti della vitamina K (NOAC) ha facilitato la comprensione della tromboprolifasi. L'efficacia e la sicurezza dei NOAC sono ben documentate in vari trial randomizzati controllati (RCT) precedenti e in studi nel mondo reale e anche in pazienti fragili per i quali il trattamento con OAC era ritenuto rischioso, i NOAC hanno dimostrato un netto e significativo beneficio clinico. Tuttavia, l'efficacia e la sicurezza dei NOAC nei pazienti con FA ad alto rischio di sanguinamento non sono state ben documentate.

La le situazioni ad alto rischio comprendiamo ovviamente il sanguinamento gastrointestinale (GIB), che uno dei più frequenti eventi avversi durante la terapia anticoagulante e costituisce un onere sanitario significativo. Precedenti studi hanno riportato che l'uso di NOAC è associato a un rischio di GIB comparabile o superiore a quello indicato col warfarin. Inoltre, pazienti con anamnesi di GIB sono a maggior rischio di ulteriori eventi emorragici; così per questa popolazione è necessaria una strategia anticoagulante particolarmente attenta. Eppure negli RCT cardine sono stati

Sanguinamento gastrointestinale

generalmente esclusi questi pazienti: quindi non ci sono prove sufficienti di una terapia anticoagulante ottimale nei pazienti con fibrillazione atriale con una storia di GIB.

La ripresa dell' OAC è necessaria, ma vantaggi superano i rischi? Poco si sa sulle prognosi per tipo di OAC. E i NOAC? Considerando che molti NOAC (ovvero dabigatran 150 mg BID, rivaroxaban 20 mg ed edoxaban 60 mg) aumentano il rischio di GIB dal 25% al 30% rispetto al warfarin, la sicurezza dei NOAC è ancora di più un motivo di preoccupazione per i pazienti con precedente GIB. Quindi, nonostante la mancanza di forti evidenze, le attuali linee guida generalmente raccomandano l'uso di terapia OAC ottimale per i pazienti con precedente GIB.

Dopo GIB se bisogna riprendere la terapia anticoagulante il meno pericoloso rimane ancora il warfarin

E gli inibitori di pompa protonica?

PPI

In recenti Linee guida internazionali, gli inibitori della pompa protonica sono stati raccomandati in pazienti con una storia di sanguinamento da ulcera che richiede una profilassi continua con terapia anticoagulante con o senza aspirina ma con evidenze di bassa qualità.

L'uso raccomandato di OAC nei pazienti con Il GIB precedente è motivo di preoccupazione soprattutto in Asia, dove i pazienti con fibrillazione atriale sembrano essere ad alto rischio di sanguinamenti maggiori rispetto ai non asiatici, e molti medici tendono a sottoscoagulare i pazienti con FA a causa di una percezione di rischio di sanguinamento.

Ciò riflette la relativa scarsità di dati in pazienti asiatici con precedente GIB. Pertanto, in questo grande studio di coorte asiatico a livello nazionale, si è mirato a valutare l'efficacia e sicurezza dei NOAC rispetto al warfarin in pazienti con FA e precedente GIB.

Il messaggio

Questo è il primo studio che ha confrontato e in modo completo i NOAC con warfarin in pazienti con FA e precedente GIB. I risultati principali sono stati:

1. I NOAC hanno mostrato risultati migliori nell'abbassamento dei rischi di
 - ictus ischemico
 - sanguinamento maggiore
 - outcome composito
2. I NOAC erano associati a minori rischi di outcome clinici fatali ad eccezione di GIB fatale
3. Diverse analisi di sottogruppi, tra cui tipi e dosaggio di NOAC hanno mostrato risultati coerenti con l'analisi principale.

Per approfondire

Soggetti naive agli anticoagulanti orali con fibrillazione atriale e precedente GIB tra gennaio 2010 e aprile 2018 sono stati identificati dal database dei sinistri coreani. Gli utenti NOAC sono stati confrontati con gli utenti warfarin bilanciando le covariate utilizzando la ponderazione della probabilità inversa*.

Gli outcome primari erano ictus ischemico, sanguinamento maggiore, e l'outcome composito (ictus ischemico combinato e sanguinamento maggiore). Sono stati valutati eventi fatali da ciascun outcome come risultati secondari.

