



REGIONE CALABRIA

Rischio Cardiovascolare Globale: Stili di vita ,Appropriatezza Prescrittiva Statine

Premessa

Secondo i dati dell'Organizzazione Mondiale della Sanità la spesa sanitaria è oggi condizionata dal progressivo incremento di problemi di salute derivanti dalla diffusione di patologie legate, da un lato, all'innalzamento della durata media della vita e, dall'altro, alla diffusione nella popolazione, di stili di vita non salutari che favoriscono l'insorgenza di malattie metaboliche e cardiovascolari.

Poiché le malattie metabolico-cardiovascolari rappresentano nella nostra Regione, come nel resto d'Italia e in tutti i Paesi Occidentali, la prima causa di morbilità e mortalità è diventato oggi necessario, sia sul piano etico che su quello economico, programmare un intervento di salute pubblica che affronti in maniera globale le problematiche legate alle malattie cardiovascolari che consenta di guadagnare salute purchè sostenibile dal Sistema Sanitario Regionale in termini sia economici che organizzativi.

L'intervento si compone in particolare di iniziative non soltanto farmacologiche, attraverso la redazione e divulgazione di specifiche linee guida finalizzate a consentire alla classe medica di prescrivere "*il giusto farmaco al giusto paziente*", attuando nella pratica il principio dell'appropriatezza prescrittiva (così come recepito dalle linee guida internazionali).

la divulgazione ai medici delle linee guida di cui al punto precedente, avverrà :

- organizzando anche specifici eventi formativi accreditati ECM, al fine di assicurare una forte consapevolezza ed una rigorosa compliance da parte dei prescrittori in merito alle prescrizioni in esse contenute

- attuando un'opera di sensibilizzazione alla continuità terapeutica attraverso lo sviluppo di una campagna educativa volta a promuovere comportamenti coerenti con un corretto stile di vita e di compliance alla terapia, mediante la divulgazione alla popolazione della Regione di opuscoli informativi, nonché con la distribuzione ai pazienti da parte dei MMG di diari del colesterolo dove poter annotare i parametri lipidici e gli appuntamenti per i controlli medici successivi.

“Fattori di rischio” e “Rischio Cardiovascolare Globale”

Le malattie cardiovascolari costituiscono la più importante causa di morte nel mondo occidentale, quindi, anche nel nostro Paese. Esse riconoscono come causa fondamentale l'aterotrombosi, una malattia multifattoriale a patogenesi infiammatoria che coinvolge elettivamente i vasi arteriosi di grosso e medio calibro e che correla con una serie di condizioni definite "fattori di rischio".

I principali fattori di rischio oggi conosciuti e universalmente accettati sono l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia, il fumo di sigaretta e il diabete mellito. Anche l'obesità, la sedentarietà e le cattive abitudini alimentari correlano con un'augmentata morbilità e mortalità cardiovascolare.

Tali fattori di rischio vengono detti modificabili in quanto su di essi si può intervenire positivamente con interventi farmacologici e non (modificazioni dello stile di vita).

Esistono altri fattori di rischio che non sono modificabili: l'età, il sesso e la familiarità per eventi cardiovascolari precoci.

Il **rischio di eventi cardiovascolari**, così come definito da ampi studi epidemiologici, osservazionali, è correlato a un ampio spettro di fattori di rischio che, spesso, coesistono nello stesso individuo e, insieme, condizionano una probabilità di eventi cardiovascolari nettamente superiore alla somma aritmetica del rischio apportato da ciascun fattore se valutato singolarmente.

Il rischio apportato dalla presenza di un singolo fattore di rischio, ad esempio l'ipercolesterolemia o l'ipertensione, è modesto se non coesistono altri fattori di rischio, e quindi il rischio basale è basso, ma è elevato o molto elevato se esso va a sommarsi ad altri fattori di rischio.

Dati osservazionali su popolazioni nordamericane e nordeuropee suggeriscono che pressione arteriosa e colesterolemia aumentano in modo paragonabile il rischio CV (del 30% circa), sia negli uomini che nelle donne

Allo stesso modo un intervento che miri alla riduzione di un singolo fattore di rischio, avrà un'efficacia, in termini di riduzione del rischio di eventi cardiovascolari, tanto maggiore quanto più elevato è il rischio basale del paziente.

Quanto illustrato ha posto le basi per il concetto di **“Rischio Cardiovascolare Globale”** e, cioè, del *rischio che ogni singolo individuo manifesti malattie cardiovascolari in funzione della costellazione di fattori di rischio presenti nella loro globalità.*

Importanza degli interventi sulle modificazioni dello stile di vita

Ancor prima della prescrizione di una terapia farmacologica il Medico ha l'opportunità di migliorare la salute pubblica e l'approccio clinico alla riduzione del rischio cardiovascolare attraverso interventi atti a modificare lo stile di vita. L'approccio alla modificazione dello stile di vita che abbia come obiettivo la riduzione del rischio cardiovascolare deve essere multifattoriale e viene definito con il termine di “modificazione terapeutica dello stile di vita” (*Therapeutic Lifestyle Change*).

Tali modificazioni dello stile di vita consistono in:

1. FUMO
Astensione dal fumo e riduzione dell'esposizione al fumo passivo.
2. ATTIVITA' FISICA
Regolare svolgimento di moderata attività fisica (attività fisica di moderata intensità, aerobica, almeno tre giorni alla settimana).
3. SCELTE ALIMENTARI (Dieta Mediterranea)
Riduzione dell'introito di grassi saturi di origine animale a favore di quelli di origine vegetale (specialmente olio extravergine di oliva). Riduzione del consumo di sale con la dieta (2-4 gr di cloruro di sodio al dì). Consumo di pesce almeno due volte a settimana (complessivamente almeno 400 gr) quale fonte di acidi grassi poliinsaturi della serie omega-3, preferibilmente pesce azzurro, salmone, pesce spada, tonno fresco. Quotidiano consumo di frutta e verdura.. Regolare consumo di cereali integrali e legumi quale fonte di proteine, fibra alimentare, vitamine, folati e minerali (potassio e magnesio).
4. ALCOL
Per i consumatori abituali di bevande alcoliche limitazione dell'assunzione di alcool a non più di 2 bicchieri di vino al giorno, per un totale di circa 300 mL, durante i pasti principali.
5. RIDUZIONE DEL PESO
Mantenimento di un “salutare” peso corporeo (BMI 18,5-25).

Vale la pena ricordare che una moderata riduzione dell'apporto calorico (300-500 kcal/die) più un modesto incremento del dispendio energetico (200-300 kcal/die) permettono una lenta e progressiva riduzione del peso corporeo (0,45-0,90 kg/settimana).

Una moderata attività fisica (20-30 minuti al dì) incide positivamente sui fattori di rischio e migliora la sensibilità all'insulina. Le modificazioni dello stile di vita determinano una significativa riduzione della pressione arteriosa e un miglioramento del profilo lipidico. Di particolare rilievo è il positivo impatto dell'attività fisica sul colesterolo HDL che può aumentare significativamente.

Per tale motivo ogni terapia farmacologica che miri al controllo dei fattori di rischio cardiovascolare dovrebbe essere prescritta soltanto dopo un periodo di circa 3 mesi durante il quale siano state messe in pratica le modificazioni dello stile di vita sopra indicate e solo se esse non abbiano ottenuto i risultati attesi. Va da sé che le modificazioni dello stile di vita devono essere praticate prima della prescrizione di una terapia farmacologica e vanno mantenute “sine die”.

La prescrizione appropriata nella pratica quotidiana

Per effettuare un intervento inteso a ridurre il rischio di eventi cardiovascolari che sia al contempo efficace ed efficiente, quindi appropriato, il primo passo è senz'altro quello di valutare il Rischio Cardiovascolare Globale del paziente osservato.

Il rischio globale può essere stimato mediante l'uso di opportuni algoritmi o mediante la loro trasformazione grafica (Carte del Rischio), sulla scorta di alcuni fattori predittivi (fattori di rischio modificabili e non).

