



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo	Il rischio cardiovascolare
Data	13 febbraio 2006 alle 19:47:00
Autore	R. Rossi

Ressa:

Oggi dobbiamo affrontare qualcosa che per noi MMG è come il pane quotidiano: le malattie cardiovascolari costituiscono infatti, nel mondo occidentale, la principale causa di morte dopo i 60-65 anni. Sono quindi un problema di enorme rilevanza epidemiologica.

Rossi:

Oltre a questo c'è da dire che in quest'ultima decade sono stati elaborati due concetti sostanzialmente nuovi:

1. Il rischio cardiovascolare di un determinato soggetto non è tanto o solo funzione di un parametro (come per esempio la pressione arteriosa o la colesterolemia) ma deriva dalla interazione e dal sommarsi di vari fattori. In altre parole è la coesistenza e il gioco tra i vari fattori che conferisce a quel soggetto un rischio cardiovascolare più o meno elevato.
2. Questo rischio globale è calcolabile: da specialista che curava le malattie il medico si è quindi trasformato in una sorta di "indovino" con la sfera di cristallo che cerca di prevedere il futuro.

Ressa:

E', allo stesso tempo, la rivincita del paziente che da numero statistico è tornato finalmente persona.
Su quali basi teoriche poggia questo modello previsionale?

Rossi:

La previsione del rischio è stata resa possibile da grossi studi di tipo epidemiologico effettuati nei decenni passati (il più famoso è lo studio di Framingham) che hanno permesso di stabilire quali sono le caratteristiche che più condizionano la possibilità di andare incontro ad un evento cardiovascolare nel futuro. Grazie a questi studi sono stati estrapolati dei modelli che permettono di calcolare, su base statistica, il rischio futuro (per esempio a 10 anni) di un dato soggetto con quelle caratteristiche (età, sesso, valori di pressione e di colesterolo, glicemia, ecc.)

Ressa:

Vuoi ribadire quali sono i fattori di rischio da prendere in considerazione?Rossi:

I fattori di rischio sono troppo noti per dover essere commentati, in sintesi:

- età
- sesso
- familiarità per malattie cardiovascolari
- BMI (peso diviso il quadrato dell'altezza espresso in metri)
- fumo
- pressione
- diabete
- ipercolesterolemia
- ipertrofia ventricolare sinistra
- tipo di alimentazione
- sedentarietà

Raccogliendo tutte queste variabili è stato possibile costruire delle carte del rischio o dei software (facilmente reperibili in Internet) che permettono di esprimere il rischio proiettandolo a 5-10 anni.

Così si potrà dire, di un paziente, che il suo rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni è del 5%, del 10%, ecc.

Sono stati scoperti anche altri fattori (proteina C reattiva, fibrinogeno, omocisteina, ecc.) ma per ora il loro uso nella pratica clinica non è ben chiaro.

Ressa:

E i fattori psico-sociali?

Rossi:

Non se ne parla quasi mai perché ovviamente sono quelli meno modificabili.

In realtà ci sono numerose evidenze che tali fattori sono associati ad un incremento del rischio cardiovascolare. Ti cito per esempio il recente studio INTERHEART, uno studio caso controllo che ha evidenziato uno stretto legame tra stress psicosociale e aumentato rischio di infarto [37]. Oppure potrei parlarti della cosi detta cardiomiopatia da stress dimostrata con studio ecocardiografico in cui un evento stressante particolarmente intenso provoca, probabilmente a causa di una esagerata stimolazione simpatica, una vera e propria disfunzione ventricolare sinistra con riduzione della frazione di eiezione [38]. Ci sono degli autori che sostengono che i fattori psicosociali (inclusi depressione, isolamento sociale, cattivo stato socio-economico, stress familiari e lavorativi) hanno un'importanza paragonabile a quella dei fattori di rischio tradizionali [39].Ressa:

Va bene, ma che vuol dire rischio cardiovascolare a 10 anni del 20%?

Rossi:

Bisogna anzitutto premettere che il calcolo del rischio si applica a soggetti di età compresa tra 35-40 anni e 70 anni



che non hanno avuto eventi cardiovascolari (prevenzione primaria).

I soggetti che hanno già avuto un evento (infarto, ictus) o che soffrono di arteriopatia periferica manifesta hanno già un rischio elevato ($> 30\%$ a 10 anni) e quindi non abbisognano dell'uso delle carte (prevenzione secondaria).

Le carte del rischio non possono neppure essere applicate agli anziani (non ci sono studi) e per valori molto elevati di colesterolo.

E' evidente che un paziente con colesterolemia totale stabilmente oltre 300-320 mg/dL ha con ogni probabilità una forma familiare (vedi oltre) e quindi di per sé è a rischio elevato e va trattato senza applicare le carte.

Ressa:

Tutto chiaro, ma devi ancora rispondere alla mia domanda...

Rossi:

Per ritornare alla tua domanda, in soldoni, dire che un paziente ha un rischio cardiovascolare a 10 anni del 20% significa questo: che su 100 soggetti con quelle determinate caratteristiche (di età, sesso, pressione, ecc.) 20 andranno incontro ad un evento cardiovascolare nel giro di 10 anni.

Ressa:

D'accordo, ma possiamo dire quali pazienti, del campione esaminato, avranno quest'evento?

Rossi:

Ovviamente no, noi possiamo fare solo una stima di tipo "statistico" e non possiamo sapere se il paziente che abbiamo di fronte sarà fra quei 20 "sfortunati" o fra gli 80 baciati dalla dea bendata che saranno risparmiati.

Questo concetto deve esser ben chiaro per non correre il rischio di stupirsi se nella nostra pratica, ad un certo punto, ci troveremo davanti ad un paziente, a cui avevamo fatto la stima del rischio calcolandolo al 5% (quindi nella fascia definita a basso rischio), il quale va incontro ad un infarto o ad uno stroke. Dire che il suo rischio a 10 anni è del 5% vuol dire che su 100 "solo" 5 avranno un evento e quel nostro paziente, purtroppo, è uno di quei 5 sfortunati.

Ressa:

Bella domanda: come possiamo calcolare il rischio? Come possiamo indovinare il futuro? Mi dirai: facile, usa la sfera di cristallo delle carte elaborate dalle società scientifiche, non hai appena detto che derivano da ampi studi di popolazione? La faccenda non è così semplice.

Anzitutto queste carte possono sottostimare il rischio perché non tengono conto di importanti variabili come la familiarità, il BMI, la sedentarietà, l'ipertrofia ventricolare sinistra, il colesterolo HDL, conosciuto come colesterolo "buono" (ormai lo sanno anche i sassi che più è alto e meglio è); inoltre possono sottostimare il rischio nei diabetici.

Ma vi sono altri problemi: le carte non tengono conto di una riduzione del rischio ottenuta con alcuni interventi farmacologici (per esempio un paziente che a parità di condizioni basali assume aspirina ha un rischio inferiore a quello di un paziente con le stesse caratteristiche ma che non la assume) o se un dato valore di pressione è "naturale" oppure ottenuto con farmaci antipertensivi (perché il rischio è maggiore nel secondo caso).

Ad alcuni di questi problemi cercano di rimediare i software messi a punto dalle varie società scientifiche che permettono l'inserimento di dati non previsti dalle carte, come per esempio una ipertrofia ventricolare sinistra, o i valori del colesterolo HDL o se il paziente è in terapia antipertensiva [1].

Ressa:

Quali carte usare? Presumo che ogni popolazione ne abbia una sua.

Rossi:

Il problema principale è proprio questo: quale sistema usiamo per calcolare il rischio?

Se usiamo le carte elaborate su popolazioni anglosassoni o nordamericane abbiamo una sovrastima perché quei popoli hanno una frequenza di malattie cardiovascolari molto più elevata della nostra.

