

## MALATTIE CARDIOVASCOLARI

# Il ruolo dell'Ecodoppler carotideo nella prevenzione primaria e secondaria

L'ECODOPPLER CAROTIDEO IMPIEGATO PER LA VALUTAZIONE DELL'IMT È UNA DELLE TECNICHE D'IMAGING PIÙ INTERESSANTI IN AMBITO DIAGNOSTICO. L'ARTICOLO SINTETIZZA LE PRINCIPALI EVIDENZE SCIENTIFICHE IN QUESTO SETTORE

A dispetto degli intensi sforzi effettuati nel campo della prevenzione e della terapia farmacologica, le patologie cardiovascolari (MCV) restano una delle più importanti cause di morbidità e mortalità nei Paesi occidentali industrializzati. Poiché un gran numero di eventi cardiovascolari avviene in pazienti asintomatici, è importante che gli interventi di prevenzione siano mirati non solo a impedire l'insorgere di ulteriori episodi acuti in pazienti sopravvissuti a un primo evento (prevenzione secondaria), ma anche all'identificazione precoce di quei soggetti che, pur essendo asintomatici, sono da considerarsi ad alto rischio cardiovascolare per la presenza di fattori di rischio e/o di segni clinico/strumentali di patologia aterosclerotica (prevenzione primaria).

In funzione dell'eziologia multifattoriale della malattia aterosclerotica, le attuali linee guida raccomandano l'identificazione dei soggetti ad alto rischio mediante il calcolo del rischio cardiova-

scolare globale. A tal fine si utilizzano algoritmi matematici derivati da grossi studi epidemiologici (Framingham, Procam, Progetto Cuore, Seven Countries, Score, ecc.), capaci di stimare la probabilità d'essere colpiti da un evento cardiovascolare sulla base della presenza/assenza di alcuni fattori di rischio convenzionali.

Nonostante sia ormai dimostrato che l'85-90 per cento dei pazienti con malattia coronarica sia affetto da uno o più fattori di rischio convenzionali, alcune evidenze sperimentali pongono perplessità sulle loro reali possibilità diagnostiche nel discriminare chi è a rischio da chi invece non lo è. Per esempio, non solo i fattori di rischio convenzionali sono in grado di predire solo il 60-65 per cento del rischio cardiaco, ma esistono anche evidenze clinico/sperimentali che dimostrano come l'esposizione a uno o più di questi fattori sia prerogativa frequente anche in individui che poi non sviluppano la patologia clinica. Infine, l'evento cardiaco acuto può avvenire anche in individui non portatori di alcun fattore di rischio convenzionale.

Grazie al rapido sviluppo di nuove tecnologie, negli ultimi anni sono stati proposti numerosi nuovi markers biologici di MCV fra i quali: markers circolanti (molecole solubili coinvolte nella rispo-

sta infiammatoria, nella coagulazione e nell'attività piastrinica ed endoteliale), strutturali (presenza di calcio coronarico o di aterosclerosi carotidea subclinica), funzionali (alterate proprietà meccaniche delle arterie) e genomici.

A questo proposito, è stata recentemente pubblicata un'esauriente revisione critica della letteratura che, oltre a fornire una dettagliata e critica definizione dei nuovi biomarkers, fornisce anche i criteri più appropriati per la loro valutazione, l'utilità clinica e le eventuali limitazioni degli stessi.

Per essere considerato ideale, un biomarker deve essere altamente sensibile, specifico, sicuro, accessibile, standardizzato, affidabile, efficace e semplice da interpretare. Tuttavia, a causa della complessa fisiopatologia dell'aterosclerosi, e di conseguenza della patologia cardiovascolare, la possibilità d'identificare un unico marker che possieda tutti questi requisiti è alquanto remota.

Uno degli approcci più interessanti proposti per aumentare le capacità prognostiche e diagnostiche dei markers biologici è quello d'integrarli con informazioni derivate da tecniche di imaging non invasive, che permettano di rilevare la presenza di aterosclerosi subclinica in modo assolutamente incruento. È stato suggerito, per esempio, che la combinazione di informazioni relative all'aterosclerosi subclinica, ottenute con tecniche d'imaging vascolare, con gli algoritmi per il calcolo del rischio cardiovascolare globale, possa aumentare la capacità di questi ultimi di predire futuri eventi vascolari.

Fra le diverse tecniche di imaging proposte per studiare le malattie cardiova-

## Damiano Baldassarre

Centro Universitario per le Dislipidemie,  
Ospedale Niguarda - Ca' Granda, Milano

Dipartimento di Scienze Farmacologiche - Università  
degli Studi di Milano,

Centro Cardiologico "Monzino" - IRCCS, Milano

scolari, l'ecodoppler carotideo è da considerarsi, senz'altro, una delle più interessanti. Nel presente articolo saranno sintetizzati alcuni fra i numerosi studi che, nell'ultimo ventennio, hanno permesso di definire il ruolo nella prevenzione primaria e secondaria di quest'interessante tecnica diagnostica.