In Italia, all'inizio del 2004 sono state presentate alla comunità scientifica le Carte del Rischio cardio-cerebrovascolare sviluppate dall'Istituto Superiore di Sanità che si basano su una serie di 17 studi di coorte condotti nel nostro Paese a partire dagli anni '80 su circa 300.000 anni uomo.

Questi studi hanno permesso di strutturare Carte del Rischio specifiche per il nostro paese, per soggetti di sesso maschile e femminile, fumatori e non fumatori, diabetici e non diabetici e limitate a soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni.

I pazienti con **dislipidemia familiare**, quelli con nota **cardiopatía ischemica**, i pazienti con **patologia aterosclerotica extracoronarica** (Ictus, TIA, Arteriopatia Obliterante Periferica, definita come riscontro di un Indice di Winsor <0,9), i pazienti con **diabete mellito** (2 valori di glicemia a digiuno ≥ 126 mg/dL o HbA1C > 6,5 o alterata risposta alla curva da carico orale di glucosio), i pazienti con **iperlipidemia indotta da farmaci** e i pazienti con **insufficienza renale cronica** (GFR stimata <60 mL/min e/o micro o macroalbuminuria adeguatamente accertate e confermate a una successiva rivalutazione) e i pazienti con danno d'organo sono pazienti per i quali è ampiamente documentato che un trattamento con statine riduce significativamente la morbilità e la mortalità cardiovascolare e, per tale motivo, devono essere sottoposti a trattamento farmacologico senza alcuna necessità di una preventiva valutazione del loro profilo di rischio cardiovascolare con le Carte del Rischio.

Il calcolo del Rischio Cardiovascolare Globale attraverso le Carte del Rischio va, allora, riservato ai pazienti che non presentino le condizioni sopra elencate, in prevenzione primaria.

Nelle Carte del Rischio dell'ISS, per la valutazione dello score, è necessario conoscere: età, sesso, colesterolo totale, pressione arteriosa, presenza o meno di diabete mellito e abitudine al fumo di sigaretta.

Sulla base della presenza o meno dei su citati fattori di rischio stratificheremo il rischio di futuri eventi cardiovascolari del nostro paziente in:

- alto (probabilità di eventi CV maggiori nei successivi 10 anni **>20 %**)
- intermedio (..... tra il **10 e il 20 %**)
- basso (..... **<10 %**)

Come utilizzare le carte?

Identificare la carta corrispondente al genere e allo stato di diabete: **uomo diabetico**, **uomo non diabetico**, **donna diabetica**, **donna non diabetica**. Per ognuna di queste quattro categorie le carte sono suddivise per fumatori e non fumatori. Identificare quindi il decennio di età e posizionarsi nella casella in cui ricadono i valore di colesterolemia e pressione arteriosa. Il rischio cardiovascolare è espresso in sei categorie di **rischio MCV** (da I a VI): la categoria di rischio MCV indica quante persone su 100 con quelle stesse caratteristiche sono attese ammalarsi nei 10 anni successivi.

livello di rischio a 10 anni		
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%

Le categorie di rischio sono espresse in :

I fattori di rischio considerati sono:

- **genere** espresso in due categorie, uomini e donne

- **diabete** espresso in due categorie, diabetico e non diabetico; viene definita diabetica la persona che presenta, in almeno 2 misurazioni successive nell'arco di una settimana, la glicemia a digiuno **uguale o superiore a 126 mg/dl** oppure è sottoposta a trattamento con **ipoglicemizzanti orali o insulina** oppure **presenta storia clinica personale** di diabete

- **età** espressa in anni e considerata in decenni, 40-49, 50-59, 60-69

- **abitudine al fumo** di sigaretta espressa in due categorie, fumatori e non fumatori; si definisce fumatore chi fuma regolarmente ogni giorno (anche una sola sigaretta) oppure ha smesso da meno di 12 mesi. Si considera non fumatore chi non ha mai fumato o ha smesso da più di 12 mesi

- **pressione arteriosa sistolica** espressa in mmHg; rappresenta la pressione sistolica come media di due misurazioni consecutive eseguite secondo la metodologia standardizzata. È suddivisa in quattro categorie:

- uguale o superiore a 90 mmHg e inferiore a 130 mmHg
- uguale o superiore a 130 mmHg e inferiore a 150 mmHg
- uguale o superiore a 150 mmHg e inferiore a 170 mmHg
- uguale o superiore a 170 mmHg e inferiore o uguale a 200 mmHg.

Per persone che hanno il valore della pressione arteriosa sistolica superiore a 200 mmHg o inferiore a 90 mmHg non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio

- **colesterolemia** espressa in mg/dl; è suddivisa in cinque intervalli:

- uguale o superiore a 130 mg/dl e inferiore a 174 mg/dl
- uguale o superiore a 174 mg/dl e inferiore a 213 mg/dl
- uguale o superiore a 213 mg/dl e inferiore a 252 mg/dl
- uguale o superiore a 252 mg/dl e inferiore a 291 mg/dl
- uguale o superiore a 291 mg/dl e inferiore o uguale a 320 mg/dl.

Per persone che hanno il valore della colesterolemia totale superiore a 320 mg/dl o inferiore a 130 mg/dl non è possibile utilizzare la carta per la valutazione del rischio