Per questo motivo le Società Europee hanno messo a punto due tipi di carte, definite SCORECARD [2]: la SCORECARD per i paesi nordici e la SCORECARD per i paesi mediterranei.

Però le SCORECARD hanno introdotto un nuovo elemento di complessità calcolando il rischio di eventi cardiovascolari fatali (elevato se $> 5\%$ a 10 anni) mentre le altre carte calcolano il rischio di eventi cardiovascolari totali (fatali e non).

Le linee guida americane [3], per decidere la somministrazione di una statina, adottano un miscuglio (io la chiamo insalata mista) di clinica, carte del rischio (usando quelle di Framingham) e valori di colesterolo LDL: i pazienti con coronaropatia nota, diabete, arteriopatia periferica o ictus devono avere un $LDL < 100$ mg/dL; negli altri casi si calcola il rischio tramite le carte: se $< 10\%$ l'LDL deve essere inferiore a 160 mg/dL, se compreso tra 10% e 20% l'LDL deve essere inferiore a 130 mg/dL, se il rischio è $> 20\%$ l'LDL deve essere inferiore a 100 mg/dL.

In Europa invece si consiglia, tout court, una statina per rischi $> 20\%$ a 10 anni: si tratta di una soglia arbitraria, non da tutti condivisa. Alcuni propongono di ridurla al 15%, altri di portarla al 30% dove i servizi sanitari hanno budget limitato, di ridurla al 15-20% laddove i servizi sanitari hanno risorse più cospicue.

Ressa:

Mi è venuta un'emicrania, passo senz'altro al capitolo corrispondente. Rossi:

Un attimo di pazienza perché adesso te ne faccio venire una "a grappolo".

Le recenti linee guida americane hanno addirittura ridotto il target dell'LDL da raggiungere nei soggetti a rischio molto elevato portandolo a 70 mg/dL, innescando una polemica infuocata perché molti degli esperti che le hanno stilate avrebbero avuto un qualche tipo di rapporto economico con le ditte che producono statine. Alcuni hanno chiesto che fossero rivisti tutti gli studi sulle statine per elaborare nuove linee guida "indipendenti" [34].



Ma il tuo "grappolo" è destinato a peggiorare perché voglio citarti un altro punto controverso: come consideriamo i diabetici? Le ultime linee guida americane ed europee [2,3] considerano i diabetici ad un livello di rischio paragonabile a quello di un infarto e quindi non si applica a loro il calcolo. Secondo le carte dell'Istituto Superiore di Sanità [1] il diabete va invece considerato alla stregua di un qualsiasi altro fattore (fumo, pressione, età, colesterolo) e questo porta a stratificare anche i diabetici in fasce di rischio differenti.

Ressa:

Dissento su quest'ultimo parere, in 25 anni di professione ho imparato a temere moltissimo il diabete, anche quello che riesco a compensare alla perfezione.

Le peggiori sorprese me le aspetto dai diabetici.

Rossi:

Guarda, qui ognuno dice la sua: c'è uno studio abbastanza curioso [4] in cui gli autori si sono "divertiti" ad applicare a 100 pazienti consecutivi afferenti ad una clinica per diabete e dislipidemie quattro linee guida per la prescrizione di statine.

Si ottenevano i classici numeri al lotto: ogni linea guida identificava pazienti diversi. Per esempio secondo le linee guida americane si dovevano trattare con statine 32 soggetti, mentre per le linee guida europee erano 22 (ma solo 14 coincidevano con quelli identificati dagli americani).

Ressa:

Torniamo alla domanda di partenza: "Quale carta del rischio?".

Rossi:

Le carte italiane si basano su 12 coorti di popolazioni arruolate tra gli anni '80 e '90 (quasi 27.000 soggetti), seguite alcune fino al 1998, altre fino al 2002.

Penso perciò che rispondere alla domanda di quali carte usare sia intuitivo: le carte italiane sono tagliate su misura per la maggioranza dei nostri pazienti (i pazienti extra-comunitari costituiscono in questo senso un problema che attualmente non sappiamo come risolvere perché arrivano da paesi nei quali non sono state elaborate funzioni di rischio). Stucchi:

Forse conviene segnalare un sito nel quale recuperare le carte del rischio italiane, caso mai qualcuno ne fosse ancora sprovvisto.

Rossi:

Ecco fatto: www.cuore.iss.it

Ressa:

Si legge sempre più spesso di usare nuovi markers di rischio cardiovascolare per migliorare al nostra capacità di indovinare il futuro. PCR ultrasensibile, omocisteina, fubrinogeno, BNP, rapporto albumina/creatinina nelle urine, ecc

Rossi:

Si ma in generale sembra che questi nuovi paarmetri migliorini di poco quanto si riesce ad ottenere con la stima tradizionale, per cui per ora vale concentrarsi su questa e lasciare il resto ai ricercatori [62,63].

Ressa:

Una volta calcolato il rischio individuale, come ridurlo?

Rossi:

Vi sono ampie evidenze che è possibile ridurre il rischio cardiovascolare sia con interventi sullo stile di vita che con interventi farmacologici.

Un acronimo molto utile per ricordare le misure da attuare è il seguente:

A = antiaggreganti

B = blood pressure (pressione elevata da ridurre)

C = colesterolo elevato da ridurre

D = dieta

E = esercizio fisico

F = fumo da abolire

Interventi sullo stile di vita

L'attività fisica regolare, l'astensione dal fumo e la dieta mediterranea sono misure molto efficaci nel ridurre il rischio di malattie cardiovascolari.

Però per molte persone stare sul divano a guardarsi i mondiali di calcio è meglio che sudare su una bicicletta o in palestra; per altri fumare è piacevole e mangiar bene è ancora meglio.

Anche dopo una malattia grave come un infarto, il malato tende ad obbedire ai consigli del medico per un tempo limitato ma inevitabilmente quando il ricordo dell'evento si fa sbiadito riprenderà a mangiare come prima, ad abbandonare l'attività fisica e talora anche a fumare.

Lo hanno dimostrato molto bene i due studi Euroaspire (uno del 1995-96 e l'altro del 1999-2000).

L'Euroaspire II ha evidenziato che, in soggetti con malattia coronarica accertata, continuava ad essere elevata la percentuale di fumatori, di obesi e di pazienti che non praticavano alcun tipo di attività fisica.

I pazienti sono meno ignoranti di quanto supponiamo noi medici, sanno benissimo che dovrebbero mangiar meno e con meno grassi, che dovrebbero muoversi, non fumare, ma spesso rispondono che in fondo si vive una volta sola.



Qualcuno sostiene che i risultati deludenti, anche nei pazienti ad alto rischio, dipendono dal fatto che i medici fanno poca informazione, si impegnano poco e si limitano a distribuire qualche pasticca.

Ma, a mio avviso, si tratta di una spiegazione semplicistica di una realtà molto più complessa. Il fatto è che una volta che abbiamo informato il malato sui rischi che corre a perseverare nel suo stile di vita, riteniamo di aver esaurito il compito: la palla spetta a lui e non ci sogniamo certo di mettergli un guardiano alle spalle per controllare se si fa ogni giorno una camminata a passo spedito di un'ora e se evita il fegato alla veneziana; al massimo ogni volta che lo vediamo possiamo ripassargli la lezione, ammesso che ad un certo punto non cambi medico o non risponda che se volesse sentire prediche andrebbe in chiesa. D'altra parte è inevitabile che sia così. Ressa:

Si discute di qualità della vita: per noi medici può essere importante salvare una vita ogni 30-40 pazienti trattati in 5 anni, per il paziente può essere più importante (perché gli migliora la qualità della SUA vita) mangiare patè de fois gras o fegato alla veneziana (a seconda delle sue possibilità economiche) oppure fumare, giocare 12 ore a tredette senza fare mai un passo, e così vivere qualche anno di meno (forse). Io penso che la VERA PREVENZIONE non la facciamo noi medici ma gli educatori, se diciamo al paziente con abitudini di vita sbagliate di cercarsi altri piaceri più sani non può capire perché non prova piacere per altri piaceri (scusate il gioco di parole).