## L'ECODOPPLER CAROTIDEO

L'ecodoppler carotideo è stato usato per molti anni per quantificare la stenosi delle arterie carotidi extracraniche.

La misura della stenosi carotidea permette di identificare gli individui ad alto rischio di eventi cerebrovascolari (ictus) che potrebbero, almeno potenzialmente, beneficiare di trattamenti farmacologici, volti a ridurre i fattori di rischio, e/o di endoarterectomia carotidea. Nonostante sia noto che in pazienti sintomatici per attacchi ischemici transitori (TIA) l'infarto miocardico sia una causa di morte anche più comune dell'attacco cerebrale stesso, molto meno apprezzato è il fatto che anche la sola presenza di aterosclerosi carotidea subclinica, anche se asintomatica, è associata a un'aumentata incidenza di patologie cardiovascolari (CAD, dall'inglese Coronary Artery Disease).

Nella seconda metà degli anni Ottanta, Chambers e Norris furono tra i primi a notare, in un gruppo di pazienti con soffi carotidei asintomatici, che la severità della stenosi carotidea, quantificata mediante ecodoppler, era associata non solo a un aumentato rischio di stroke, ma anche a un aumentato rischio di CAD. In questo studio, individui con una stenosi carotidea inferiore al 30 per cento erano confrontati con individui con stenosi superiore al 75 per cento. Mentre nei primi si registrava un'incidenza per anno di eventi cerebro- e cardiovascolari rispettivamente dell'1 e del 2 per cento, nei soggetti con stenosi carotidea superiore al 75 per cento tale incidenza raggiungeva valori prossimi al 6 per cento per gli eventi cerebrovascolari e all'8 per cento per quelli cardiovascolari. Grazie a questo e ad altri studi in seguito pubblicati, tutti volti a confermare que-

sta iniziale osservazione, la comunità scientifica iniziò a pensare alla stenosi carotidea come a un possibile indice surrogato di malattia coronarica.

## LE PROBLEMATICHE SULL'IMPIEGO DELLA PERCENTUALE DI STENOSI

Prima del 1990, molte delle ricerche volte a identificare indici strumentali capaci di associarsi e, soprattutto, di predire l'incidenza delle MCV erano basate sulla misura della stenosi coronarica, quantificata mediante tecniche invasive come l'angiografia quantitativa. Tali studi permisero di documentare l'esistenza di un'associazione fra stenosi coronarica e aumentato rischio cardiovascolare. Successivi studi post-mortem dimostrarono tuttavia, che molti eventi clinici acuti avvengono in distretti cardiaci serviti da coronarie "angiograficamente innocenti", cioè da arterie affette da una patologia aterosclerotica non ostruttiva, non rilevabile con tecniche diagnostiche di tipo angiografico. Nel complesso queste evidenze indussero la comunità scientifica a concludere che la stenosi arteriosa, per quanto importante, sia da considerarsi solo come una manifestazione tardiva di una patologia assai più diffusa, capace di produrre eventi clinici acuti anche in assenza di un restringimento del lume arterioso.

Attualmente, molto accreditata è l'ipotesi che la principale causa dell'evento clinico acuto non sia il progressivo restringimento del lume arterioso, ma la rottura istantanea delle cosiddette "placche vulnerabili", cioè di placche particolarmente predisposte alla rottura per le loro particolari caratteristiche di composizione. La placca vulnerabile ha tipicamente un grosso "core lipidico", una sottile cappa fibrosa e un'alta componente infiammatoria attiva che ne aumenta la predisposizione alla rottura. La scarsa capacità predittiva della stenosi arteriosa può essere spiegata anche in base al fenomeno del "rimodellamento vascolare", meccanismo compensativo che, durante l'evoluzione della placca aterosclerotica, tende a preservare il

lume arterioso iniziale. A causa del rimodellamento vascolare, la protrusione della placca nel lume arterioso, e quindi il formarsi della stenosi, è un fenomeno relativamente raro, che tende ad avvenire solo in un'esigua frazione di pazienti caratterizzata da livelli di aterosclerosi decisamente avanzata.

Un altro aspetto che depone contro la misura della percentuale di stenosi è che, nel corso dell'aterogenesi, il lume arterioso non tende a restringersi ma, al contrario, tende ad allargarsi. Infatti, persino in soggetti sani il diametro delle arterie tende ad aumentare con l'età e molti fattori di rischio (l'abitudine al fumo, l'ipertensione e il diabete), che aumentando lo spessore di parete arteriosa dovrebbero provocare un restringimento del lume arterioso, sono, al contrario, associati a un diametro del lume arterioso aumentato.