Le carte italiane **NON sono applicabili:**

- a pazienti < 40 anni o > 70 anni - a donne in gravidanza

- a pazienti ipertesi in trattamento - in prevenzione secondaria

UOMINI DIABETICI Rischio cardiovascolare a 10 anni

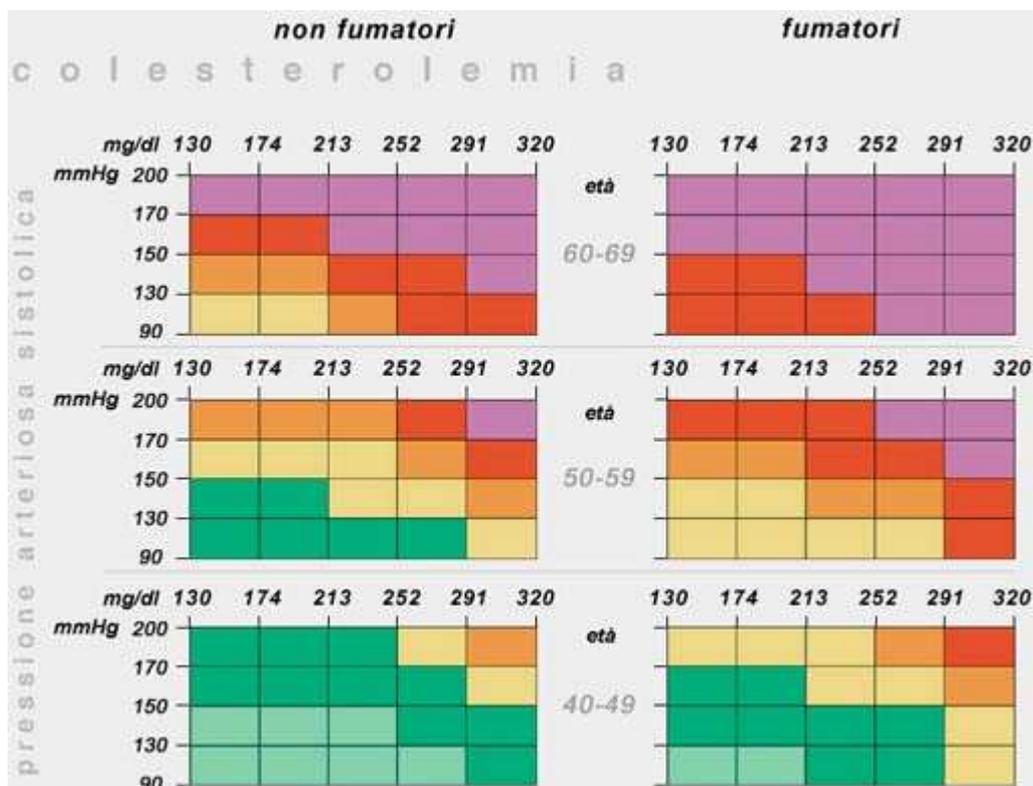


Figura 1 - Carta del rischio ISS per uomini diabetici

UOMINI NON DIABETICI Rischio cardiovascolare a 10 anni

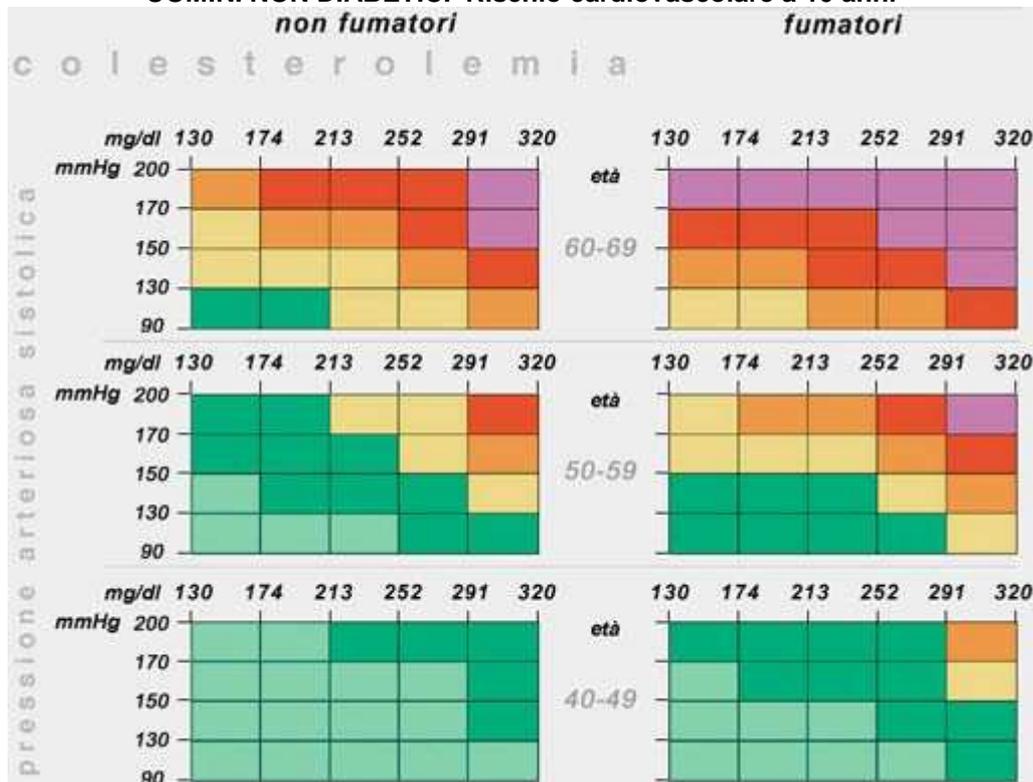


Figura 2 - Carta del rischio ISS per uomini non diabetici

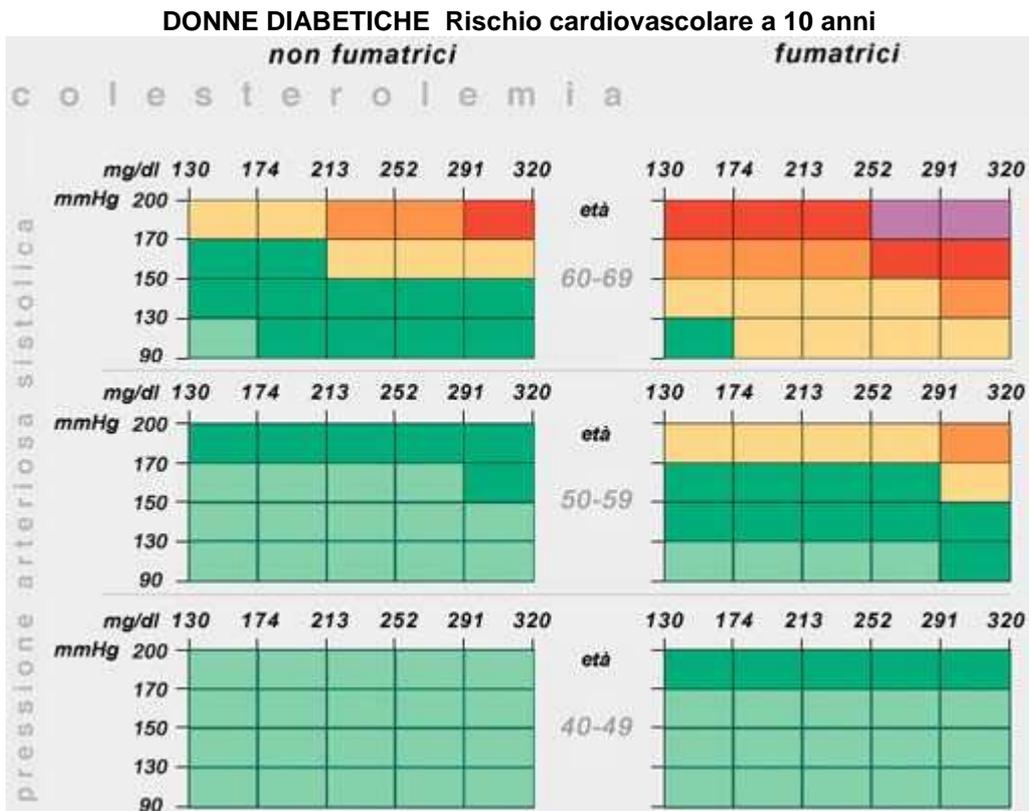


Figura 3 - Carta del rischio ISS per donne diabetiche

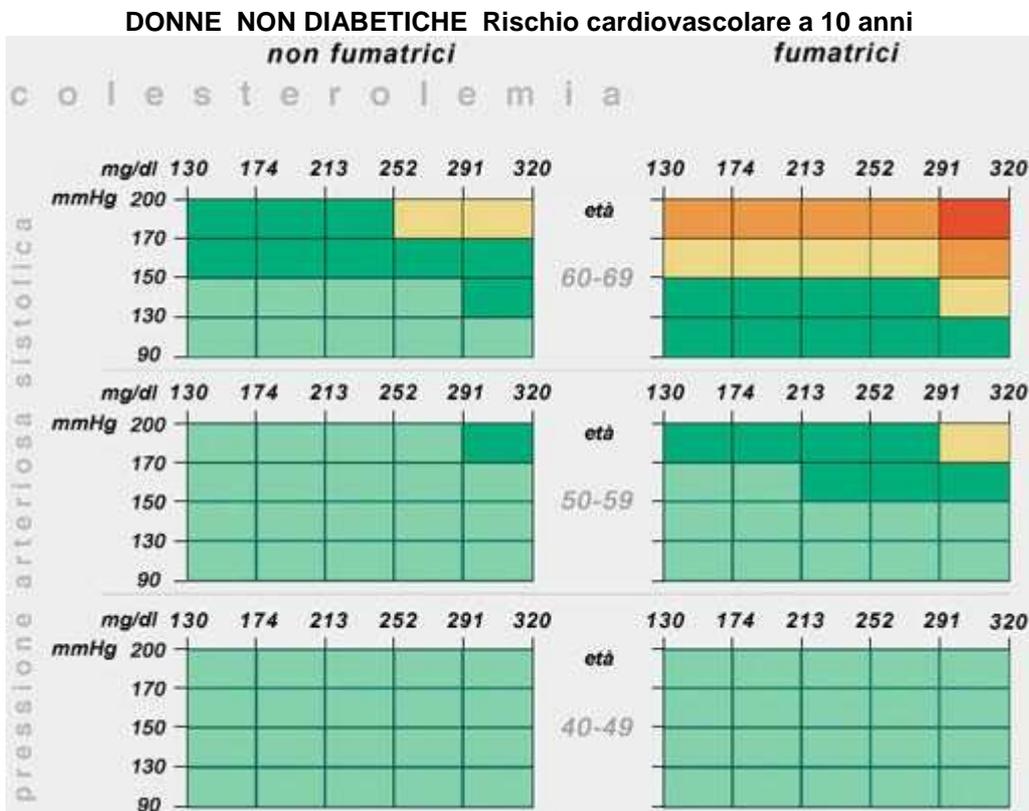


Figura 4 - Carta del rischio ISS per donne non diabetiche

Il calcolo dello score di rischio è essenziale per valutare la probabilità di futuri eventi cardiovascolari ed è propedeutico e imprescindibile all'indicazione al trattamento farmacologico e, come vedremo in seguito, anche alla successiva definizione del *target terapeutico*.