RISULTATI:

Sono stati inclusi 42.048 pazienti

- 24.781 nel gruppo NOAC
- 17.267 nel gruppo warfarin

Il tempo medio intercorso dal GIB precedente all'inizio dell'anticoagulante orale era di $3,1 \pm 2,6$ anni. Dopo la ponderazione della probabilità del trattamento, le caratteristiche

tecnica per il calcolo di statistiche standardizzate in una pseudo popolazione diversa da quella in cui sono stati raccolti i dati. I disegni di studio con una popolazione campionaria diversa e popolazione di inferenza target sono comuni nell'applicazione

età media, 72

aa

uomini, 56,8%;

CHA2DS2-

VASc score 3,7

basali erano bilanciate tra i due gruppi.

Minori rischi di ictus ischemico, sanguinamento maggiore e outcome composito erano associati a NOAC rispetto all'uso di warfarin (tabella)

	Ictus ischemico	Sanguinamento maggiore	Outcome composito
HR ponderato	0,608 <i>95%CI da 0,543 a 0,680</i>	0,731 <i>95%CI da 0,642 a 0,832</i>	0,661 <i>95%CI da 0,606 a 0,721</i>

Per tutti gli outcome secondari, i NOAC hanno mostrato una maggiore riduzione del rischio rispetto al warfarin.

CONCLUSIONI:

I NOAC erano associati a minori rischi di ictus ischemico e sanguinamento maggiore rispetto al warfarin nei pazienti con fibrillazione con precedente GIB.

Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Prior Gastrointestinal Bleeding

Kwon e coll.

Stroke. 2021;52:511–520. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030761

❖ 9. Controllare la pressione arteriosa prima della prescrizione online della pillola contraccettiva combinata

Le linee guida internazionali specificano che un controllo della BP è necessario prima della prescrizione di un contraccettivo orale combinato (COC), ma ormai si stanno sempre più affermando i test di salute sessuale e la conduzione della contraccezione online, e tutto questo può migliorare l'accesso all'assistenza sanitaria in materia sessuale. I servizi online offrono i vantaggi di una maggiore comodità e controllo ma comportano anche responsabilità e risorse aggiuntive (tempo, competenze, informazioni) da parte delle utenti con associati rischi e benefici per la salute.

Si stanno sempre più affermando i servizi online sulla salute sessuale esulla concentrazione

E in Italia? Questo è uno studio inglese

In questo editoriale si cerca, suggerendo strategie appropriate, di supportare le nuove responsabilità dell'utente e di ridurre al minimo i rischi per la salute, utilizzando l'esempio della pressione arteriosa (BP) auto-riferita prima di una prescrizione di COC.

L'etinilestradiolo stimola un aumento della produzione di proteine epatiche, compreso l'angiotensinogeno, con leggera riduzione del flusso sanguigno renale e aumenti della pressione clinicamente significativi nel 2% delle utenti. La BP va quindi monitorata prima della prescrizione della pillola e poi annualmente, e i COC sono controindicati se la BP è costantemente al di sopra di 140/90 mmHg. Nei servizi sanitari svolti in presenza, la BP viene raccolta e registrata dai medici prima della prescrizione, di solito come misura singola con ripetizione delle letture se la prima lettura è alta, ma la misurazione della BP può essere ottenuta da medici generici, farmacie o a domicilio utilizzando apparecchi semiautomatici, ormai sempre più diffusi. Inoltre la BP è molto variabile e gli errori di

rilevazione sono comuni; così le notevoli variazioni della BP misurata in ambito ambulatoriale, in ambito clinico e nelle cure primarie possono dare la misura della scarsa precisione delle misurazioni effettuate in questo modo.*

* Su eventuali riserve vedi argomento 7 di questo numero

Comunque, tutto sommato, con una buona educazione, non poi così difficile avere a disposizione letture affidabili.