Il nostro piccolo ruolo è contenere i danni cercando di salvare il salvabile, quindi pochissima cosa rispetto a ciò che potrebbero fare gli insegnanti, gli educatori in genere che possono indirizzare già da giovani al piacere del corretto stile di vita.

Rossi:

Concordo con te. Le tabelle 1,2,3 richiamano alcuni punti importanti su questi aspetti.

[cit]TABELLA 1 - LA DIETA

Poco utili le diete pre-stampate di tipo quantitativo

Preferire diete "qualitative"

ridurre il consumo di latte, burro, formaggi, lardo, affettati

ridurre le carni rosse e le uova

ridurre i pesci grassi (anguilla, carpa, tinca, sgombro, cefalo, ecc.) e i molluschi

se necessario ridurre il contenuto calorico eliminando dolci, bevande zuccherate e alcol e riducendo le porzioni

preferire pasta e pane integrali

limitare crakers, focaccine, brioche e pane all'olio

preferire carni bianche (pollo, coniglio, tacchino) e pesce bianco (almeno 2-3 volte alla settimana)

aumentare il consumo di frutta e verdura (5 porzioni al giorno)

utilizzare oli vegetali (olio di oliva), da consumare crudi

preferire cotture al vapore, alla piastra o ai ferri

Farmaci per l'obesità (orlistat, sibutramina) di efficacia limitata a lungo termine. [cit][cit]TABELLA 2 - L'ATTIVITA' FISICA

L'attività fisica moderata riduce il rischio cardiovascolare di circa il 30%

Camminare a passo spedito 4 - 5 volte alla settimana per almeno 30 minuti è una misura facile da consigliare, economica, che non richiede attrezzi particolari

Il problema principale è la compliance! [cit]

[cit]TABELLA 3 - NON FUMARE!

La cessazione del fumo è un intervento efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare

L'efficacia dei vari rimedi proposti per assistere il paziente a smettere di fumare (terapia comportamentale, psicoterapia, terapia di gruppo, ipnosi, agopuntura) è incostante, incerta o inutile

I farmaci (nicotina, bupropione) sono relativamente efficaci a breve termine ma con ricidive frequenti nel lungo periodo [cit]

Stucchi:

Mi pare che le indicazioni sulla dieta, corrette nella sostanza, siano di scarsa utilità pratica per il paziente e interpretabili in modo estremamente soggettivo sia dal paziente stesso che dal medico.

Qualcuno dice che il "bevitore" è colui che beve più del suo medico: alla risposta di un paziente ricoverato che riportava di bere 2-3 bicchieri di vino a pasto, il cardiologo, noto per la sua passione per il buon vino, riportava in cartella che l'assunzione di bevande alcoliche era nella norma (fatto realmente accaduto).

Proporrei quindi uno schema un poco più specificato, in cui il menu settimanale guida, in modo facile, la condotta alimentare.

In pratica si traducono in modo semplice e inequivocabile le indicazioni della Tab.1, specificando quante volte assumere i vari alimenti nell'arco di una settimana.

E' una interpretazione personale delle raccomandazioni dietetiche, sperimentata ormai da vari anni, che ha dalla sua la buona compliance dei pazienti, anche sul lungo termine e un'indubbia validità.

Per limitare i cibi provenienti degli animali viene proposto un monopiatto, a base di carboidrati o proteine, preceduto da una o più porzioni di frutta e sempre accompagnato da una porzione di verdure. Le grammature non sono sempre specificate e, quando lo sono, sono puramente indicative. L'assunzione degli alimenti è guidata dall'appetito, senza esagerare.

Per le persone in soprappeso dovrà essere messo qualche paletto in più, per esempio indicando il peso di alcuni



alimenti, ma lo schema resta il medesimo. Nell'ambito di un stesso gruppo alimentare (CARNE, PESCE, SALUMI...) cercare di variare il più possibile.[cit]NORME GENERALI

Non esagerare con le quantità. Cucinare in modo semplice, con i soli condimenti assegnati

CARNE: parti magre o sgrassate. Preferire quelle bianche, pollo, tacchino, coniglio, vitello...(2-3 volte/settimana)

PESCE: limitare quelli grassi: anguilla, capitone, tinca, carpa... (2-4 volte/settimana)

UOVA: non superare le 2-3 uova settimanali complessive

FORMAGGI: preferire quelli freschi: scamorza, mozzarella, crescenza, ricotta, jocca, certosino, quartirolo...(1-2 volte/settimana)

SALUMI: meglio bresaola, prosciutto crudo, cotto e speck magri (0-1 volta/settimana)

PASTA, RISO, ORZO, FARRO, TORTELLI, PIZZA: provare anche il piatto unico: cereali + legumi o verdure

GRASSI DI CONDIMENTO: preferire olio d'oliva, mais. 5-7 cucchiai da te al giorno

PANE: 1 michetta con i piatti proteici

SALE: diminuire il consumo abituale

VINO e ALCOLICI: alcolici vietati. Vino 1/2 - 1 bicchiere a pasto, se gradito

COLAZIONE

TE' o CAFFE' a piacere, con un cucchiaiino di zucchero, se gradito

LATTE PARZ. SCREMATO oppure uno dei seguenti: yogurt, succo di frutta senza zucchero aggiunto, spremuta di agrumi

FETTE BISCOTTATE 3-5 oppure uno dei seguenti: -pane 1/2-1 michetta, crakers un pachettino, cereali tostati 1/2 tazza

GIORNO 1: PRANZO: PASTA - CENA: PESCE

GIORNO 2: PRANZO: CARNE - CENA: MINESTRONE

GIORNO 3: PRANZO: RISO - CENA: PESCE

GIORNO 4: PRANZO: CARNE - CENA: BRESAOLA

GIORNO 5: PRANZO: PASTA - CENA: UOVA

GIORNO 6: PRANZO: CARNE - CENA: PIZZA

GIORNO 7: PRANZO: PASTA E LEGUMI - CENA: FORMAGGIO

VANNO AGGIUNTI:-GRASSI DI CONDIMENTO 4-6 cucchiai al giorno di olio (extravergine d' oliva, mais)

-PANE senza esagerare

-VERDURE (tranne patate e legumi, se non segnalato, ad ogni pasto. Anche con pasta o riso)

-FRUTTA: 150-250g prima dei 2 pasti

-NOCI 3 dopo ogni pasto

-VINO: se gradito 1/2-1 bicchiere a pasto

La pasta o il riso possono essere conditi con: legumi, verdure, pomodoro, pesce, pesto, poco olio e parmigiano

IL PRANZO PUO' ESSERE INVERTITO CON LA CENA/[cit]Quanto ai farmaci antiobesità, l'orlistat è un farmaco che ha non pochi limiti e, a mio parere è poco efficace. Se consideriamo che il cardine di ogni trattamento dimagrante è la dieta che, abbiamo visto, dovrebbe essere povera di grassi, si intuisce chiaramente l'inutilità di un farmaco come l'orlistat che come meccanismo d'azione ha essenzialmente quello di ridurre l'assorbimento enterale dei grassi (circa il 30%).

Potrebbe avere una qualche efficacia se il tenore alimentare è ricco di lipidi ma non certamente in una dieta come quella suggerita.