A causa di entrambi questi fenomeni, la stenosi arteriosa è oggi da molti considerata come un indice predittivo di eventi vascolari assai poco sensibile. L'ecodoppler carotideo, consentendo la visualizzazione diretta della parete arteriosa, permette di superare il problema. Infatti, oltre alla percentuale di stenosi, tale tecnica permette di ottenere informazioni dirette sulla dimensione delle placche aterosclerotiche e soprattutto dello spessore del complesso medio-intimale (IMT, dall'inglese Intima Media Thickness; **Figura 1** a pag. 20), una variabile estensivamente studiata e oggi generalmente accettata dalla comunità scientifica come un ottimo indice surrogato di aterosclerosi, non solo carotidea, ma anche di altri distretti vascolari e soprattutto del distretto coronarico.

## L'IMT CAROTIDEO QUALE INDICE SURROGATO DI ATEROSCLEROSI CORONARICA

Il rationale per l'uso dell'IMT carotideo quale indice surrogato d'aterosclerosi coronarica deriva da evidenze cliniche, epidemiologiche e sperimentali. Le prime evidenze risalgono agli inizi degli anni Sessanta, quando in alcuni studi autopistici fu dimostrata l'esistenza di una cor-

relazione diretta tra aterosclerosi carotidea e aterosclerosi coronarica.

Tale correlazione era tanto forte quanto quella rilevabile tra due arterie coronarie, con coefficienti di correlazione che variavano tra 0,46 e 0,57.

Successivamente fu anche possibile dimostrare che l'IMT carotideo è associato agli stessi fattori di rischio che influenzano la patologia aterosclerotica a livello coronarico come pure alla prevalenza di malattie cardiovascolari. Sulla base di queste associazioni e di altri studi, nei

Studi di confronto fra l'angiografia e l'ultrasonografia intravascolare (IVUS) hanno permesso infatti, di dimostrare la presenza di lesioni aterosclerotiche importanti anche in arterie angiograficamente normali.

La scarsa correlazione tra l'ultrasonografia carotidea e l'angiografia coronarica sembrerebbe quindi da imputarsi, più che a una reale mancanza di correlazione tra i due distretti vascolari, alla scarsa capacità dell'angiografia di identificare lesioni aterosclerotiche non protrudenti nel

lume. La prova di quanto appena affermato emerge da un recentissimo studio in cui si dimostrava come la correlazione fra aterosclerosi coronarica fosse molto più evidente, e soprattutto molto più in linea con quanto osservato negli studi post-mortem, quando entrambi i distretti vascolari erano valutati mediante la stessa tecnica d'imaging (l'ecografia) e utilizzando i medesimi parametri vascolari di parete (IMT vs. IMT).

Altri studi hanno permesso di dimostrare anche un'associazione significativa tra l'IMT carotideo e la positività all'elettrocardiogramma da sforzo, suggerendo come questa variabile ecografica si

associ a diversi indici fisiologici e strutturali di compromissione coronarica. Grossi studi epidemiologici effettuati negli Stati Uniti, lo studio ARIC e lo studio CHS, condotti rispettivamente in individui di media età (45-65 anni) e anziani (>65 anni), hanno dimostrato un'importante associazione tra IMT carotideo e prevalenza di CAD.

In entrambi questi studi infatti, la prevalenza di infarto miocardico in soggetti con IMT elevato era più che raddoppiata rispetto a quella riscontrata negli individui con IMT basso.

Una simile associazione è stata trovata anche tra IMT e prevalenza di eventi cerebrovascolari.

### IMT CAROTIDEO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CV IN PREVENZIONE PRIMARIA

L'ecodoppler carotideo delle carotidi extracraniche è stato recentemente utilizzato anche per dimostrare una graduale e consistente associazione tra IMT e incidenza di nuovi eventi coronarici, indipendente dai fattori di rischio convenzionali. Nello studio ARIC, per esempio, il rischio relativo di nuovi eventi vascolari in soggetti con IMT  $\geq 1$  mm, quando confrontati con individui con IMT  $< 1$  mm, era pari a 5,07 per le donne e 1,85 per gli uomini.

Nello studio CHS il rischio relativo d'infarto miocardico dei soggetti appartenenti al quinto quintile di IMT era di 6,3 volte più alto rispetto a quanto osservato negli individui appartenenti al quintile più basso. Dopo aggiustamento dei dati per età, sesso e altri fattori di rischio, tale rischio, pur riducendosi a 3,6, rimaneva statisticamente significativo.