Una ricerca effettuata su utenti di servizi contraccettivi online riporta che la maggior parte [(90,51%, 296/327)] delle donne ha letture della BP appropriate, ottenute a domicilio o in una sede clinica e il 93% delle utenti si è sentito fiducioso nel segnalare la propria BP ai servizi online

In un grande servizio contraccettivo online inglese alle donne veniva chiesto di riportare una lettura numerica della BP, dove possibile, nonché dove e quando era stata rilevata. A quelle che non erano in grado di segnalare la lettura numerica è stata richiesto se fosse stato loro detto se era normale. Di 2,224 ordini di COC tra il 22 giugno 2020 e il 9 agosto 2020, 1.171 (53%) donne hanno fornito un valore numerico e 1053 (47%) non hanno potuto o fornire un valore. Di quelle che non potevano fornire un valore numerico, il 95% è stata in grado di fornire dettagli su dove e quando la BP era stata misurata l'ultima volta e il 71% è stata in grado di riferire che era normale (SH: 24, di routine dati raccolti, 2020)

La segnalazione di una normale misurazione della BP è la porta d'accesso ai COC. In situazioni dove le utenti si sentono sotto pressione perché, ad esempio, stanno finendo le pillole potrebbero esserci incentivi a fornire informazioni inesatte sulle letture. Lo studio citato ha rilevato che la BP auto-segnalata era uno scarso predittore della pressione arteriosa misurata dai ricercatori, ma che l'indice di massa corporea (BMI) autocertificato era un buon predittore del BMI misurato dal ricercatore. Una possibile interpretazione di questo risultato è che le persone sono abituate a segnalare l'altezza e il peso, ma è necessario un po' più di aiuto per misurare e interpretare la loro BP. Non possiamo pensare a una ragione per cui esse segnalerebbero consapevolmente un tipo di misurazione in modo impreciso.

Lo studio citato ha rilevato che la BP auto-segnalata era uno scarso predittore della pressione arteriosa misurata dai ricercatori. Perché'

Per i Servizi che forniscono prescrizioni online per la salute sessuale sono necessari prodotti per adattare le strategie utilizzate nelle cliniche, riconoscere le responsabilità assunte dagli utenti e generare un ambiente favorevole per facilitare la cura di sé.

Questo processo ci ricorda i limiti dell'attuale pratica clinica e le sfide della fornitura online.

Su questa base si suggeriscono alcune possibili innovazioni nella speranza di stimolare un dibattito informato sul tema

Possibili innovazioni nell'assistenza in presenza

- Sviluppare capacità di automonitoraggio coinvolgendo le utenti nel processo di misurazione, spiegando il significato e l'importanza dei controlli BP e la fornitura di stazioni di test nelle aree di attesa.
- Considerare il ruolo del monitoraggio domiciliare della BP per le prescrizioni dei COC e rinviare per il monitoraggio ambulatoriale i casi con alta pressione arteriosa diagnosticata office

Possibili innovazioni nei servizi online:

- Fornire informazioni accessibili su come ottenere e interpretare una lettura della BP e le conseguenze dell'assunzione del COC se c'è ipertensione.
- Creare e promuovere opportunità di interazione con i medici per avere supporti sulla misurazione o sulla refertazione della BP.
- Accettare un report di una normale misurazione della BP (senza valori numerici) con una spiegazione credibile di dove e quando è stata rilevata per una fornitura di 3 mesi di COC. Questo potrebbe essere supportato con un promemoria di sistema con informazioni per sollecitare gli utenti a ottenere un valore numerico della misurazione prima del successivo ordine.
- Consigliare alle donne che utilizzano servizi online di misurare la loro BP con il monitoraggio domiciliare.
- Offrire un follow-up proattivo laddove vi siano prove di scarsa comprensione della BP, ad esempio, la segnalazione di una lettura clinicamente impossibile.

Supporting blood pressure measurement prior to online prescription of the combined oral contraceptive

Baraitser e coll.

BMJ Sex Reprod Health 2021;0:1–2. doi:10.1136/bmjshr-2020-200887

NONSOLOIPERTENSIONE

❖ 10. Il trattamento farmacologico della schizofrenia - 2021

Premessa

La schizofrenia è una psicosi cronica con insorgenza tipica nella prima età adulta e una prevalenza di circa l'1% della popolazione generale.

Oltre ai sintomi caratteristici della psicosi (deliri, allucinazioni, disturbi del pensiero), i malati possono manifestare sintomi negativistici (apatia, perdita di espressione emotiva) e deficit cognitivi.