La sibutramina, per contro, ha alcune caratteristiche interessanti. Diminuisce sicuramente il senso di fame e, pare, aumenta il dispendio energetico. Attenzione ai possibili incrementi della frequenza cardiaca e pressione arteriosa, parametri che dovrebbero essere monitorati in caso di assunzione.

Nondimeno concordo con Renato: la loro efficacia sul lungo termine è piuttosto limitata.

Rossi:

Visto che Loris ha iniziato il discorso sui farmaci antiobesità mi pare utile fornire alcuni dati di letteratura. Una meta-analisi [32] degli studi clinici a lungo termine suggerisce che la perdita di peso ottenuta con i farmaci è mediamente del 3-4% superiore a quella ottenuta con il placebo o con la dieta. Nella maggior parte degli studi la preponderanza dei pazienti arruolati era di sesso femminile (70-80%) con un'età media di circa 50 anni. In molti casi si trattava di diabetici o di soggetti con fattori di rischio cardiovascolare. L'effetto massimo si realizzava entro sei mesi dall'inizio della terapia. La percentuale di sospensione del trattamento era molto elevata: 33% con orlistat e 43% con sibutramina.

Orlistat produce soprattutto effetti collaterali gastrointestinali (feci grasse e untuose, urgenza fecale, incontinenza fecale nel 7% dei pazienti rispetto all'1% del placebo).

Gli effetti collaterali della sibutramina sono, come ha ricordato Loris, a carico dell'apparato cardiovascolare (aumento della pressione e del battito cardiaco); altri effetti avversi sono insomnia, bocca secca, nausea e stipsi nel 7-20%.

Insomma mi pare che i farmaci per perdere peso siano di aiuto limitato mentre possono produrre effetti collaterali frequenti. Il grosso problema poi sono gli esiti a lungo termine perché molto spesso, e l'esperienza di tutti i giorni lo conferma, i pazienti tendono a riprendere il peso iniziale non appena smettono la terapia farmacologica, che ovviamente non può essere continuata "sine die". Ressa:

Passiamo alle pasticchine.

Rossi:

Possiamo intervenire farmacologicamente per ridurre il rischio cardiovascolare con:

-antipertensivi (vedi capitolo relativo)

-statine

-aspirina



In base agli studi effettuati è anche possibile calcolare approssimativamente l'NNT, ovvero il numero di soggetti che è necessario trattare per 5 anni per evitare un decesso cardiovascolare in prevenzione primaria, in funzione della percentuale di rischio a 10 anni. Questo ci aiuta ad avere un'idea dell'utilità dei nostri interventi preventivi [33]. Per esempio per un rischio del 5% si ha un NNT attorno a 4000 per i consigli per smettere di fumare, di circa 2000 per l'aspirina, di circa 150-200 per la terapia antipertensiva e di poco più di 100-120 per le statine, per un rischio del 15% l'NNT è rispettivamente di circa 1300, 650, 50-60 e 40, per un rischio del 30% l'NNT è circa 600, 300, 20-30, 20-25.

Ressa:
Parlaci delle statine.

Rossi:
Numerosi studi hanno dimostrato che le statine riducono il rischio cardiovascolare del 20-30% sia in prevenzione secondaria [5,6,7,10,13,14] sia primaria [8,9,10,11,12], indipendentemente dai valori di colesterolemia. Mentre però i benefici nella prevenzione secondaria sono molto evidenti in termini di NNT e comportano anche una riduzione della mortalità totale, autori canadesi fanno notare che nella prevenzione primaria la somministrazione di statine, oltre a avere un NNT molto più sfavorevole (il che è comprensibile trattandosi di soggetti meno a rischio), non comporta nessuna riduzione della mortalità totale e degli eventi avversi totali gravi registrati durante gli studi [15], ponendosi in qualche modo controcorrente e sostenendo che i benefici delle statine in prevenzione primaria sono probabilmente sopravvalutati. Una metanalisi di 7 RCT in cui le statine sono state usate in prevenzione primaria conferma che ad una riduzione della morbidità cardiovascolare non corrisponde una riduzione della mortalità coronarica e totale [60].

Ressa:
Meno male, niente statine in prevenzione primaria!

Stucchi:
Beh, non è proprio così.
Ci sono un sacco di persone, di tutte le età, che fumano, sono ipertesi, sedentari e hanno una colesterolemia medio-alta (260-280mg%). Questi pazienti hanno sicuramente un rischio più elevato, alcuni sicuramente più del 20% a 10 anni. Ecco, in questo caso la statina può essere tenuta in considerazione, oltre, naturalmente, al tentativo di modificare lo stile di vita.

Rossi
Concordo. Per uno schema decisionale sulla prescrizione delle statine vedi più avanti.

Ressa:
E per quanto riguarda i dosaggi da usare? Il minimo efficace? Rossi:
Ci sono essenzialmente tre strategie:
-usare la dose sperimentata negli studi clinici
-usare la dose necessaria per portare il colesterolo LDL al di sotto del livello consigliato dalla linee guida per quel dato paziente
-usare la dose necessaria per arrivare ad un riduzione della colesterolemia del 25-30%, cioè la riduzione media ottenuta negli studi sperimentali.

Quale di queste tre opzioni sia preferibile è ancora da determinare, ognuna ha i suoi pro e i suoi contro.
Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi che suggeriscono una maggior efficacia delle statine ad alto dosaggio rispetto ai dosaggi usuali nei pazienti ad elevato rischio.

Si tratta però di studi effettuati su pazienti con sindrome coronarica acuta [16] oppure con evidenza coronarografica di ostruzione vascolare [17], quindi non è noto se gli stessi risultati siano applicabili a pazienti diversi e a rischio minore. Nello studio TNT [36], in cui sono stati paragonati dosi standard e dosi elevate di una stessa statina in pazienti affetti da coronaropatia stabile ha dimostrato una riduzione degli eventi cardiovascolari ma non della mortalità totale; anzi nel gruppo trattato con dosi elevate ad una riduzione dei decessi cardiovascolari faceva da controcampo un aumento dei decessi da cause non cardiovascolari.

Nello studio IDEAL [46] una statina ad alto dosaggio è stata paragonata ad una statina a dosi standard in pazienti con pregresso infarto: l'end-point primario (un evento coronario maggiore) non è stato statisticamente diverso tra i due gruppi, anche se non è possibile escludere alcuni benefici cardiovascolari che però dovrebbero essere confermati da RCT appositamente disegnati.

Insomma, abbiamo bisogno di ulteriori studi prima di passare nella pratica a dosaggi elevati di statine. Le recenti linee guida americane consigliano, per coloro che sono a rischio molto elevato, un target di LDL attorno a 70 mg/dL, target raggiungibile solo con una terapia ipocolesterolemizzante aggressiva, di cui però non si conosce ancora la sicurezza nel lungo periodo. Ressa:

Altro punto che mi preme chiarire: è importante il tipo da statina usata o possiamo dire che vi è un effetto classe e tutte le statine sono uguali?

Rossi:
Una domanda mica da poco!
E' noto che le varie statine riescono a ridurre l'LDL colesterolo in misura diversa quindi si può ipotizzare che le statine più potenti siano anche quelle più efficaci.
Un aiuto per rispondere alla tua domanda ci viene da uno studio di coorte (su oltre 18.500 pazienti) che ha valutato l'efficacia delle varie statine negli anziani con infarto miocardico (Zhou Z et al. CMAJ 2005;172(9):1187-94.). Lo studio ha dimostrato che gli anziani traggono gli stessi benefici dei pazienti più giovani. Ma oltre a questo lo studio ci permette di valutare l'impatto delle 5 statine prescritte e mostra che gli outcomes (morte da ogni causa e recidiva di IM) rimangono gli stessi indipendentemente dalla statina prescritta. Pur trattandosi di uno studio osservazionale questo è attendibile



perché è improbabile che vi sia un bias di selezione nella prescrizione delle statine da parte dei medici. Nello studio le dosi medie di statine erano: atorvastatina 10 mg, pravastatina 20 mg, simvastatina 20 mg, lovastatina 20 mg, fluvastatina 20 mg.