### IMT CAROTIDEO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CEREbroVASCOLARE IN PREVENZIONE PRIMARIA

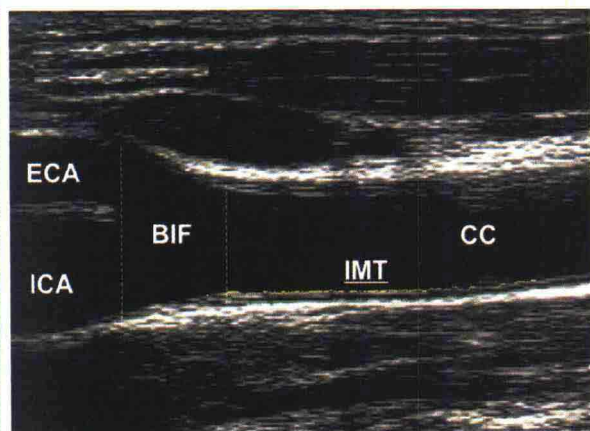
Analogamente a quanto osservato per l'associazione con gli eventi coronarici, l'IMT carotideo è un marker indipendente anche del rischio di eventi cerebrovascolari.

Nello studio ARIC dopo aggiustamento dei dati per età, etnia e luogo di residenza, il rischio relativo di eventi cerebrovascolari ottenuto confrontando individui con valori di IMT  $\geq 1$  mm con individui con IMT  $< 0,6$  mm era pari a 8,5 per le donne e a 3,6 per gli uomini (entrambi statisticamente significativi).

Nello studio CHS il rischio relativo di stroke (non aggiustato) era pari a 4,57 quando individui appartenenti al quinto quintile di IMT erano confrontati con quelli appartenenti al primo. Dopo aggiustamento dei dati per età e sesso, tale rischio si riduceva fino a 3,37 e, dopo aggiustamento per età, sesso e altri fattori di rischio, fino a 2,57, rimanendo in ogni caso statisticamente signifi-

**Figura 1**

Tipica immagine ultrasonografica di una carotide extracranica dove sono facilmente riconoscibili la carotide comune (CC), la biforcazione (BIF), e le carotidi interna (ICA) ed esterna (ECA). Lo spessore del complesso medio intimale (IMT) è delimitato dai puntini gialli e verdi.



quali si documentava una rilevante associazione tra IMT carotideo e presenza/severità di malattia coronarica valutata angiograficamente, alcuni Autori proposero l'uso dell'IMT come marker di malattia coronarica.

Tale proposta fu tuttavia, contrastata da studi che dimostravano come la correlazione fra i due distretti vascolari, misurata in vivo (ecografia carotidea versus angiografia coronarica), fosse piuttosto scarsa, con coefficienti di correlazione che non superavano il valore di 0,35. A questo proposito è tuttavia, importante sottolineare l'imperfetta capacità dell'angiografia coronarica di rilevare lesioni aterosclerotiche non localizzate.

cativo. È interessante sottolineare come in questo studio il rischio relativo per stroke era significativamente elevato anche in soggetti con aterosclerosi carotidea intermedia.

Rispetto agli individui appartenenti al primo quintile infatti, quelli del terzo e quarto quintile di IMT avevano un rischio relativo pari rispettivamente a 1,62 e a 1,87.

Questa associazione con lesioni non stenotiche suggerisce ancora una volta come, più che la percentuale di stenosi, siano altre caratteristiche di parete (per esempio la composizione) a essere maggiormente coinvolte nello sviluppo degli eventi clinici acuti.

L'ecodoppler carotideo, anche se solo parzialmente, consente di affrontare anche questo tipo di problematica. Tale tecnica permette infatti, d'individuare i soggetti portatori di placche "soft o ipoeoiche", che, essendo spesso associate a un più grosso core lipidico, sono anche associate a una maggior vulnerabilità alla rottura. Nello studio CHS, per esempio, si dimostrava che l'incidenza di eventi cerebrovascolari negli individui portatori di placche soft era pari al 4,2 per cento per anno, mentre era pari all'1,5 per cento per anno in quelli portatori di placche non ipoeoiche.

### IMT CAROTIDEO E STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO IN PREVENZIONE SECONDARIA

La potenzialità dell'IMT carotideo quale marker predittivo di nuovi eventi vascolari in prevenzione secondaria è stata meno estensivamente studiata.

In tre studi, tale capacità predittiva è stata confermata in pazienti con storia di malattia coronarica. Due ulteriori studi hanno valutato le stesse potenzialità in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica.

Nel primo, effettuato in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica (PTCA), un valore di IMT  $\geq 0,7$  mm, misurato nella carotide comune, era in grado di predire in modo statisticamente significativo l'insorgenza di nuovi eventi cardiaci in un periodo di follow up relativamente bre-

ve di circa 10 mesi; le capacità predittive erano tuttavia, perse dopo aggiustamento dei dati per alcuni fattori potenzialmente confondenti.