In passato, le persone con schizofrenia venivano spesso confinate per tutta la vita negli ospedali psichiatrici ma l'introduzione di farmaci antipsicotici efficaci, a partire dalla clorpromazina nel 1954 ha portato alla deistituzionalizzazione di circa il 92% dei pazienti entro il 1994. Lo studio cui ci riferiamo è nordamericano, ma anche se la nostra situazione sanitaria è diversa da quella degli USA (si ricordi la legge Basaglia del 1978 che abolì gli ospedali psichiatrici) e sebbene il trattamento ambulatoriale abbia avuto un grande successo nel permettere agli schizofrenici di vivere in comunità, per una serie di motivi assistenziali e personali ancora troppi pazienti non vengono curati adeguatamente e sono abbandonati a se stessi o ai familiari.

Il messaggio

I trattamenti disponibili per la schizofrenia hanno trasformato la vita delle persone affette da tale malattia, consentendo alla maggior parte di esse di vivere nella comunità e a molti pazienti anche in modo indipendente. Tuttavia, rimangono considerevoli bisogni insoddisfatti perché molte persone sperimentano sintomi e deficit cognitivi refrattari ai trattamenti disponibili e gli effetti avversi dei farmaci sono comuni. Nonostante il rapido progresso delle neuroscienze della malattia psichiatrica, lo sviluppo del trattamento è lento, in parte a causa di una riduzione degli investimenti da parte dell'industria e delle fonti di finanziamento federali. Ma l'immissione nel mercato di farmaci come la clozapina e, più recentemente, nuovi recettori associati alle amine traccia (tracce amine-associated receptor: TAAR) suggeriscono che progressi terapeutici significativi sono del tutto possibili e che dovrebbero essere perseguiti mentre vengono sviluppati modelli molecolari e neurosviluppi più complessi.

Per approfondire

Un chirurgo francese, Henri Laborit, scoprì il primo farmaco antipsicotico, la clorpromazina (torazina), nel 1952 durante la sperimentazione con composti per migliorare l'anestesia. Da allora, i farmaci antipsicotici hanno contribuito a trasformare la vita delle persone schizofreniche, permettendo alla maggior parte di esse di vivere nella comunità anche in modo indipendente.

Ma sebbene questi farmaci siano efficaci nel controllare o migliorare i deliri e le allucinazioni della psicosi, non riducono il deterioramento cognitivo associato alla schizofrenia e alleviano solo minimamente i sintomi negativi come apatia e ridotta espressione emotiva. Inoltre, il blocco del recettore D2 della dopamina, che è il meccanismo principale di un'azione comune agli antipsicotici, può produrre effetti collaterali neurologici angoscianti. Ora i più recenti agenti di seconda generazione hanno ridotto questi effetti neurologici collaterali aggiungendo un antagonista dei recettori della serotonina 5-idrossitriptamina tipo 2A (5-HT2A) all'antagonismo del recettore D2 o agonisti parziali del recettore D2/D3.

Questi farmaci hanno un'efficacia simile ma differiscono negli effetti collaterali; l'aumento di peso è un effetto particolarmente problematico di alcuni agenti della seconda generazione.

La clozapina, un altro prodotto scoperto casualmente, è unico nel fornire sostanzialmente maggiore efficacia nel trattamento delle psicosi rispetto alla maggior parte degli altri antipsicotici. Però, in ogni caso, il meccanismo responsabile dell'efficacia della clozapina rimane poco chiaro e gli effetti collaterali metabolici e il rischio di agranulocitosi ne hanno limitato l'uso. L'unico antipsicotico che non si lega al recettore D2 è la pimavanserina, un antagonista selettivo del recettore 5-HT2A approvato per il trattamento di psicosi in pazienti con malattia di Parkinson che però non ha un'efficacia stabilita per psicosi in pazienti con schizofrenia.

Clozapina

Primavanserina

Antipsicotici di prima generazione e clozapina

Dopo l'introduzione della clorpromazina, sono stati sviluppati ulteriori agenti antipsicotici di prima generazione.

Questi agenti non differiscono dalla clorpromazina in termini di efficacia e condividono l'antagonismo recettoriale D_2 della dopamina, insieme agli effetti avversi associati di parkinsonismo, acatisia (irrequietezza motoria), discinesia tardiva (movimenti coreiformi potenzialmente irreversibili) e iperprolattinemia.