STATINE

Obiettivi

Il Gruppo di lavoro si è posto l'obiettivo di elaborare un documento di indirizzo che permetta di incidere efficacemente su morbilità e mortalità cardiovascolare della nostra popolazione attraverso un miglior controllo della dislipidemia e, al contempo, di ottimizzare l'appropriatezza nella prescrizione dei farmaci antidislipidemici e in particolare delle statine

Linee guida Uso delle Statine

Le linee guida in questione tengono in considerazione:

- le differenze nel profilo di rischio cardiovascolare dei pazienti;
- il target di riduzione di C-LDL necessario;
- le differenze di efficacia tra le statine;
- le differenze di costi e benefici tra le statine.

Il documento proposto formula linee di indirizzo sull'uso appropriato delle statine e non intende sostituirsi alla valutazione individuale del clinico che deve sempre tenere nella massima considerazione la storia clinica e l'individualità di ogni singolo paziente.

L'appropriatezza prescrittiva esprime il grado di utilità di un intervento sanitario in relazione alle conoscenze scientifiche disponibili e alle possibilità tecnico-organizzative del contesto ed è imprescindibile per il tanto raccomandato *"uso appropriato delle risorse"*.

Essere appropriati, in Medicina significa dare, fare o somministrare al paziente giusto, la cosa giusta, al momento giusto, per il periodo giusto, da parte dell'operatore giusto, nella struttura giusta.

Nello specifico campo dell'utilizzo delle statine l'inappropriatezza più frequente consiste nell'assunzione non continuativa del farmaco da parte del paziente. Ciò vanifica l'obiettivo di un suo positivo impatto sulla morbilità e mortalità cardiovascolare.

Una procedura o una terapia possono essere considerate appropriate solo se il loro rapporto costo-beneficio sta all'interno del range considerato, sotto tutti i punti di vista incluso quello economico

Dislipidemie e rischio cardiovascolare

Numerosi studi epidemiologici hanno inequivocabilmente evidenziato la diretta correlazione tra livelli di colesterolo nella popolazione e probabilità di eventi cardiovascolari; la predittività dell'ipercolesterolemia è particolarmente elevata per gli eventi coronarici, essendo, invece, l'ipertensione arteriosa il maggior predittore di ictus e il fumo di sigaretta di arteriopatia obliterante periferica.

In conseguenza di questo dato epidemiologico sono stati realizzati trial di intervento, prospettici, randomizzati, in doppio cieco, con *end-point* clinici che hanno valutato l'efficacia di interventi, farmacologici e non, della riduzione del colesterolo sulla morbilità e mortalità cardiovascolare.

La massima parte di questi trial di intervento, sia in pazienti a basso rischio, che in pazienti a rischio elevato o molto elevato (sindrome coronarica acuta) è stata effettuata utilizzando le statine, molecole che riducono il colesterolo attraverso l'inibizione dell'enzima HMG-CoA reduttasi e ha valutato l'efficacia clinica della riduzione del colesterolo.

I trial più noti e significativi che hanno valutato e sancito gli eventuali benefici dell'utilizzo delle statine sono: 4S, WOSCOPS, CARE, LIPID, AFCAPS/TexCAPS, HPS, LIPS, PROSPER, ASCOT-LLA, A to Z Trial, Prove-it, TNT, IDEAL, CORONA, GISSI-HF, SEAS, ENHANCE.

Deve essere osservato che oggi, con l'affermazione del concetto di rischio cardiovascolare globale, la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria è, per taluni aspetti, superata e da considerare riduttiva.

Infatti molti individui senza sintomi di cardiopatia ischemica (quindi in prevenzione primaria) possono essere esposti a multipli fattori di rischio o presentare aterosclerosi coronarica o in altri distretti arteriosi (aterosclerosi subclinica) e avere, per ciò stesso, un profilo di rischio basale uguale se non maggiore di un paziente che abbia, invece, già manifestato una patologia cardiovascolare (prevenzione secondaria).

Per ciò oggi si preferisce parlare più di profili di rischio che di prevenzione primaria e secondaria e, conseguentemente, modulare soglie di intervento e *target terapeutici* in funzione dei profili di rischio.

AIFA (La nota 13)

La nota 13 definisce e regola i criteri di rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti e raccomanda che ogni prescrizione farmacologica debba essere adottata solo a seguito di verifica dell'efficacia di iniziative e azioni tendenti a modificare lo stile di vita (attività fisica, adeguati comportamenti alimentari, astensione dal fumo, etc.) per almeno 3 mesi.

La prescrizione dei farmaci ipolipemizzanti, a carico del SSN, è limitata ai pazienti affetti da:

- *Dislipidemie familiari*

Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:

- *in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore (rischio a 10 anni >20% in base alle Carte del Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità)*
- *in soggetti con documentata coronaropatia, pregresso ictus, AOP, diabete mellito*
- *in soggetti con pregresso infarto del miocardio*

Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:

- *indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali ed inibitori della aromatasi)*
- *in pazienti con insufficienza renale cronica.*

Secondo la nota 13 quindi i pazienti che hanno diritto alle statine in regime di rimborsabilità sono, per la maggior parte, ad alto rischio o a rischio molto elevato; per tali soggetti, pertanto, i target di C-LDL indicati dalle linee guida stilate dalla più importanti società scientifiche internazionali sono, rispettivamente, < 100 mg/dL e < 70 mg/dL.

Quale statina e a chi? La giusta statina al paziente giusto

Al fine di ottenere un intervento terapeutico che miri a una riduzione del rischio di eventi cardiovascolari attraverso il controllo dell'ipercolesterolemia, esistono numerosi farmaci, in particolare, numerose statine oltre che l'associazione di statine ed ezetimibe.

Nella Tabella 1 è possibile confrontare l'efficacia, in termini di riduzione percentuale del colesterolo LDL, delle diverse statine disponibili ai diversi dosaggi.

Riduzione percentuale del C-LDL	Dosi Statine				
	26-30%	31-35%	36-40%	41-50%	51-55%
Atorvastatina		10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Fluvastatina	40 mg	80 mg			
Lovastatina	20 mg	40 mg	80 mg		
Pravastatina	20 mg	40 mg			
Rosuvastatina			5 mg	10 mg	20 mg
Simvastatina	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	

Tabella 1 - Mahley RW, Bersot TP; 2006

Appare evidente che vi sono statine che determinano una riduzione di colesterolo LDL, anche al loro massimo dosaggio, fino al 40% (simvastatina, pravastatina, lovastatina e fluvastatina) e che, per questo, definiremo a bassa potenza e statine ad alta potenza che condizionano riduzione di colesterolo LDL oltre la soglia del 40% (atorvastatina e rosuvastatina).

Gli studi clinici hanno dimostrato che:

- dosi standard di statine in pazienti con LDL superiore a 130 mg/dl produce in 5 anni una riduzione relativa di LDL del 30-35% e una riduzione assoluta di almeno il 3% degli eventi coronarici
- l'uso di statine ad alte dosi a fronte di un ulteriore netto calo dei valori di LDL mostrano riduzioni più modeste e non sempre statisticamente significative di nuovi eventi coronarici

Operativamente il Medico dovrà:

- calcolare il rischio cardiovascolare del paziente;
- valutare se il paziente necessita di interventi sullo stile di vita o anche della prescrizione di una statina;
- verificare, il *target terapeutico* del colesterolo LDL di quel paziente sulla base del suo profilo di rischio;
- confrontare il colesterolo LDL basale del paziente in questione con il *target terapeutico*;
- prescrivere una statina a bassa potenza allorché per il raggiungimento del *target* sia sufficiente una riduzione del colesterolo LDL <40 %;
- prescrivere una statina a elevata potenza nel caso in cui, per il raggiungimento del *target*, necessiti una riduzione del colesterolo LDL >40% .

