

## Gestione a lungo termine dei pazienti con ipercolesterolemia in Medicina Generale: quando l'appropriatezza rischia di perdersi per strada

I dati di letteratura sono concordi sul fatto che la terapia ipolipemizzante con statine, se usate secondo le indicazioni, presenta un rapporto rischio/beneficio favorevole nella prevenzione cardiovascolare, soprattutto in pazienti a elevato rischio.

Attualmente le statine rappresentano quindi uno dei pilastri della prevenzione cardiovascolare, ma la loro efficacia nella pratica reale è condizionata da un utilizzo corretto, sia come scelta della molecola e del suo dosaggio, sia come continuità/aderenza terapeutica. Le indicazioni in merito alla prescrizione e all'uso di questi farmaci, nell'ambito della rimborsabilità SSN, sono stabilite dalla nota 13 AIFA.

Nel luglio 2011 la nota è stata modificata introducendo a fini della prescrizione, con oneri a carico del SSR, il concetto di Target Terapeutico (TT) per il colesterolo-LDL. Focalizziamo l'attenzione sulle dislipidemie non familiari che rappresentano la gran parte dei casi in cui il medico deve prendere in considerazione l'uso delle statine. Il testo della nota 13 è riportato nella Tabella I.

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia familiare o dovute ad altre patologie (ad esempio l'ipotiroidismo o patologie HIV correlate), si può valutare, a partire dai soggetti con rischio moderato, l'inizio della terapia farmacologica per la quale è di norma sufficiente l'impiego di una statina di prima generazione.

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo e non occasionale, così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

La nota 13, secondo l'approccio terapeutico indicato nel box, identifica nella presenza di ipercolesterolemia-LDL non corretta dalla sola dieta, la condizione necessaria

per l'ammissione dei pazienti al trattamento rimborsabile; essa non identifica un valore soglia per l'inizio della terapia ma stabilisce, in via principale, il target terapeutico (TT LDL colesterolo) in base all'associazione di fattori di rischio di malattia coronarica o di malattia rischio equivalente e a loro combinazioni.

**TABELLA I.**  
*Livello di rischio del paziente.*

	Stratificazione del rischio cardiovascolare	TT LDL colesterolo
Pazienti con rischio moderato	≥ 2 maggiori fattori di rischio*	< 130 mg/dl
Pazienti con alto rischio	Malattia coronarica (infarto miocardico acuto, angioplastica coronarica transluminale percutanea PTCA, ischemia miocardica) o rischio equivalente (arteriopatia periferica, aneurisma aorta addominale, disturbo cerebrovascolare compresa l'aterosclerosi carotidea sintomatica, diabete mellito)	< 100 mg/dl
Pazienti con rischio molto elevato	Malattia coronarica più: multipli fattori di rischio* fattori di rischio scarsamente controllati sindrome metabolica diabete mellito sindrome coronarica acuta	≤ 70 mg/dl

Per maggiori fattori individuali di rischio considerati nelle linee guida AHA/EASD sono (secondo le indicazioni ATP III):

- età > 50 anni nel maschio/> 60 nella femmina
- abitudine al fumo
- pressione arteriosa sistolica > 135 mmHg, diastolica > 85 mmHg e trattamento antipertensivo in atto
- bassi valori di HDL (< 40 mg/dl nei maschi/< 50 mg/dl nelle femmine)
- storia familiare di cardiopatia ischemica prematura in un familiare di 1° grado (prima dei 55 anni/maschio-65/femmine).

Accanto a ciascun target terapeutico la nota 13 identifica il farmaco appropriato di prima scelta per la terapia d'ingresso, che nel rischio moderato e alto è rappresentato da statine indicate come di 1° livello; in caso di rischio molto alto è indicata la prescrizione iniziale di statine di alta efficacia di 2° livello.

Nella prima fase è necessario assicurare l'ottimizzazione della statina scelta prima di prendere in considerazione la sua sostituzione o la sua associazione.