Nel secondo studio, condotto in soggetti di sesso maschile sottoposti a bypass coronarico (CABG) e con un follow up medio di 8,8 anni, il valore medio basale di IMT della carotide comune non era differente tra i soggetti con o senza nuovi eventi vascolari, mentre la progressione media dell'IMT carotideo, misurata nei primi due anni dello studio, era un marker predittivo statisticamente significativo.

In un successivo studio prospettico è stata anche valutata la capacità dell'IMT carotideo di identificare, fra i candidati per CABG, quelli il cui rischio di sviluppare eventi cardiovascolari secondari era più alto sia nel breve periodo post-operatorio (mortalità a un mese dall'intervento) sia a lungo termine (circa 42 mesi). I risultati mostravano che, sebbene la misura pre-chirurgica dell'IMT carotideo non fosse in grado di stratificare il rischio post-operatorio a breve termine, era invece chiaramente in grado di farlo nel lungo periodo. L'Autore concludeva tuttavia, che l'interesse della misura dell'IMT carotideo quale marker predittivo di nuovi eventi vascolari era di scarsa rilevanza clinica se confrontato con la misurazione di altri markers quali età, chirurgia valvolare concomitante e presenza di aritmie o di arteriopatie periferiche.

### VALORE PREDITTIVO DELLA PROGRESSIONE DELL'IMT

La struttura vascolare è soggetta a variazioni molto lente nel tempo. Pertanto, più che l'effetto dei fattori di rischio presenti al momento della visita ecografica, la misura dell'IMT carotideo effettuata in un determinato istante della vita riflette l'effetto dei fattori di rischio che hanno caratterizzato l'intera esistenza del paziente. Al contrario, la progressione dell'IMT carotideo, cioè la sua variazione nel tempo, è molto meglio associata ai fattori di rischio attuali. Questo è documentato anche dal fat-

to che, se in individui con stili di vita e trattamenti farmacologici costanti, la stima trasversale dell'IMT carotideo è un buon indice predittivo di futuri eventi vascolari, questo non è altrettanto vero per quei pazienti che sono stati esposti a variazioni di stili e trattamenti subito prima o nei due anni precedenti la visita ecografica.

In questo tipo di pazienti è stato suggerito che la "progressione" dell'IMT carotideo sia un indice predittivo più affidabile. Diversi studi hanno dimostrato, infatti, che la progressione della patologia aterosclerotica sia a livello carotideo che coronarico è un ottimo predittore indipendente d'eventi clinici acuti. Per esempio, nello studio CLAS, condotto in pazienti sottoposti a bypass coronarico, si dimostrava che la progressione dell'IMT carotideo prediceva il rischio di ulteriori eventi cardiovascolari al di là di quanto predetto dalla misura angiografica dell'aterosclerosi coronarica e dai fattori di rischio lipidici. Per ogni aumento di 0,03 mm/anno dell'IMT della carotide comune, il rischio relativo di infarto miocardico o di morte coronarica aumentava di circa 2 volte ( $p < 0,001$ ), mentre il rischio relativo di qualsiasi evento coronarico aumentava di circa 3 volte ( $p < 0,001$ ).

È da sottolineare tuttavia, che il valore predittivo della progressione dell'IMT carotideo dipende anche dal tipo di popolazione studiata. Per esempio, esistono studi che dimostrano come tale progressione sia più rapida in pazienti con CAD che in soggetti asintomatici e come l'impatto che i fattori di rischio convenzionali (fumo, sesso, colesterolo HDL, trigliceridi, diabete, ipertensione, ecc.) hanno su tale progressione sia molto più evidente in individui coronaropatici che in soggetti asintomatici.

Alcuni trials clinici hanno, infine, permesso di dimostrare che trattamenti farmacologici capaci di ritardare la progressione dell'IMT carotideo sono anche in grado di ridurre parallelamente sia l'aterosclerosi coronarica che l'incidenza di eventi clinici acuti, suggerendo come l'effetto di un farmaco sulla progressione dell'aterosclerosi carotidea possa essere

## MALATTIE CARDIOVASCOLARI

un indice predittivo di efficacia dello stesso sugli eventi cardio- e cerebrovascolari. Nonostante tutte queste evidenze clinico/sperimentali, poco si sa sulle reali potenzialità della progressione dell'IMT carotideo nella predizione di nuovi eventi vascolari nel singolo paziente.

Al fine di colmare questa lacuna, presso il Laboratorio di Ultrasonologia Vascolare del Dipartimento di Scienze Farmacologiche di Milano, è attualmente in corso lo studio IMPROVE, uno studio finanziato dalla Comunità Europea, volto a valutare le potenzialità della progressione dell'IMT carotideo come indice predittivo di nuovi eventi clinici acuti in una popolazione europea di pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

### PROSPETTIVE CLINICHE DELLA MISURA DELL'IMT

Sebbene negli studi clinici di prevenzione l'IMT carotideo sia generalmente accettato come indice surrogato di malattia cardiovascolare, il suo valore per la stratificazione del rischio a livello individuale nella normale pratica clinica non è, a oggi, del tutto definito.