Per quanto riguarda la prescrizione delle statine con brevetto scaduto (Fluvastatina sodica, simvastatina e pravastatina), si raccomanda ai prescrittori di non considerare le statine uguali tra di loro e, per ciò stesso interscambiabili, e di utilizzarle in funzione della loro efficacia, quindi della probabilità di raggiungimento del *target terapeutico*.

In tal modo utilizzeremo, secondo criteri di appropriatezza prescrittiva, la statina giusta per il paziente giusto ricordandoci sempre che l'assunzione di tali farmaci troppo spesso è sconsideratamente sospesa dopo qualche mese e che questa è una delle più frequenti cause di inappropriata nell'uso delle statine.

L'associazione di simvastatina ed ezetimibe, sicuramente efficace nel ridurre il colesterolo LDL ma gravata da un costo elevato, va utilizzata come seconda scelta nei soggetti che non raggiungano il *target* con il dosaggio iniziale di una statina appropriata quanto a molecola e dose e, come prima opzione, nei pazienti con già sperimentata intolleranza alle alte dosi, nei pazienti ad alto rischio in presenza di insufficienza renale.

Tale strategia ha il vantaggio di evitare al paziente titolazioni ripetute della statina scelta inizialmente, cosa questa, che ha dimostrato di ridurre la compliance. Inoltre, i pazienti che rimangono distanti dal *target terapeutico* con la statina scelta in modo appropriato è verosimile che appartengano alla categoria degli "iperassorbitori" di colesterolo per i quali è di grande efficacia un farmaco che riduca l'assorbimento intestinale di colesterolo.

Vale la pena ricordare che, per qualsiasi statina, un raddoppio del suo dosaggio determina una ulteriore riduzione del colesterolo LDL soltanto di un ulteriore 6%

Considerato che gli effetti avversi delle statine, per quanto rari, aumentano in modo lineare all'aumentare del dosaggio, e sono legati alle proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche delle varie statine e alle diverse potenzialità d'interazione con altri farmaci, appare evidente che spesso, ai fini del raggiungimento del *target terapeutico*, è più conveniente, anche e non solo in termini farmaco economici, passare da una statina a bassa a una a più alta potenza.

Sicurezza d'uso delle statine e farmacovigilanza

Nel 2001, a seguito della rimozione dal mercato della cerivastatina è stata posta maggiore attenzione sui potenziali pericoli del trattamento con le statine, soprattutto in pazienti con co-morbidità rilevanti e in trattamento con farmaci suscettibili di interazione con le statine.

Gli effetti collaterali che si possono verificare all'inizio della terapia, come cefalea, rash cutanei e disturbi intestinali, (soprattutto nausea, stipsi, diarrea) tendono a estinguersi spontaneamente.

Le alterazioni epatiche sono in genere rappresentate da un lieve, asintomatico e transitorio incremento delle transaminasi; tuttavia, nell'1,5% circa dei pazienti, tale incremento valica il livello di sicurezza (3 volte superiore rispetto ai valori di riferimento) e può richiedere la sospensione del trattamento.

Le statine sono controindicate nei pazienti con patologie epatiche in fase attiva e dovrebbero essere usate con cautela nei soggetti con una storia positiva per disfunzioni epatiche o assunzione di alcool.

Nei pazienti con insufficienza renale si raccomanda l'uso di statine a basso dosaggio o l'associazione simvastatina/ezetimibe..

Durante il trattamento con statine si raccomanda il monitoraggio periodico della funzionalità epatica oltre che del CPK. La valutazione delle transaminasi e di creatinofosfochinasi (CPK) andrebbe comunque fatta prima dell'inizio della terapia in quanto si è visto che molti casi di interruzione della statina non sono dovuti ad aumenti iatrogeni dei valori delle transaminasi bensì al semplice fatto che nelle nostre latitudini e nella fascia d'età tra i 50 e i 70 anni, che è quella cui è massima la prescrizione, la prevalenza di epatiti croniche virus correlate, e quindi di ipertransaminasemia, è alta (5-6%).

Se si usa tale accortezza i casi di interruzione della terapia si riducono in maniera significativa e arrivano all'0,2-0,5%.

Gli effetti collaterali più frequenti sono i disturbi muscolari dose correlati, il più grave tra questi è la rhabdmiolisi che è, comunque, fortunatamente molto rara (1-3 casi su 10.000 pazienti trattati), e comporta

una mortalità dell'8%. Essa è spesso correlata alla contemporanea assunzione di altri farmaci (mibefradil, ciclosporina, macrolidi, warfarin, azoli antifungine, gemfibrozil, digossina).

La rabdomiolisi in genere si manifesta con un quadro clinico caratterizzato da dolori muscolari, associati a un innalzamento dei valori ematici di creatininfosfochinasi (CPK) fino a 10 volte superiori rispetto ai valori di riferimento. Nei casi più gravi, può sopravvenire l'exitus, in genere per insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria.

Dolori e pesantezza muscolare possono comunque manifestarsi anche in assenza di aumento del CPK. Ciò può indurre il Medico, precauzionalmente, a interrompere la terapia. Allorquando trattasi di pazienti ad alto rischio per i quali abbiamo visto essere massimo il beneficio della terapia, la terapia con statina può essere ripresa sotto attenta osservazione.

Una particolare attenzione va posta all'associazione della statina con un fibrato spesso necessaria per il controllo delle dislipidemie combinate, caratterizzate dal contemporaneo incremento del colesterolo e dei trigliceridi.

Se la statina, anche alle dosi più elevate non è in grado di controllare i livelli dei trigliceridi, essa può essere associata a un acido grasso omega-3 a dosi alte.

Allorquando si propendesse, invece, per l'associazione di una statina con un fibrato, la scelta deve senz'altro ricadere sul fenofibrato che ha dato prova di buona tollerabilità quando usato in associazione alla statina. Il gemfibrozil non deve essere prescritto in associazione in quanto in questo modo si incrementa e di molto il rischio di tossicità muscolare.

Analisi dei costi

L'analisi dei dati relativi alla spesa farmaceutica convenzionata nella regione Calabria: infatti a fronte di azioni messe in atto dalla regione nel 2010 per contenere la spesa farmaceutica, la spesa territoriale lorda si è ridotta significativamente del 3.2% e, unico caso insieme alla Basilicata, anche le prescrizioni si sono ridotte (-0.7%). [Riferimento: Gruppo di lavoro OsMed, L'uso dei farmaci in Italia, Rapporto Nazionale OsMed, gennaio-settembre 2010, Roma dicembre 2010]. Rimane tuttavia una spesa farmaceutica territoriale pro-capite superiore alla media italiana e quindi la necessità di approfondire l'analisi delle categorie terapeutiche che presentano significative criticità prescrittive regionali, quali la classe delle statine.