La mancanza di opzioni per le persone che non rispondevano ai farmaci antipsicotici di prima generazione ha portato allo sviluppo ritardato della clozapina, che è stata derivata nel 1958 dall'antidepressivo imipramina e successivamente si è scoperto che ha un'efficacia antipsicotica unica, ma è stata abbandonata perché provocava agranulocitosi, che si verifica in circa l'1% dei pazienti. Comunque è stata poi approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense nel 1990 per la schizofrenia resistente al trattamento con monitoraggio obbligatorio della conta dei globuli bianchi. La clozapina migliora la psicosi refrattaria fino al 50% dei pazienti, riduce il suicidio, e virtualmente non provoca effetti collaterali neurologici né iperprolattinemia.

*Antagonisti
recettoriali D_2*

*Clozapina:
agranulocitosi ma
non disturba
neurologici né
iperprolattinemia*

Antipsicotici di seconda generazione

I benefici clinici della clozapina hanno stimolato ulteriori sforzi per sviluppare nuovi antipsicotici. Una prima ipotesi per spiegare l'efficacia unica della clozapina postulava un rapporto favorevole tra l'antagonismo della serotonina $5-HT_{2A}$ e l'antagonismo D_2 . Questo modello ha prodotto una serie di antipsicotici di "seconda generazione", a partire dal risperidone nel 1993, che mostrava effetti avversi neurologici ridotti, ma senza un'efficacia chiaramente superiore rispetto agli agenti di prima generazione. È stato riscontrato che l'olanzapina, un analogo chimico della clozapina, ha un'efficacia intermedia tra la clozapina e altri agenti antipsicotici. L'uso di clozapina e olanzapina è stato limitato dagli effetti avversi dell'aumento di peso e della resistenza all'insulina.

A partire dall'aripirazolo nel 2002, altri tre antipsicotici agonisti parziali del recettore D_2/D_3 , queste somministrazioni sono stati approvati dalla FDA; questi agenti aggiuntivi di seconda generazione riducono anche il rischio di effetti avversi neurologici. In totale, negli Stati Uniti sono disponibili 10 antipsicotici di seconda generazione, che hanno tutti un'efficacia simile ma differiscono in modo significativo nei profili degli effetti avversi.

Diversi antipsicotici di prima e seconda generazione sono disponibili in formulazioni iniettabili a lunga durata d'azione, con intervalli di iniezione che vanno da 2 a 12 settimane. Poiché la non aderenza è più difficile da scoprire con i farmaci orali, queste formulazioni parenterali a lunga durata di azione possono offrire un vantaggio, anche se il beneficio clinico non è stato osservato in modo coerente nei trial clinici randomizzati, probabilmente perché i partecipanti al trial possono essere più aderenti rispetto ai pazienti trattati in condizioni cliniche tipiche.

*Risperidone
Olanzapina*

Aripirazolo

*Vantaggio delle
soluzioni
iniettabili retard*

Interventi psicosociali

Gli antipsicotici di seconda generazione sono efficaci in circa il 60% dei pazienti, con un numero necessario per il trattamento di 6 per la psicosi acuta e di 5 per la prevenzione delle ricadute. Tra i responder, alcuni pazienti sono in grado di diventare indipendenti, mentre altri rimangono disabili nonostante il controllo efficace dei loro sintomi psicotici. Questa disabilità residua è stata attribuita a sintomi negativi e deficit cognitivi, che sono molto meno reattivi della psicosi ai trattamenti farmacologici disponibili. Questo menu arricchito di servizi di riabilitazione, se combinato con una farmacoterapia ottimale negli individui precoci nel corso della malattia, ha dimostrato dei sostanziali benefici in un ampio raggio di outcome rispetto all'usual care.

*La persistenza della
disabilità e la ridotta
qualità della vita e i
problemi provocati
dalla scarsa
aderenza ai farmaci
hanno reso
necessaria la
fornitura di un'ampia
gamma di servizi
psicosociali*

Controversie nel trattamento farmacologico

Poiché il ritardo nell'inizio del trattamento è stato associato a outcome sfavorevoli, è stato ipotizzato che la psicosi non trattata possa avere effetti dannosi persistenti, anche se, per motivi etici, questa ipotesi non è stata rigorosamente testata (andrebbero inseriti periodi lunghi di sospensione del trattamento e ciò sarebbe eticamente inammissibile).