Lo studio non ci dice quale fosse la riduzione dell'LDL ottenuta ma sulla base di una revisione sistematica (Law MR et al. BMJ 2003;326(7404):1423) possiamo stimare la riduzione come segue: 37% per 10 mg di atorvastatina, 24% per 20 mg di pravastatina, 32% per 20 mg di simvastatina, 29% per 20 mg di lovastatina e 21% per 20 mg di fluvastatina.

Ebbene, lo studio di Zhou e coll. dimostra che i benefici delle statine sono indipendenti non solo da quale statina viene prescritta ma anche, indirettamente, che questi benefici sono indipendenti dalla percentuale di riduzione di LDL che si riesce ad ottenere nel range 21%-37%. Ressa:

Sembra quindi ininfluente sui risultati ottenuti il tipo di statina usata...

Rossi:

Queste sono le conclusioni a cui giunge lo studio. Anche una meta-analisi di otto RCT arriva a suggerire che non vi sono differenze in termini di esiti clinici tra le varie statine usate [56].

D'altra parte vi è una conferma indiretta derivante dallo studio HPS, che a tutt'oggi è lo studio più importante sulle statine: il beneficio espresso in RR era lo stesso nei tre terzili di pazienti con differenti riduzioni di LDL :

- riduzione di meno del 38%: RR 0.78
- riduzione del 38-47%: RR 0.79
- riduzione >= 48%: RR 0.79

Ti cito anche una meta-analisi di RCT su adulti coronaropatici che non è riuscita a dimostrare che raggiungere LDL < 100 sia preferibile che arrivare a valori tra 100 e 130 [53].

Ressa:

Si. Da ricordare anche che lo studio HPS era uno studio praticamente di prevenzione secondaria.

Tutto quanto abbiamo detto finora non si può estrapolare alla prevenzione primaria dove, come abbiamo visto, i benefici delle statine sono stati messi in dubbio, perlomeno nei pazienti non a rischio elevatissimo...

Però dopo la pubblicazione dello studio JUPITER [65] viene da chiedersi se non sia il caso di trattare in prevenzione primaria anche soggetti con valori di LDL bassi (ma con alta PCR ultra sensibile).

Rossi:

La questione è complessa ed esula dagli scopi di questo manuale. Rimando alla pillola sull'argomento:
<http://www.pillole.org/public/aspnuke/news.asp?id=4336>

Rossi:

Probabilmente tutto ciò vale invece per chi ha una malattia vascolare diversa dall'infarto (coronaropatia, ictus, arteriopatia periferica). Infatti nello studio HPS i benefici delle statine erano simili nei pazienti coronaropatici senza infarto, nei pazienti con ictus e in quelli con arteriopatia periferica. E' anche probabile che i benefici siano indipendenti dall'età: ancora nello studio HPS gli outcomes non era diversi per i soggetti con più o meno di 65 anni.

Ressa:

E allora gli studi che hai citato prima dove hanno usato dosi elevate di statine?

Rossi:

Adesso ci arrivo.

Una eccezione ai nostri commenti può essere rappresentata dai pazienti con sindrome coronarica acuta: come già detto nello studio PROVE-IT 80 mg di atorvastatina hanno ridotto l'end-point combinato (morte da ogni causa ed eventi cardiovascolari) in misura maggiore di 40 mg di pravastatina. Tuttavia questo dato merita di essere confermato da altri studi perché in contrasto sia con lo studio HPS che con quello di Zhou.

C'è l'altro studio, il TNT (Treating New Targets), che suggerisce che nei pazienti coronaropatici stabili 80 mg di atorvastatina sono superiori a 10 mg dello stesso farmaco nel ridurre gli eventi cardiovascolari. Tuttavia lo studio aveva una fase di 8 settimane in erano stati selezionati i pazienti che meglio rispondevano al farmaco, e per di più aveva ben 18 criteri di esclusione (tra cui età > 75 anni, diabete o ipertensione poco controllati, malattie valvolari, gastrointestinali, epatiche o renali, una frazione di eiezione < 30%), per cui non è chiaro se i suoi risultati si possano estendere a tutti i soggetti con cardiopatia ischemica. Inoltre, particolare da non trascurare, ad una diminuzione degli eventi CV non corrispondeva una diminuzione della mortalità totale per un aumento dei decessi da altre cause. Per finire lo studio IDEAL [46] ha dato risultati negativi sull'end-point primario.

Ressa:

In conclusione mi sembra che in molti casi non sia importante quale statina usare, diventa perciò utile scegliere la statina considerando il costo.

Passiamo ai diabetici. Rossi:

Uno studio recente effettuato su pazienti diabetici senza precedenti cardiovascolari ma con almeno un altro fattore di rischio associato ha dimostrato l'utilità della terapia con statine nel ridurre sia la morbidità cardiovascolare che la mortalità specifica; vi era un trend non significativo di riduzione anche della mortalità totale [18]. Già lo studio HPS [13] aveva dimostrato che i diabetici a rischio traggono beneficio dalle statine.

Ressa:

Te lo avevo detto che il diabete è una brutta bestia!

Rossi:

Su questo non ho dubbi. I dubbi invece derivano dal fatto che altri tre studi [11,12,57] hanno dato risultati diversi. Nello studio ASCOT-LLA i benefici delle statine non erano evidenti nella sottopopolazione dei diabetici e nelle donne, nello studio ALLHAT-LLT, in cui i diabetici rappresentavano il 35% dei soggetti arruolati, addirittura la statina non ha portato a



risultati migliori della cosiddetta "usual care". Nello studio ASPEN la statina non ha ridotto gli eventi cardiovascolari nei diabetici sia in prevenzione primaria che secondaria.

Il problema è che non sappiamo se i risultati trovati in alcuni studi, in cui erano arruolati diabetici a rischio elevato, siano trasferibili anche ai diabetici a rischio più basso, in cui forse le statine potrebbero essere meno utili. Proprio per questo secondo alcuni è ancora presto per consigliare le statine a tutti i diabetici [54].

Ressa:

Le cose raramente sono bianche o nere, più spesso vi è una gradazione di grigio.

Ma allora cosa facciamo nei diabetici? Rossi:

Meta-analisi che hanno valutato l'efficacia della terapia ipolipemizzante nei diabetici versus i non diabetici [55,64] concludono che i benefici sono simili sia per la prevenzione primaria che secondaria. Tuttavia gli stessi autori ammettono che vi è ancora qualche controversia circa l'uso delle statine nei diabetici a basso rischio.

Precedentemente un'altra meta-analisi (per oltre 90.000 pazienti) aveva concluso che le statine riducono gli eventi coronarici maggiori anche nei diabetici senza pregressa patologia vascolare [58].

Possiamo dire che la maggior parte dei pazienti diabetici dovrebbe essere trattata con un farmaco ipolipemizzante (preferibilmente una statina). Però in alcuni diabetici a basso rischio (pazienti senza precedenti cardiovascolari, senza evidenza di patologia aterosclerotica, senza altri fattori di rischio associati) la terapia forse produce benefici meno evidenti e in attesa di ulteriori dati possiamo considerare opzionale e demandato al giudizio clinico del medico la somministrazione di una statina. Di questo avviso sono anche i consulti di Drug and Therapeutics Bulletin che consigliano una statina in prevenzione primaria per i diabetici > 40 anni con almeno un altro fattore di rischio associato oppure negli uomini > 50 anni; negli altri casi opportuno, prima di prescrivere una statina, effettuare il calcolo del rischio coronarico [59]. Comunque rimandiamo a quanto scritto altrove per un approfondimento:
<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3727>.