1.B CLASSE C10AA: FARMACI INIBITORI DELLE COA-REDUTTASI STATINE DETTAGLIO PER MOLECOLA, INCIDENZA % CONSUMI IN DDD Gennaio-Maggio 2010

REGIONE	Brevetto Scaduto: % Consumi in DDD				Brevetto Non Scaduto: % Consumi in DDD			
	FLUVAS TATINA	PRAVAS TATINA	SIMVA STATI NA	TOTALE	ATORVAS TATINA	LOVASTAT INA	ROSUVASTA TINA	TOTALE
ITALIA	3,9%	6,7%	25,9%	36,5%	34,8%	1,6%	27,1%	63,5%
Calabria	4,6%	7,6%	16,0%	28,2%	39,9%	1,7%	30,2%	71,8%

La percentuale di utilizzo in Calabria degli inibitori delle Coa-reduttasi Statine a brevetto scaduto è pari al 28,2% di contro al consumo Italia del 36,5% ;mentre la % di quelli a brevetto non scaduto è in Calabria del 71,85 rispetto al consumo Italia del 63,5%; Risulta pertanto necessario indirizzare l'obiettivo della Regione verso un incremento dell'uso delle statine a brevetto scaduto invitando i medici prescrittori ad attenersi pedissequamente alle indicazioni previste dalla nota 13 AIFA , ponendo particolare attenzione alla carta del rischio cardiovascolare, al fine di raggiungere il target del 41,8% in DDD per la statine a brevetto scaduto indicato dall'AIFA

STATINE	UNITA 1 SEM 2010	UNITA 1 SEM 2010 %PPG	SPESA NETTA SSN 1 SEM 2010	SPESA NETTA SSN 1 SEM 2010 %PPG	SPESA NETTA SSN x 1000 AB. RES. 1 SEM 2010	DDD x 1000 AB. RES. DIE 1 SEM 2010	DDD x 1000 AB. RES. DIE 1 SEM 2010 %PPG
ITALIA	22.605.229	9,7	465.638.595,94	5,1	7.754,82	308,11	12,6
C10AA INIBITORI DELLA HMG COA REDUTT	22.605.229	9,7	465.638.595,94	5,1	7.754,82	308,11	12,6
ATORVASTATINA	6.520.866	7,4	238.048.268,00	7,1	3.964,49	107,04	13,6
ROSUVASTATINA	5.099.010	20,3	136.519.508,00	19,3	2.273,62	83,80	21,6
SIMVASTATINA	6.911.791	12,2	61.749.360,30	-1,5	1.028,38	79,94	11,4
PRAVASTATINA	2.866.064	-0,5	13.460.994,22	-25,7	224,18	20,45	0,7
FLUVASTATINA	662.292	-12,8	7.561.862,72	-57,0	125,94	11,86	-13,9
LOVASTATINA	545.206	8,1	8.298.602,70	6,1	138,21	5,01	10,9
CALABRIA	714.401	6,2	16.170.459,99	3,4	8.050,18	307,56	11,4
C10AA INIBITORI DELLA HMG COA REDUTT	714.401	6,2	16.170.459,99	3,4	8.050,18	307,56	11,4
ATORVASTATINA	235.220	9,3	8.811.715,25	7,5	4.386,76	123,34	15,3
ROSUVASTATINA	190.637	23,1	5.058.540,13	19,5	2.518,30	92,88	23,8
SIMVASTATINA	143.369	2,5	1.220.231,77	-13,9	607,47	49,16	2,8
PRAVASTATINA	99.646	-12,8	498.603,61	-35,0	248,22	22,87	-8,3
FLUVASTATINA	25.478	-13,9	280.231,47	-61,3	139,51	14,13	-14,8
LOVASTATINA	20.051	6,9	301.137,77	1,2	149,92	5,18	8,4

Statine: Quadro della situazione prescrittiva in Calabria

Sulla base dei dati relativi al consumo di statine (classi C10A1 e C10AX, includendo quindi la combinazione simvastatina+ezetimibe) a carico SSR nel periodo ottobre 2009 - settembre 2010 ⁽¹⁾ per i pazienti calabresi trattati con statine la regione Calabria ha speso 42 milioni di euro (spesa lorda), a fronte di un consumo di 39,2 milioni di compresse e 39,5 milioni di DDD.

Interessante notare come il consumo in compresse per 1000 abitanti nella regione Calabria sia in linea con la media Italia, mentre la spesa per 1000 abitanti sia pari a 20.996€ ogni 1000 abitanti rispetto a una media italiana di 18.925€ (vedi tabella 1), differenza dovuta ad una quota di statine generiche più bassa rispetto alla media italiana.

MAT OTT 09- SETT 10	VOLUMI			SPESA	
	Compresse	Compresse / 1000ab	DDD	SPESA LORDA	SPESA LORDA / 1000ab
	CPR			€	€
Totale classe	39.179.694	19.719	39.491.076	€ 42.174.256	€ 20.996
TOTALE MOLECOLE BRANDED	24.522.438	12.208	26.162.421	30.825.875	15.346
EZETIMIBE/SIMVASTATINA	1.837.170	1.129	2.267.670	€ 5.531.615	€ 2.754
TOTALE MOLECOLE GENERICHE	12.820.086	6.516	11.060.985	€ 5.816.766	€ 2.896
media Italia		19.635		€	18.925

Tabella 1

Le statine a brevetto scaduto hanno rappresentato il 29% in DDD e il 14% in termini di spesa, mentre le statine coperte da brevetto hanno inciso per il 71% in DDD e per il 86% in termini di spesa.

In particolare, le statine più costose -la combinazione simvastatina+ezetimibe e atorvastatina- hanno rappresentato il 59% della spesa a fronte del 42% dei volumi (vedi figura 1).

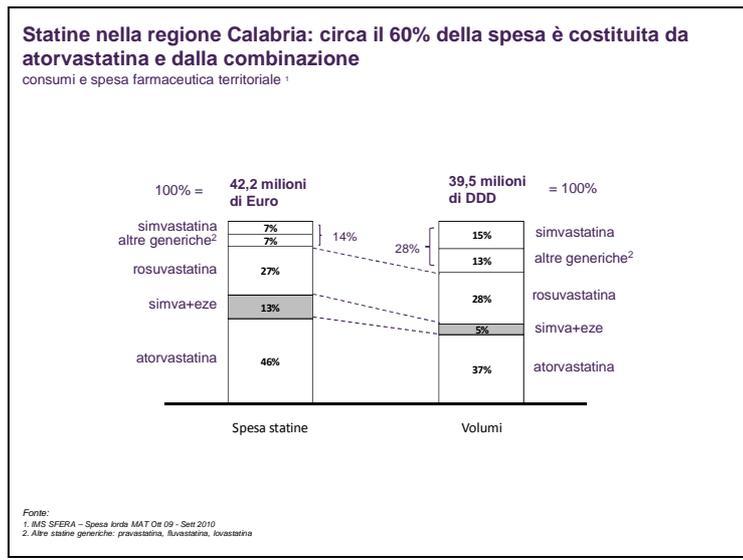


Figura 1

Nell'analisi complessiva della situazione calabrese va considerato anche l'impatto che le malattie cardiovascolari – per la cui prevenzione le statine sono raccomandate - hanno sui costi sanitari (vedi figura 2). Infatti, un evento coronarico acuto (es. infarto del miocardico, sindrome coronarica acuta) costa mediamente in un anno 12.000 euro al sistema sanitario ⁽²⁾, dove oltre l'80% dei costi è imputabile ai costi di ospedalizzazione ⁽³⁾.

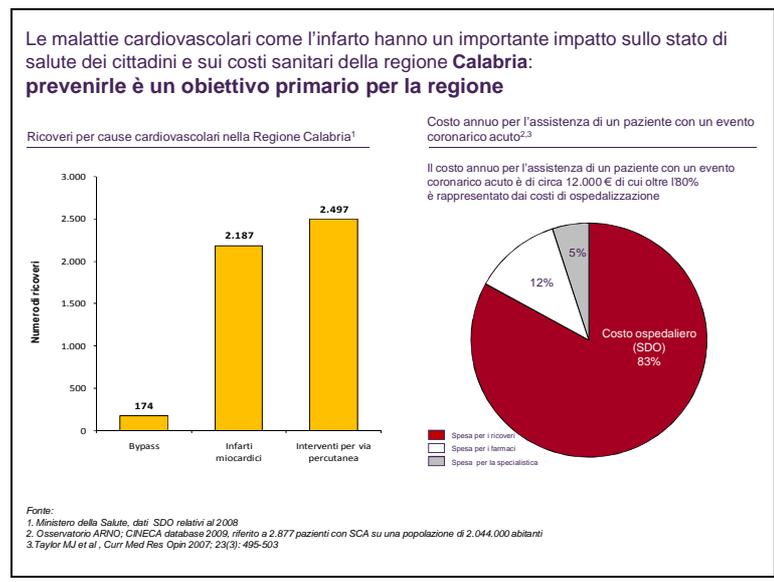


Figura 2

Nei pazienti a rischio CV molto elevato (ad es. in soggetti con storia di malattia coronarica combinata con la malattia diabetica, o con la sindrome metabolica, o con altri fattori di rischio gravemente alterati e non adeguatamente controllabili, o i pazienti con dislipidemia familiare) è necessario ridurre il più possibile il rischio di eventi. Per questa ragione il target di C-LDL è < 70-80 mg/dL ⁽³⁶⁾. Inoltre, per ridurre il rischio residuo, è importante l'aumento del colesterolo HDL. Infatti l'incremento dell'1% del C-HDL determina una riduzione del rischio CV del 3% ⁽³⁷⁾.