Per poter utilizzare l'IMT nella pratica clinica è innanzitutto necessario standardizzare le metodiche di misura, defi-

nendo, per esempio, quali siano i segmenti carotidei da misurare e quali siano le angolazioni ultrasonografiche più appropriate per effettuare tali misure.

Altro aspetto di grande rilevanza è la definizione dei limiti di normalità.

La maggior parte degli studi epidemiologici utilizzava in genere un singolo valore soglia oltre al quale considerare il soggetto come patologico. Per esempio, in alcuni di questi studi si mostrava che, a prescindere dal sesso e dall'età del paziente, un IMT  $\geq 1$  mm era associato a un aumentato rischio di patologie cardio- e cerebrovascolari.

Sebbene utile per classificazioni epidemiologiche, questo valore soglia, stabilito in popolazioni generali, senza tener conto dell'età e del sesso del paziente, è da considerarsi inappropriato per la stima del rischio a livello individuale. Su questa base, un paziente con un IMT appena al di sopra del valore soglia, per esempio 1,1 mm, avrebbe più o meno lo stesso rischio di un paziente con placche di 4 mm o più.

Inoltre, se un IMT di 1 mm è da considerarsi patologico in un paziente di 30 anni, lo stesso valore è da considerarsi perfettamente normale in un soggetto di 50 anni o più.

Alcuni Autori hanno tentato di risolvere

re il problema stratificando i valori di IMT in percentili e utilizzando arbitrariamente come valore soglia, per definire il paziente come patologico o normale, il 75° percentile. Anche in questo caso tuttavia, il valore soglia era calcolato rispetto all'intera popolazione e non in specifiche classi di sesso ed età.

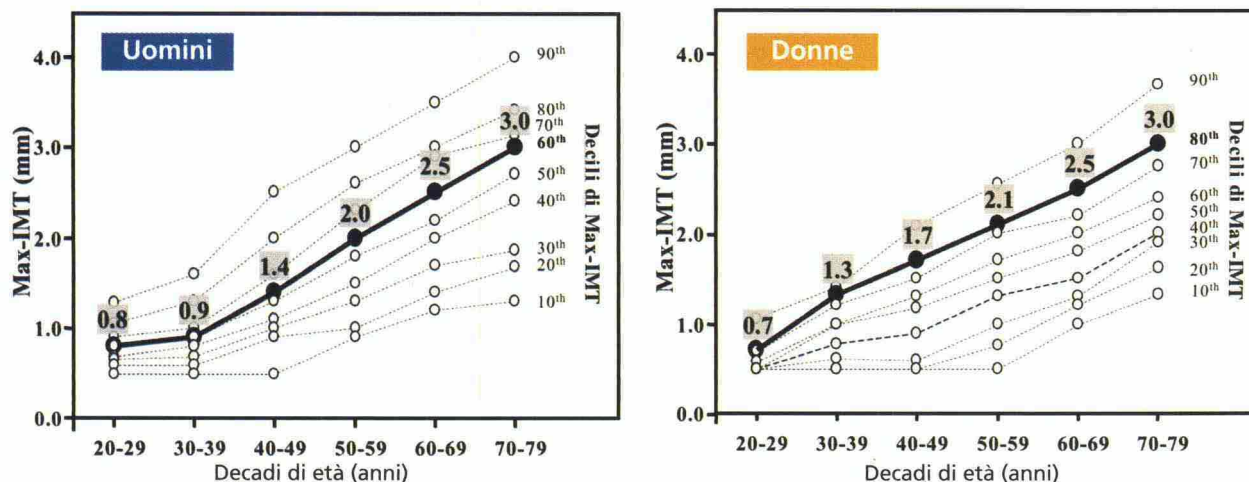
Operando in questo modo, quasi tutti gli individui con fattori di rischio (per esempio con dislipidemia) sarebbero inevitabilmente classificati come patologici e l'IMT poco aggiungerebbe a quanto già ottenibile in base alla semplice valutazione dei fattori di rischio.

Infine, poiché l'intento è quello di utilizzare l'IMT come marker candidato di rischio cardiovascolare, i valori di normalità dovrebbero essere calcolati in termini di aumentato rischio piuttosto che di distribuzione statistica all'interno di una popolazione.