Ressa:

In generale, lasciando da parte i diabetici, in prevenzione primaria, che si fa?

Rossi:

In prevenzione primaria la scelta è arbitraria perché teoricamente è sempre possibile ridurre il rischio a scapito di NNT sempre più elevati.

Supponendo per esempio l'abbattimento del rischio ottenibile con una statina del 25%, se la somministriamo a pazienti con un rischio del 25% avremo un NNT di circa 17 (evito un evento ogni 17 trattati per 10 anni), se la somministriamo ad un paziente con un rischio del 10% avremo un NNT di circa 40 (evito un evento cardiovascolare in 10 anni ogni 40 pazienti trattati). Ressa:

Concludi, per favore.

Rossi:

In conclusione i punti seguenti mi sembrano un'utile guida per il clinico pratico per decidere quando prescrivere una statina:

[cit]-in prevenzione secondaria: soggetti con cardiopatia ischemica, pregresso TIA o ictus, evidenza clinica di arteriopatia periferica

- nei soggetti con ipercolesterolemia familiare; vi sono alcuni dati che orientano verso questa forma: persistenza di colesterolemia > 300 mg/dL dopo 3 mesi di dieta adeguata, presenza di iperlipemia elevata in un parente di primo grado, eventi cardiovascolari maggiori precoci (< 55 anni) nel paziente o nei familiari di primo grado, xantomatosi
- nei diabetici senza storia di cardiovasculopatia si può, per ora, consigliare una statina se vi è associato un altro fattore di rischio (in pratica la maggioranza dei diabetici) oppure nei maschi > 50 anni (negli altri casi effettuare il calcolo del rischio coronarico)

·in prevenzione primaria a soggetti con rischio > 20%; la determinazione del rischio dovrebbe essere effettuata con le carte italiane [1].[/cit]

Ressa:

Ho capito, vale come sempre la regola generale che più il soggetto è a rischio e più sarà efficace il trattamento.

Per gli anziani che si fa? Rossi:

Due studi hanno dimostrato l'utilità di tale pratica anche negli ottantenni [10,13]. Bisogna notare però che lo studio HPS [13] era praticamente uno studio di prevenzione secondaria nell'86% della popolazione arruolata, mentre lo studio PROSPER [10] era uno studio misto, per metà aveva pazienti in prevenzione secondaria e per metà in prevenzione primaria e per questi ultimi non si ottenne alcuna riduzione della mortalità totale e degli eventi avversi gravi totali [15]. In più vi sono alcuni studi osservazionali che suggeriscono che una colesterolemia troppo bassa negli anziani possa essere addirittura pericolosa [19,20,21,42,45].

Direi quindi che negli anziani si possa prescrivere una statina in prevenzione secondaria oppure se si reputa che il rischio sia particolarmente alto per l'esistenza di una colesterolemia molto elevata con altri fattori associati, evitando di ottenere comunque valori troppo bassi. Tuttavia per amor di verità debbo ricordare che uno studio osservazionale ha messo in dubbio l'utilità delle statine negli anziani di 80 o più anni che hanno avuto un infarto [48].

Ressa:

Passiamo alla vecchia, cara aspirina.

Rossi:

L'aspirina viene usata in prevenzione secondaria e le dosi basse (75-150 mg/die) si sono dimostrate efficaci come quelle più elevate [22].

In prevenzione primaria l'uso dell'aspirina è stato testato in 5 RCT. Una meta-analisi di questi RCT ad opera della



USPSTF [23] conclude che il rapporto rischi/benefici è favorevole e quindi si può consigliare la somministrazione di aspirina quando il rischio cardiovascolare supera la soglia del 10% a 10 anni. Vi sono però anche pareri discordanti. Per esempio Clinical Evidence [24] ritiene che gli studi attualmente disponibili non permettano di identificare in quali individui ci sarà un beneficio e in quali il trattamento con aspirina sarà pericoloso. Secondo altri l'aspirina in prevenzione primaria dovrebbe essere consigliata (se non esistono controindicazioni) ai soggetti con rischio > 15% a 10 anni oppure a quelli con rischio tra il 7% il 14% che hanno un diabete o una ipertensione con danni d'organo o che hanno una capacità di esercizio ridotta per l'età. Nei pazienti con rischio < 7% i rischi della terapia superano i benefici [25].

In definitiva mi sembra che la questione non sia per il momento ancora risolta e vada decisa di comune accordo tra medico e paziente. Stucchi:

Lo studio PPP, tutto italiano e condotto con il sostanziale apporto dei MMG ha aggiunto qualche cosa alle tue considerazioni?

Rossi:

Teniamo conto che nei 5 RCT sono stati arruolati circa 50.000 soggetti e che lo studio italiano vi influisce per una piccola parte (circa 4.000 pazienti). La meta-analisi che ho citato [23] dimostra che l'asa riduce l'infarto non fatale ma non le morti coronariche (infarto fatale + morte improvvisa), lo stroke e la mortalità totale. In compenso produce un aumento di emorragie gastrointestinali maggiori e di stroke emorragico (per quest'ultimo l'aumento non è però statisticamente significativo). Partendo da questi dati gli autori della meta-analisi hanno estrapolato l'impatto dell'asa in prevenzione primaria a seconda del livello di rischio coronarico ma si tratta di una estrapolazione teorica perché non vi è nessun trial che sia stato preventivamente pianificato stratificando i pazienti in base al rischio coronarico (come per le statine del resto).

Penso, in conclusione, che per l'asa valga un pò quello che s'è detto con le statine: i benefici superano i pericoli solo se il rischio è medio-elevato ma individuarne la soglia non è semplice. Uno studio costo/utilità, effettuato analizzando i dati disponibili, conclude che l'asa dovrebbe essere usato negli uomini per un rischio cardiovascolare superiore al 7,5% a 10 anni; quando il rischio supera il 10% conviene associare anche una statina [47], ma si tratta pur sempre di un modello di calcolo matematico che ha estrapolato i dati dagli studi.

Per quanto riguarda l'uso dell'aspirina nei diabetici rimando al relativo capitolo.

Ressa:

Ma non ci dovrebbe essere anche uno studio fatto solo sulle donne? Rossi:

Vedo che sei aggiornatissimo. E' uno studio [35] che ha arruolato quasi 40.000 donne sane trattate con asa 100 mg a giorni alterni o placebo. Al termine dello studio, durato 10 anni, l'asa ha ridotto in maniera significativa il rischio di ictus ischemico ma non di infarto.

Gli autori di questo nuovo RCT, tenendo conto dei loro dati e anche degli studi precedenti, hanno effettuato un'analisi stratificata per sesso concludendo che l'asa in prevenzione primaria si comporta diversamente per le donne (riduzione del rischio di stroke, nessun effetto sull'infarto) e per gli uomini (riduzione del rischio di infarto, aumento non significativo del rischio di stroke). La ragione di questo comportamento non è chiara ma potrebbe essere importante perché le donne hanno un rischio più elevato di stroke che di infarto: nello studio [35] nel gruppo placebo si ebbero 266 ictus e 193 infarti. D'altra parte quando si valuta il rischio cardiovascolare con le carte o con gli appositi software si calcola soprattutto il rischio coronarico e questo rende non semplice la decisione se usare o meno l'asa nelle donne in quanto sembra che nel sesso femminile non impatti sull'infarto. Per questo gli autori richiamano alla prudenza e consigliano di personalizzare la decisione e d'altra parte se si deve valutare lo studio sulla sola base dell'end-point primario bisogna dire che non vi era una differenza statisticamente significativa tra gruppo trattato e gruppo placebo.