Il raggiungimento di questo target di C-LDL può essere ottenuto solamente con atorvastatina 80 mg o con rosuvastatina 20 mg (starting dose: 10 mg). Rosuvastatina a questi dosaggi è più efficace di atorvastatina 80 mg nell'aumentare il C-HDL⁽³⁸⁾ (figura 5) o con l'associazione Sinvastatina/Ezetimibe..

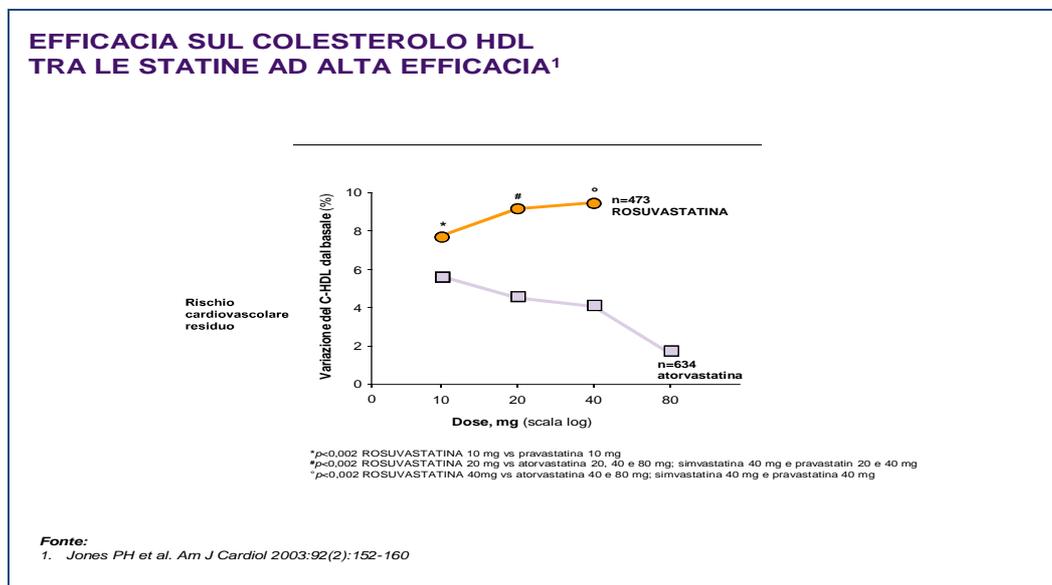


Figura 5

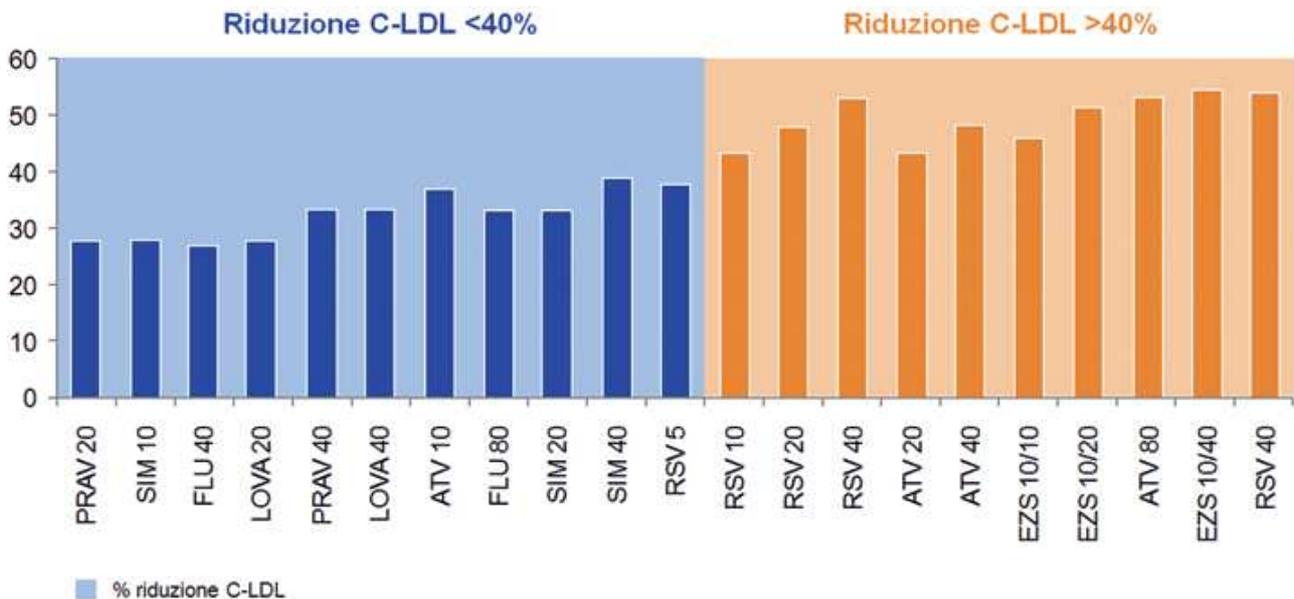
L'uso dei farmaci ipolipemizzanti, come già ricordato, deve essere continuativo e non occasionale e la terapia, una volta istituita, deve essere permanente: l'adesione del paziente alla terapia indicata è accettabile quando $\geq 80\%$ della dose prescritta⁽³⁶⁾.

Nella pratica clinica tuttavia il paziente con sindrome coronarica acuta ha una scarsa adesione alla terapia con atorvastatina 80 mg. Una coorte di 1.321 pazienti consecutivi (886 uomini, età $71,1 \pm 8,7$ anni) dimessi con atorvastatina 80 mg/die dopo SCA (in un arco di tempo di 6,5 anni) è stata seguita per 12 mesi: il 63% di questi per effetti collaterali o per problemi di safety è passato a dosaggi di atorvastatina più bassi (43%) o ha cessato la terapia (21%) con conseguente aumento di eventi clinici⁽³⁹⁾.

Rosuvastatina, con dosaggi standard più bassi, può facilitare la compliance del paziente, conferendo alla terapia l'appropriatezza dovuta.

CONCLUSIONI

Considerata l'analisi effettuata che ha evidenziato differente efficacia delle statine



Riduzione % del colesterolo LDL ottenuto con le singole statine a diversi dosaggi

Al fine di ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità, la terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti a rischio CV dovrebbe essere finalizzata innanzitutto al raggiungimento del target di C-LDL, quindi all'incremento del C-HDL per la riduzione del rischio residuo e all'aderenza alla terapia per un uso continuativo e non occasionale.

Secondo la Nota 13 e le linee guida nazionali ed internazionali, i target di C-LDL sono differenti in base alla tipologia di paziente:

- Nei pazienti ad alto rischio CV (soggetti con dislipidemia familiare, soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore - rischio a 10 anni > 20% in base alle Carte del Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità (prevenzione primaria), soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria) il target di C-LDL è < 100 mg/dL;
- Nei pazienti a rischio CV molto elevato (ad es. in soggetti con storia di malattia coronarica combinata con la malattia diabetica, o con la sindrome metabolica, o con altri fattori di rischio gravemente alterati e non adeguatamente controllabili) il target di C-LDL è < 70-80 mg/dL.