È anche possibile che i diversi outcome dipendano dalla forma della malattia e dalla sua prognosi, o anche dalla "distorsione del tempo di attesa", in cui un decorso della malattia refrattario ai farmaci produce risultati apparentemente peggiori dopo un ritardo nell'inizio del trattamento.

Anche l'effetto a lungo termine dei farmaci è un argomento di dibattito: l'esposizione cumulativa ai farmaci antipsicotici è stata imputata di provocare una diminuzione del volume cerebrale della materia grigia: ma anche questo aspetto è elemento di discussione: una riduzione progressiva del farmaco può dare beneficio, ma il rischio di ricadute è sempre presente con conseguenze imprevedibili. L'attuale raccomandazione è di iniziare un trattamento completo il prima possibile ed evitare le ricadute, riducendo al minimo gli effetti avversi antipsicotici il più possibile.

Effetti dannosi persistenti del non trattamento o del trattamento ritardato?

*...ma anche effetto dei farmaci?
Per quanto tempo la terapia?*

Strategie alternative per migliorare il decorso clinico

Uno stadio "clinico ad alto rischio" o "prodromico" precede la schizofrenia in alcuni pazienti ed è caratterizzato da declino funzionale e psicosi di basso livello o transitoria; questa fase iniziale è stata presa di mira dagli investigatori nella speranza che la progressione verso la psicosi completa, che si verifica fino al 36% dei casi, possa essere evitata. Nonostante gli sforzi per identificare biomarcatori e meccanismi biologici associati alla progressione della malattia, nessun intervento farmacologico o psicosociale ha dimostrato la superiorità rispetto al trattamento abituale per ridurre i tassi di transizione alla psicosi o alla disabilità associata alla sindrome clinica ad alto rischio, sebbene alcuni trial suggeriscano un ruolo per terapia comportamentale cognitiva.

*Iniziare presto, già dai prodromi?
...ma nessun intervento farmacologico o psicosociale ha dimostrato la superiorità rispetto al trattamento abituale per ridurre i tassi di transizione alla psicosi o alla disabilità?*

Un'altra strategia per migliorare i risultati del trattamento si è concentrata sulla riduzione dell'eterogeneità identificando sottotipi biologici significativi. Sono stati identificati più di 100 alleli di rischio comuni con effetti molto piccoli, oltre a rare varianti del numero di copie con effetti maggiori.

Sottotipi biologici?

Altre strategie per ridurre l'eterogeneità hanno utilizzato l'esame di circuiti cerebrali specifici utilizzando la neuroimaging e l'identificazione di "endofenotipi", che sono componenti facilmente misurabili della disfunzione cerebrale caratteristica della schizofrenia. Il National Institute of Mental Health ha formalizzato una matrice per esaminare 6 domini della funzione cerebrale rilevanti per tutti i disturbi psichiatrici in base a valutazioni genetiche, fisiologiche, comportamentali e di autovalutazione basate su fattori neurosviluppo e ambientali noti come sistema di criteri del dominio di ricerca. Coerentemente con l'approccio dei criteri di dominio della ricerca, i nuovi approcci computazionali basati sui dati potrebbero essere necessari per raggiungere un approccio di medicina di precisione a questo disturbo dello sviluppo neurologico complesso ed eterogeneo.

Neuroimaging ed endofenotipi

Sviluppo di farmaci in corso

Diversi modelli attualmente guidano lo sviluppo del trattamento per la schizofrenia, incluso il modello classico di alterata trasmissione della dopamina, ipofunzione dei recettori glutamatergici N- metil- d-aspartato, disregolazione dell'equilibrio eccitatorio / inibitorio, disfunzione immunitaria e potatura dendritica aberrante, ma nessun modello singolo spiega questa complessa sindrome.

Nessun modello singolo spiega la sindrome

I modelli animali tradizionali per la schizofrenia che prendono di mira singoli sottotipi di recettori o interrompono i processi di sviluppo neurologico sono stati scarsamente predittivi per la scoperta di nuovi farmaci.