Nel corso del 2009 l'uso dell'ASA in prevenzione primaria, sia nei diabetici che nei non diabetici, è stato rivisto criticamente perché i benefici potrebbero essere stati sovrastimati [66,67,68].

All'argomento abbiamo dedicato alcune pillole alle quali rimandiamo per approfondimenti:

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4552>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4675>

<http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=4856>

Ressa:

Le cose si fanno sempre più complicate...

Ci sono altri farmaci utili? Rossi:

Ne ricordo alcuni:

· la somministrazione di aceinibitori anche a pazienti non ipertesi: questa raccomandazione si basa sui risultati dello studio HOPE [26] che ha dimostrato i benefici del ramipril in una vasta gamma di pazienti ad alto rischio cardiovascolare e dello studio EUROPA [27] in cui venne usato il perindopril in pazienti coronaropatici

· la somministrazione di vitamina B12 e acido folico con lo scopo di ridurre l'iperomocisteinemia: valori elevati di omocisteina sembrano associati ad un aumento del rischio cardiovascolare ma i dati sono contrastanti e una meta-analisi ha concluso che non è giustificato uno screening della popolazione in tal senso [28]. Per ora non ci sono dimostrazioni forti provenienti da studi di intervento mentre studi di coorte sembrano escludere qualsiasi effetto [29]; una meta-analisi addirittura suggerisce che non ci sono evidenze forti circa l'associazione tra polimorfismo MTHFR 677 CT (che causa iperomocisteinemia) e malattie coronariche [44]. Infine tre studi su pazienti con pregresso ictus, infarto o con patologie cardiovascolari o diabete non sono riusciti a dimostrare una qualche utilità di vitamina B6, vitamina B12 e acido folico nella riduzione degli eventi [50,51,52,61].

· la somministrazione di acidi omega 3: vi è indicazione a prescriverli nel post-infarto in quanto hanno dimostrato di ridurre le morti aritmiche [30]; in prevenzione primaria non ci sono dati anche se sono in corso studi ad hoc (studio Rischio e Prevenzione).

· fibrati: i dati sui fibrati sono contrastanti e nessuna linea guida li consiglia, almeno per il momento, per la prevenzione cardiovascolare; il loro uso è consigliato nella ipertrigliceridemia familiare e nelle dislipidemie miste (attenzione all'associazione con statine!) Ressa:



E per finire: il problema dei trigliceridi

Rossi:

L'ipertrigliceridemia costituisce un fattore di rischio per cardiopatia ischemica ma i dati sono in qualche modo contrastanti.

Una meta-analisi su 17 studi prospettici di popolazione [40] aveva dimostrato che, dopo aggiustamento per i valori di colesterolo HDL e di altri fattori di rischio, l'aumento dei trigliceridi è associato ad un aumento del rischio cardiovascolare del 14% (95% CI 1.05-1.28) negli uomini e del 37% (95% CI 1.13-1.66) nelle donne.

Tuttavia un'altra meta-analisi di 3 studi di popolazione non ha trovato che i trigliceridi forniscano informazioni di una qualche utilità in più della conoscenza delle varie frazioni del colesterolo [31].

Il problema maggiore è che, al momento, non esistono evidenze di buona qualità che trattare l'ipertrigliceridemia isolata, in assenza di altri fattori di rischio, riduca la morbidità e la mortalità coronariche. I farmaci più usati per ridurre l'ipertrigliceridemia sono i fibrati ma una revisione sistematica dei dati della letteratura [41] conclude che mentre per statine e acidi omega 3 esistono evidenze di una riduzione della mortalità cardiovascolare e totale per i fibrati i benefici della riduzione della mortalità cardiovascolare sembrano essere annullati da un aumento della mortalità per cause non cardiovascolari. Una recente meta-analisi su più di 83 RCT in cui venivano usati i fibrati in prevenzione secondaria non mostra benefici su mortalità totale e cardiovascolare nonostante la terapia portasse ad un aumento del colesterolo HDL e ad una riduzione di trigliceridi e colesterolo LDL e degli eventi coronarici [43]. Nello studio FIELD, su pazienti diabetici, il fenofibrato non ha ridotto l'end-point primario (morte coronarica e infarti non fatali) né la mortalità totale, anche se vi è stata una riduzione dell'infarto non fatale e di alcuni end-point secondari (alcune complicanze della microangiopatia diabetica, interventi di rivascolarizzazione). Come è noto però la riduzione di un singolo componente dell'end-point primario o di end-point secondari va sempre interpretata con molta prudenza [49].

Ovviamente valori elevati di trigliceridi (> 500 mg/dL) vanno comunque trattati per l'elevato rischio di pancreatite.

Per valori inferiori di trigliceridemia, la prima da cosa da fare è ricercare e trattare altri e più forti fattori di rischio (ipertensione, diabete, ipercolesterolemia, obesità) che spesso sono associati all'aumento dei trigliceridi nella cosiddetta sindrome metabolica, al cui capitolo rimando, oppure cause secondarie di ipertrigliceridemia come l'alcolismo, diete ad alto contenuto di lipidi, le epatopatie e l'ipotiroidismo).

Le linee guida americane del NCEP III consigliano anzitutto il miglioramento dello stile di vita (dieta, attività fisica, astensione dagli alcolici) perché spesso l'ipertrigliceridemia migliora drammaticamente con queste misure. In alcuni casi, in soggetti ad alto rischio perché assommano vari fattori, può essere utile cercare di ridurre i trigliceridi anche con i farmaci (fibrati, acido nicotinico). Bisogna però fare attenzione che se si usa contemporaneamente una statina l'associazione con fibrati va attentamente valutata e soppesata, vanno usate le più basse dosi possibili e la terapia va monitorata scrupolosamente. [cit]

AVVERTENZE NELL'USO DELLE STATINE

Dopo il ritiro della cerivastatina, la possibile comparsa di miopatia e rabdomiolisi in corso di terapia con statine preoccupa i medici. Le avvertenze e i consigli qui riportati sono flash tratti dal Clinical Advisory on Statins dell'ACC/AHA/NHLBI (Circulation 2002; 106: 1024).

Per rabdomiolisi si intende l'associazione di sintomi muscolari, aumento della CPK di almeno 10 volte la norma, aumento della creatinina e escrezione di urine scure con mioglobina urinaria.

- a) Prima di iniziare la terapia richiedere i test di funzionalità epatica e un dosaggio della CPK.
- b) Se si trovano transaminasi aumentate fino a 3 volte i valori normali si può continuare con la statina a patto di monitorare attentamente il paziente
- c) Avvisare il paziente di riferire subito la comparsa di disturbi o debolezza muscolari
- d) Se si sospetta una miopatia sospendere la statina e dosare CPK e TSH (l'ipotiroidismo predispone alla miopatia)
- e) Se la CPK supera di 10 volte i valori normali non riprendere il farmaco, per valori tra 3 e 10 volte la norma si può riprendere con cautela (a dosaggio più basso) ma monitorando la CPK; se non si riduce o aumenta può essere prudente sospendere la terapia
- f) La prevenzione della rabdomiolisi si basa anzitutto sulla conoscenza dei fattori di rischio: età avanzata, sesso femminile, soggetti magri o con patologie associate (soprattutto insufficienza renale), uso concomitante di farmaci (fibrati, acido nicotinico, ciclosporina, itraconazolo, ketonazolo, macrolidi, anti HIV, antidepressivi, verapamil, amidoarone), abuso di alcol, uso di dosi elevate di statine. [cit]

NUOVE FRONTIERE NELLA TERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE?