In un recente studio effettuato presso il Laboratorio di Ultrasonologia Vascolare del Centro "Grossi Paoletti" del Dipartimento di Scienze Farmacologiche di Milano è stato, per esempio, possibile documentare come l'IMT carotideo possa essere utilizzato per correggere il rischio cardiovascolare globale di pazienti asintomatici a rischio intermedio, cioè pazienti con un valore di rischio calcolato

Figura 2

Valori soglia al di sopra dei quali considerare il Max-IMT come abnormemente elevato. Tali valori corrispondono al 60° percentile per gli uomini e all'80° percentile per le donne delle distribuzioni di Max-IMT ottenute nelle diverse decadi di età di un gruppo di circa 2.000 pazienti dislipidemici italiani.



Fonte: Baldassarre et al., *Atherosclerosis* 2007; 191(2): 403-8

## MALATTIE CARDIOVASCOLARI

con l'algoritmo di Framingham (FRS) compreso tra il 10 e il 20 per cento. In questo tipo di pazienti, la presenza di un IMT superiore a "valori soglia", calcolati in specifiche classi di sesso e di età (Figura 2 a pag. 22) si associava a un rischio di sviluppare nuovi eventi vascolari più che triplicato rispetto a quanto predetto dall'FRS. Ciò permetteva di riclassificare questi pazienti dalla classe a rischio intermedio a quella a rischio elevato, cioè in quella classe che sicuramente merita di essere trattata con terapie farmacologiche adeguate.

## CONCLUSIONI

La determinazione dei fattori di rischio convenzionali, come l'iperlipidemia, l'ipertensione, il diabete ecc., rappresenta solo un primo approccio per l'identificazione dei soggetti a rischio cardiovascolare effettivamente elevato. Il fatto che solo il 60-65 per cento degli eventi clinici acuti possa essere at-

tribuito a tali fattori sottolinea la necessità di sottoporre i pazienti esposti a tali fattori (soprattutto quelli a rischio intermedio) a ulteriori procedure diagnostiche non invasive che permettano una migliore identificazione di quei soggetti che, meglio di altri, potrebbero beneficiare di interventi dietetici e/o farmacologici preventivi.

Fra le diverse tecniche d'imaging proposte per studiare le malattie cardiovascolari, l'ecodoppler carotideo impiegato per la valutazione dello spessore del complesso medio-intimale è da considerarsi, senz'altro, una delle più interessanti. Tale tecnica ha infatti, grandi potenzialità per diventare, a breve, parte dell'arsenale diagnostico da utilizzare nella normale pratica clinica sia per determinare il rischio cardiovascolare individuale che per personalizzare le diverse terapie disponibili, come anche per valutare l'efficacia delle strategie terapeutiche intraprese.

Una preselezione efficiente dei pazien-

ti a rischio cardiovascolare potrebbe anche essere utile per ridurre il "numero di soggetti da trattare per evitare un evento (NNT)", riducendo in questo modo il rapporto costo/beneficio dei programmi di prevenzione.

In ultima analisi, l'ecodoppler carotideo offre notevoli vantaggi al medico, al ricercatore e al paziente: al medico poiché consente l'individuazione precoce dei soggetti predisposti a sviluppare la patologia arteriosclerotica conclamata; al ricercatore poiché offre l'opportunità di effettuare studi clinici, epidemiologici e farmacologici anche in soggetti completamente asintomatici; al paziente poiché consente una diagnosi attendibile di malattia aterosclerotica senza dover ricorrere a cateterismi o ad altri procedimenti diagnostici invasivi d'obbligo fino a pochi anni addietro.

La bibliografia di questo articolo è disponibile per consultazione presso la redazione di Medico e paziente.