In uno studio pubblicato nel 2020, un nuovo approccio comportamentale nei topi progettato per identificare molecole che imitano gli effetti dei farmaci antipsicotici ha portato allo sviluppo di un agente con attività agonista principalmente al recettore 1 associato all'ammina traccia (trace amine-associated receptor)* sui recettori della serotonina 5-HT₁ che hanno dimostrato efficacia sulla psicosi e sui sintomi negativi senza effetti avversi neurologici o metabolici significativi in uno studio iniziale di fase 2.

trace amine-associated receptor

***A Non-D2-Receptor-Binding Drug for the Treatment of Schizophrenia**

Kenneth S. Koblan, e coll. NEJM April 16, 2020 vol. 382 no. 16

Un composto orale, SEP-363856, che non agisce sui recettori della dopamina D2 ma ha un'attività agonista a livello del recettore 1 associato alle ammine traccia (TAAR1) e ai recettori della 5-idrossitriptamina di tipo 1A (5-HT1A), possono rappresentare una nuova classe di agenti psicotropi agente per il trattamento della psicosi nella schizofrenia-

In questo studio di 4 settimane su pazienti con una esacerbazione acuta della schizofrenia, SEP-363856, un farmaco antipsicotico non legante il recettore D2, ha determinato una maggiore riduzione rispetto al basale del punteggio totale PANSS rispetto al placebo. Saranno necessari trial più lunghi e di dimensioni maggiori per confermare anche gli effetti e gli effetti collaterali di SEP-363856 come la sua efficacia rispetto ai trattamenti farmacologici esistenti per i pazienti con schizofrenia

Conclusioni

I trattamenti disponibili per la schizofrenia hanno trasformato la vita delle persone affette, consentendo alla maggior parte di vivere nella comunità ea molti di funzionare in modo indipendente. Tuttavia, rimangono considerevoli bisogni insoddisfatti perché molte persone sperimentano sintomi e deficit cognitivi refrattari ai trattamenti disponibili e gli effetti avversi dei farmaci sono comuni. Nonostante il rapido progresso delle neuroscienze della malattia psichiatrica, lo sviluppo del trattamento è rallentato, in parte a causa di una riduzione degli investimenti da parte dell'industria e delle fonti di finanziamento federali. Gli esempi di clozapina e, più recentemente, il nuovo target trace amine-associated receptor suggeriscono che progressi terapeutici significativi sono del tutto possibili e dovrebbero essere perseguiti mentre vengono sviluppati modelli molecolari e neurosviluppi più complessi.

The Pharmacologic Treatment of Schizophrenia—2021

Golf

JAMA Published online December 28, 2020

NOTA FINALE

Le ammine traccia, che includono la feniletilamina, la p-tiramina e la triptamina vengono sintetizzate dagli stessi precursori dei canonici neurotrasmettitori monoaminici, dopamina, norepinefrina e serotonina, a cui sono strutturalmente correlate; si trovano anche in alcuni alimenti e sono prodotti dal microbiota nell'intestino. Nel 1974, Boulton ha etichettato questi presunti neurotrasmettitori "Microammine" a causa delle loro concentrazioni molto basse nel cervello e, sulla base delle loro somiglianze con le anfetamine e psichedelici, ha suggerito che potrebbero avere un ruolo nella schizofrenia. I recettori associati alle ammine traccia (TAAR) con alta selettività per le ammine traccia sono stati identificati nel 2001, e successivamente sono stati trovati altri ligandi endogeni, compreso il metabolita dell'ormone tiroideo 3-iodotironina e le suggestivamente chiamate putrescina e cadaverina. Il TAAR1 ha molteplici funzioni, inclusa la modulazione della trasmissione dopaminergica, serotoninergica e glutamatergica nel cervello e la regolazione della funzione metabolica e immunitaria nella periferia. Un agonista selettivo TAAR1 ha migliorato la capacità cognitiva sui test di funzionamento esecutivo in scimmie e, simile al SEP-363856, ha prodotto effetti sul comportamento nei roditori che erano suggestivi di efficacia nei pazienti con psicosi, sintomi negativi depressione. Gli agonisti TAAR1 aumenta anche la veglia e diminuiscono la fase REM nei roditori e nelle scimmie.