Ressa:

Come s'è detto l'HDL colesterolo ha una funzione cardioprotettiva. In alcuni pazienti che pur hanno valori di LDL normali o solo lievemente aumentati si riscontrano valori bassi di HDL. Si ritiene che questi soggetti siano ad aumentato rischio cardiovascolare. Purtroppo le statine hanno scarsa influenza sul colesterolo HDL. La ricerca ha individuato una glicoproteina chiamata CEPT che se è bassa aumenta i livelli di HDL ma quando è alta li fa colare a picco. E' stato recentemente sintetizzato il torcetrapib (un inibitore della CEPT) che, in uno studio preliminare su 19 pazienti, ha aumentato l'HDL del 61-106% mentre il colesterolo LDL è sceso dell'8-17%; gli effetti collaterali sono stati insignificanti (Brousseau ME et al. N Engl J Med 2004; 350:1505-1515). Ma come sempre mai fidarsi di un unico studio, per di più di piccole dimensioni: l'azienda produttrice del farmaco ha interrotto il programma di sviluppo in seguito al riscontro di un eccesso di mortalità e di eventi cardiovascolari con il farmaco (dicembre 2006).

Rossi:

Visto che siamo in argomento ricordo anche un'altra molecola, l'ezetimibe, capostipite di una nuova classe di farmaci che agiscono inibendo selettivamente l'assorbimento intestinale di colesterolo. L'ezetimibe è già entrato in commercio (la dose è di 10 mg/die): negli studi clinici finora effettuati, da solo o associato ad una statina, ha dimostrato di ridurre, in 3 mesi, il colesterolo LDL del 16-18%. Il farmaco sembra ben tollerato ma la prudenza è d'obbligo anche perché non conosciamo gli effetti a lungo termine su end-point clinici. **BIBLIOGRAFIA**



1. Progetto Cuore. Sito internet: www.cuore.iss.it
2. European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation 2003; 10:S1-S10
3. National Cholesterol Education Program III. Circulation 2004; 110:227
4. Broedl UC et al. J Gen Intern Med 2003; 18:190
5. Studio 4 S. Lancet 1994; 344:1383
6. Studio CARE. N Engl J Med 1996; 335:1001
7. Studio LIPID. N Engl J Med 1998; 339:1349
8. Studio WOSCOPS. N Engl J Med 1995; 333:1301
9. Studio AFCAPS-TexCAPS. JAMA 1998; 279:1615
10. Studio PROSPER. Lancet 2002; 360:1623
11. Studio ALLHAT-LLT. JAMA 2002; 288:2998
12. Studio ASCOT-LLA. Lancet 2003; 361:1149
13. Studio HPS. Lancet 2002; 360:7
14. Studio GREACE. Cur Med Res Opin 2002; 18:220
15. Therapeutic Letter n. 48. Sito internet: <http://www.ti.ubc.ca>
16. Studio PROVE-IT. N Engl J Med 2004; 350:1562
17. Studio REVERSAL. JAMA 2004; 291:1071
18. Studio CARDS. Lancet 2004; 364:685
19. J Am Geriatr Soc 2003; 51:930
20. J Am Geriatr Soc 2003; 51:991
21. Am J Med 2003; 115:265
22. BMJ 2002; 324:71
23. USPSTF. Ann Intern Med 2002; 136:157
24. Clinical Evidence. Prima Ed. Italiana 2001, pag. 65
25. Lauer SM. N Engl J Med 2002; 346:1468
26. Studio HOPE. N Engl J Med 2000; 342:145
27. Studio EUROPA. Lancet 2003; 362:782
28. JAMA 2002; 288:2015, 2042
29. BMJ 2003; 326:131
30. Studio GISSI-PREVENZIONE. Lancet 1999; 354:447
31. Avins AL et al. Arch Intern Med 2000; 160:1937
32. R Padwal et al. International Journal of Obesity 2003 27: 1437-1446.
33. Effective Health Care 1998 Feb; Vol. 4, n. 1
34. Lenzer J. BMJ 2004; 329:759
35. Ridker PM et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women. N Engl J Med 2005 Mar 31; 352:1293-1304
36. La Rosa JC et al for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. N Engl J Med 2005; 352:1425-35
37. Rosengren A et al. Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11 119 cases and 13 648 controls from 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004 Sept 11; 364: 953-62
38. Wittstein IS et al. Neurohumoral Features of Myocardial Stunning Due to Sudden Emotional Stress. N Engl J Med 2005 Feb 10; 352:539-548
39. Rozanski A et al. J Am Coll Cardiol 2005 Mar 1; 45:637-651.
40. Austin MA et al. Am J Cardiol. 1998 Feb 26; 81(4A):7B-12B
41. Studer M et al. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. Arch Intern Med. 2005 Apr 11; 165:725-730.
42. Schupf N et al. Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. J Am Geriatr Soc 2005; 53: 219-26
43. Birjmohun RS, et al. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Coll Cardiol January 18, 2005; 45:185-97.
44. Lewis SJ et al. Meta-analysis of MTHFR 677 CT polymorphism and coronary heart disease: does total of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? BMJ 2005 Nov 5; 331:1053
45. Matsuzaki M et al. Large scale cohort study of the relationship between serum cholesterol concentration and coronary events with low-dose simvastatin therapy in Japanese patients with hypercholesterolemia. Primary prevention cohort study of the Japan Lipid Intervention Trial. Circulation 2002; 66: 1087-1095
46. Pedersen TR et al. for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group. High-dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study. JAMA 2005 Nov 16; 294:2437-2445
47. Pignone M et al. Aspirin, Statins, or Both Drugs for the Primary Prevention of Coronary Heart Disease Events in Men: A Cost-Utility Analysis. Ann Intern Med 2006 Mar 7; 144:326-336
48. Foody JM et al. Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors in Older Persons with Acute Myocardial Infarction: Evidence for an Age-Statin Interaction. J Am Geriatr Soc 2006 Mar; 54:421
49. The FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. The Lancet 2005 Nov 26; 366:1849-1861
50. Toole J.F. et al. Lowering Homocysteine in Patients With Ischemic Stroke to Prevent Recurrent Stroke, Myocardial Infarction, and Death. The Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. JAMA 2004 Feb 4; 291:565-575.
51. The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. N Engl J Med 2006 Apr 13; 354:1567-77.
52. Bøna KH et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. N Engl J Med



2006 Apr 13; 354:1578-88

53. Wilt TJ et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164:1427
54. Garg A. Statins for all patients with type 2 diabetes: not so soon. *Lancet* 2004; 364:641
55. Costa J et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials *BMJ* 2006 May 13; 332: 1115-1124
56. Zhou Z, et al. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J* February 2006;151:273-81.
57. Knopp RH et al. Efficacy and Safety of Atorvastatin in the Prevention of Cardiovascular End Points in Subjects With Type 2 Diabetes The Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006 Jul; 29:1478-1485
58. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366:1267-1278
59. Drug and Therapeutics Bulleti. Edizione Italiana. Anno 2006, numero 8 (agosto), pagg. 57-60
60. Thavendiranathan P et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases With Statin Therapy. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med*. 2006 Nov 27;166:2307-2313
61. Bazzano LA et al. Effect of Folic Acid Supplementation on Risk of Cardiovascular Diseases. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *JAMA*. 2006 Dec 13;296:2720-2726.
62. Folsom AR et al. An Assessment of Incremental Coronary Risk Prediction Using C-Reactive Protein and Other Novel Risk Markers The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Intern Med*. 2006;166:1368-1373.
63. Wang TJ et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006 Dec 21; 355:2631-9
64. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: A meta-analysis. *Lancet* 2008 Jan 12; 371:117-125.
65. Ridker PM et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008 Nov 20; 359:2195-2207
66. Aspirin for the Prevention of Cardiovascular Disease: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009 Mar 17; 150: 396-404
67. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials *Lancet* 2009 May 30; 373:1849-1860
68. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; DOI:10.1136/bmj.b4531.