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

**1. Denominazione del medicinale** Gaviscon Advance. Sospensione orale aroma menta in bustine.  
**2. Composizione qualitativa e quantitativa** Ogni dose da 5 ml contiene sodio alginato 500 mg e potassio bicarbonato 100 mg. 1 ml contiene sodio alginato 100 mg e potassio bicarbonato 20 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.  
**3. Forma farmaceutica** Sospensione orale. Sospensione viscosa, biancastra, in bustine.  
**4. Informazioni cliniche**  
**4.1 Indicazioni terapeutiche** Trattamento dei sintomi legati al reflusso gastro-esofageo, quali rigurgito acido, pirosi e indigestione (dovuta a reflusso), ad esempio, dopo i pasti, o nel corso della gravidanza, o in pazienti con sintomi legati a esofagite da reflusso.  
**4.2 Posologia e modo di somministrazione** Adulti e bambini da 12 anni in su: da uno a due cucchiari da 5 ml dopo i pasti e la sera prima di andare a letto. Bambini al di sotto dei 12 anni: deve essere somministrato solo su consiglio medico. Anziani: non è necessario modificare le dosi per questa fascia d'età. La sospensione non utilizzata deve essere gettata.  
**4.3 Controindicazioni** Questo medicinale è controindicato in pazienti con ipersensibilità nota o sospetta ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti.  
**4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego** Ogni dose da 5 ml presenta un contenuto di sodio pari a 53 mg (2,3 mmol) ed un contenuto di potassio pari a 39 mg (1,0 mmol). Ciò deve essere tenuto in considerazione nei casi in cui sia raccomandata una dieta particolarmente povera di sale, ad esempio in alcuni casi di insufficienza cardiaca congestizia e compromissione renale o nel caso di assunzione di farmaci che possono aumentare i livelli di potassio nel plasma. Ogni dose da 5 ml contiene 100 mg (1,0 mmol) di calcio carbonato. Si deve prestare attenzione nel trattare pazienti affetti da ipercalcemia, nefrocalcolosi e calcoli renali ricidivi contenenti calcio. Nei pazienti con livelli molto bassi di acido gastrico c'è una possibilità di efficacia inferiore. Il trattamento di bambini di età inferiore ai 12 anni non è generalmente raccomandato, eccetto in caso di consiglio medico. Se i sintomi non migliorano dopo sette giorni, il quadro clinico deve essere rivalutato. Questo medicinale contiene metile paraidrossibenzoato e propile paraidrossibenzoato, che possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).  
**4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione** Nessuna nota.  
**4.6 Gravidanza ed allattamento** Uno studio aperto, non controllato su 146 donne in gravidanza non ha dimostrato alcun effetto indesiderato significativo di Gaviscon Advance sul corso della gravidanza o sullo stato di salute del feto/neonato. Sulla base di questa e di precedenti esperienze, Gaviscon Advance sospensione orale aroma menta in bustine può essere utilizzato durante la gravidanza e l'allattamento. Tuttavia, tenendo in considerazione la presenza di calcio carbonato, si raccomanda di limitare il più possibile la durata del trattamento.  
**4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non pertinente.  
**4.8 Effetti indesiderati**

Molto raramente (<1/10.000) i pazienti possono sviluppare manifestazioni allergiche, quali orticaria o broncospasmo, reazioni anafilattiche o anafilattoidi.  
**4.9 Sovradosaggio** In caso di sovradosaggio, si deve ricorrere a trattamento sintomatico. Il paziente può notare distensione addominale.

**5. Proprietà farmacologiche**  
**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: Altri farmaci per il trattamento di ulcera peptica e della malattia da reflusso gastro-esofageo (GORD). Codice ATC: A02BX. La sospensione, quando viene ingerita, reagisce con l'acido gastrico per formare una copertura di gel di acido alginico con caratteristiche di pH quasi neutro e che galleggia sul contenuto dello stomaco impedendo in modo efficace il reflusso gastro-esofageo. In casi gravi, la stessa copertura di gel, e non il cibo nello stomaco, può essere rigurgitata nell'esofago ed esercitare un effetto emolliente.  
**5.2 Proprietà farmacocinetiche** Il meccanismo d'azione del medicinale è fisico e non dipende dall'assorbimento nella circolazione sistemica.  
**5.3 Dati preclinici di sicurezza** Non è stato riportato alcun risultato preclinico di rilievo per il prescrittore.

**6. Informazioni farmaceutiche**  
**6.1 Elenco degli eccipienti** Calcio carbonato, carbomero 974P, metile paraidrossibenzoato E218, propile paraidrossibenzoato E216, saccarina sodica, aroma di menta, sodio idrossido per l'aggiustamento del pH, acqua depurata.  
**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.  
**6.3 Periodo di validità** 2 anni.  
**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non refrigerare.  
**6.5 Natura e contenuto del contenitore** Astuccio di cartone esterno contenente bustine monodose. Le confezioni sono 10, 20, 24 o 48 bustine. Le bustine sono costituite da poliestere, alluminio e polietilene. Sono disponibili anche confezioni contenenti una singola bustina o due bustine, inserite in un astuccio pieghevole di cartone. Ogni bustina contiene 10 ml di medicinale. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.  
**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione** Nessuna istruzione particolare.

**7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio** Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited, Dansom Lane, Hull, HU8 7DS, Regno Unito. Concessionaria per l'Italia: Novartis Consumer Health S.p.A., Origgio (VA).

**8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio** Confezione da 1 bustina da 10 ml: A.I.C. n. 034248144/M. Confezione da 2 bustine da 10 ml: A.I.C. n. 034248157/M. Confezione da 10 bustine da 10 ml: A.I.C. n. 034248169/M. Confezione da 20 bustine da 10 ml: A.I.C. n. 034248171/M. Confezione da 24 bustine da 10 ml: A.I.C. n. 034248183/M. Confezione da 48 bustine da 10 ml: A.I.C. n. 034248195/M.

**9. Data della prima autorizzazione/rinnovo dell'autorizzazione** Novembre 2004.

**10. Data di revisione del testo** Maggio 2007.

Per Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited  
Novartis Consumer Health S.p.A.

GAVISCON  
ADVANCE