In base alla loro differente efficacia le statine possono essere suddivise in due categorie: quelle che determinano una riduzione del C-LDL fino al 40% (Simvastatina 10-40 mg, Pravastatina 20-40 mg, Lovastatina 20 mg, Fluvastatina 80 mg, Atorvastatina 10 mg) e quelle che determinano una riduzione del C-LDL > 40% (Rosuvastatina 10mg e 20mg, Atorvastatina 20mg and 40mg).

Ciascun paziente deve essere trattato con la statina più appropriata, cioè con la statina che determina la riduzione di C-LDL necessaria per il raggiungimento del target.

Le seguenti raccomandazioni sono formulate utilizzando le Linee Guida Internazionali e in particolare la più recente LG NICE

Prevenzione Primaria :

In prevenzione primaria non esistono ad oggi trial di confronto tra le statine ad alta potenza rispetto a quelle a più bassa potenza d'azione.

-Prima di ricorrere alla terapia ipolipemizzante con statine dovranno essere presi in considerazione tutti gli altri fattori di rischio (fumo,alcol,dieta)

-Quando il colesterolo di base non è particolarmente elevato il target indicato dalle linee guida può essere raggiunto già con riduzioni modeste della colesterolemia ,in questi casi l'utilizzo delle statine equivalenti rappresentano la scelta migliore nel rapporto costo efficacia

-La terapia con statine è raccomandata come parte della strategia complessiva di trattamento per la popolazione adulta con rischio cardiovascolare del 20% o superiore di sviluppare malattie cardiovascolari entro 10 anni (vedi carte del rischio)

-Il trattamento di prevenzione primaria cardiovascolare deve essere iniziato con simvastatina 40 mg ; in presenza di potenziali interazioni con altri farmaci o intolleranza alla simvastatina può essere scelta una dose inferiore o un medicinale contenente pravastatina ,per riduzioni del colesterolo LDL $\geq 40\%$ potrà essere utilizzata una statina ad alta potenza d'azione tenendo sempre tra queste conto del rapporto costo beneficio.

-Le statine ad alta potenza d'azione non devono essere utilizzate di routine nella prevenzione primaria cardiovascolare, ma,il loro uso va ai casi con rischio cardiovascolare particolarmente elevato ,qualora si ravvisi la necessità di ridurre il colesterolo LDL a livelli ≤ 100 ml/dl

-si raccomanda l'uso della combinazione ezetimibe+sinvastatina ,limitato ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza , nei pazienti con insufficienza renale, diabetici o in cui si presume una condizione di iperassorbitori.

Prevenzione Secondaria :

La prevenzione secondaria è una delle indicazioni d'uso delle statine con maggiori evidenze di efficacia e presenza d'importanti implicazioni per il SSR(minori costi legati alla riduzione delle recidive di eventi cardiovascolari)

- La terapia ipolipemizzante deve essere tempestivamente iniziata sia pure con il concomitante intervento sui fattori di rischio modificabili(stili di vita,ecc)

-Il trattamento di prevenzione secondaria cardiovascolare deve essere iniziato con simvastatina 40 mg ; in presenza di potenziali interazioni con altri farmaci o intolleranza alla simvastatina può essere scelta una dose inferiore o un medicinale contenente pravastatina; per riduzioni del colesterolo LDL $\geq 40\%$ potrà essere utilizzata una statina ad alta potenza d'azione tenendo sempre conto del rapporto costo beneficio.

-I pazienti con sindrome coronaria acuta,TIA , ictus ischemico ,SCA :infarto del miocardio angina instabile, dovrebbero essere trattati con statine ad alta potenza d'azione tenendo sempre conto tra queste del rapporto costo beneficio

-si raccomanda l'uso della combinazione ezetimibe+sinvastatina , limitato ai casi in cui sia clinicamente indicato raggiungere livelli di target di C-LDL non raggiunti con le singole statine, anche a dosaggi elevati o ad alta potenza, nei pazienti con insufficienza renale, diabetici o in cui si presume una condizione di iperassorbitori.

BIBLIOGRAFIA

- 1)IMS, dati AIFA/Sfera
- 2)Taylor MJ et al , Curr Med Res Opin 2007; 23(3): 495-503
- 3)Osservatorio ARNO; CINECA database 2009, riferito a 2.877 pazienti con SCA su una popolazione di 2.044.000 abitanti
- 4)Sans S. et al. European Heart Journal 1997, 18:1231-1248.
- 5)Canner PL et al. J Am Coll Cardiol 1986 : 1245-1255
- 6)Frick MH et al. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245
- 7)Kannel WB et al. Ann Intern Med 1971; 74: 1-12
- 8)Lipid Research Clinic Program. JAMA 1984; 251: 351-364
- 9)Martin MJ et al. Lancet 1986; 2: 933-936
- 10) Downs JR et al. J Am Med Assoc 1998; 279: 1615-1622
- 11) Shepherd J et al. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307
- 12) SSSS Group Lancet 1994; 344: 1383-1389
- 13) Sacks FM et al. N Engl J Med 1996; 335: 1001-1009
- 14) LIPID Study Group N Engl J Med 1998; 339:1349-1357
- 15) HPS Group Lancet 2002; 360:7-22
- 16) Grundy SM. et al Circulation 2004; Vol 110: 227-239
- 17) NCEP JAMA 2001; 285:2486-2497
- 18) Smith S. et al. J. Am. Coll. Cardiol 2006; 47 : 2130-2139
- 19) Mc Bride et al. Arch Intern Med 1998; 158: 1238-1244
- 20) Lai LL et al. South Med J 2000; 93:283-286
- 21) Pearson TA et al. Arch Intern Med 2000; 160: 459-467
- 22) Hobbs F et al. Eur Heart J 2000; 21 (suppl): 477
- 23) Andrikopoulos G et al. Eur Heart J 2000; 21 (suppl): 702
- 24) Euroaspire group Lancet 2001; 357:995-1001
- 25) Law et al. BMJ 2003; 326 : 1423-1429
- 26) Catapano A. et al. Curr. Med. Res. And Op. Vol 22, N.10 2006 : 2041-2053
- 27) www.sisa.it (Position statement SISA sezione Abruzzo 31/01/2007)
- 28) National Lipid Association (NLA) Am. J. Cardiol Suppl. Vol 97 1C 97C
- 29) Carte del Rischio ISS ; www.cuore.iss.it
- 30) Ateroma : anno 5, numero 2/2/2006
- 31) Ital. Heart J. 2004 ; 5 (suppl. 3) : 49S-92S
- 32) Menotti A. et al. G. Ital. Cardiol. 1995: 25 : 1539-1572
- 33) Aterosclerosi news, anno 3 numero 3, sett-dic. 1996
- 34) Agrati AM. Aterosclerosi Selecta Medica 2005
- 35) Ryden L. et al. Eur Heart J 2007; 9 Supplement C: C3-C74
- 36) Note AIFA, <http://www.agenziafarmaco.it/it/content/nota-13>
- 37) Kannel WB et al. Am Heart J 1985; 110(5): 1100-1107
- 38) Jones PH et al. Am J Cardiol 2003;92(2):152-160
- 39) Colivicchi F et al. Eur Heart J 2008;29(suppl. 1):67
- 40) Lucioni C. et al, Pharmacoeconomics 2008, Vol. 10, N. 3 (pp. 123-136)
- 41) Poli A., "Impiego ottimale di statine a differente efficacia nella prevenzione cardiovascolare: dati di una analisi epidemiologica" presentato al XXIII Congresso Nazionale della S.I.S.A., Roma 28 novembre 2009
- 42) Armitage J. The safety of statins in clinical practice. Lancet 2007; 370: 1781-90.
- 43) Polimeni G, Catania MA, Oteri A Dolore muscolare da statine – strumenti e metodi per una gestione appropriata. SEEd srl, Torino, 2008
- 44) Brewer HB Jr. Am J Cardiol 2003; 92: 23K-29K
- 45) Vidt DG et al. Cardiology 2004; 102: 52-60
- 46) Vidt DG et al, Am J Cardiol 2006; 97: 1602-6
- 47) Bottorff M et al, Arch Intern Med 2000; 160: 2273-80