Nei pazienti a rischio moderato e alto le statine di 2° livello possono essere prescritte quando il trattamento con una statina di 1° livello a dosaggio adeguato si sia dimostrato insufficiente al raggiungimento della riduzione attesa del colesterolo-LDL.

Al fine dell'appropriatezza prescrittiva, che tiene nel dovuto conto soprattutto il migliore trattamento del paziente, sarà essenziale il *monitoraggio clinico del paziente al fine di poter documentare il momento e le cause che richiedano la sostituzione della terapia o la terapia di associazione.*

*L'uso dei farmaci ipolipemizzanti deve essere continuativo* e non occasionale così come il controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

I dati sull'utilizzo delle statine nella pratica quotidiana indicano due problemi principali: 1) inadeguata aderenza/continuità terapeutica; 2) inadeguata scelta della molecola e del dosaggio.

Il fenomeno dell'aderenza/continuità è stato largamente indagato ed è solo parzialmente sotto il diretto controllo del medico. La prescrizione del farmaco è invece direttamente dipendente dal medico; le motivazioni di una scelta apparentemente inadeguata non sono completamente chiarite. È sembrato quindi utile riportare le osservazioni emerse da una recente indagine condotta (dal 4 novembre al 12 dicembre 2011) su 400 medici di medicina generale (MMG) da GfK-Eurisko che, pur con le cautele imposte dal metodo e dalle dimensioni del campione, ci consentono di comprendere meglio un fenomeno di grande rilevanza per la salute dei nostri pazienti. La situazione del medico "medio" è riportata nella Figura 1.

Nei pazienti a rischio mediamente moderato 55 (70,5%) sono arrivati al target, in quelli a rischio alto 26 (68,4%) sono a target e

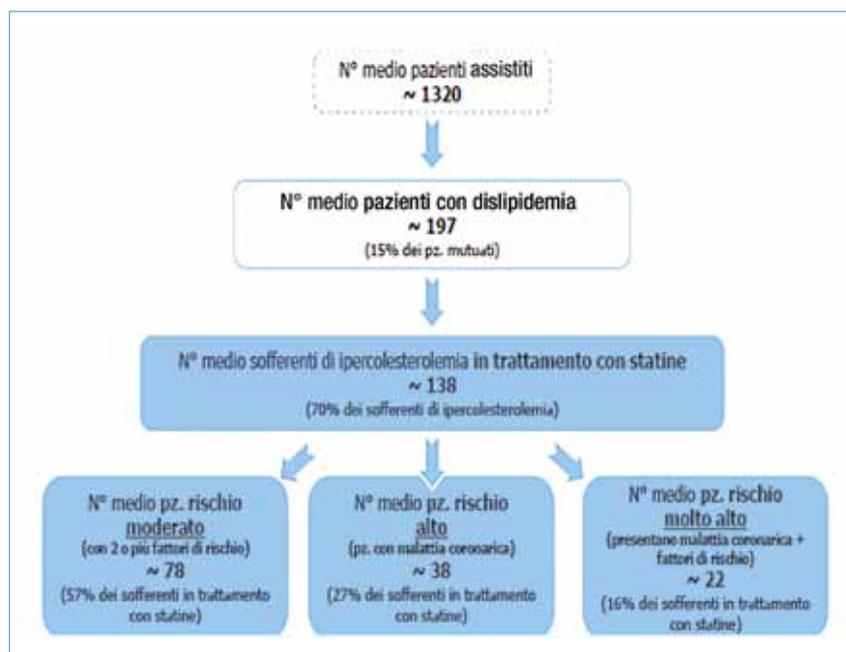
16 (72,7%) lo sono tra i soggetti a rischio molto alto; si tratta di risultati soddisfacenti, anche se sicuramente migliorabili. Sorprendentemente, dopo il raggiungimento del target, si è osservato frequentemente un cambio di statina o una riduzione di dosaggio non legato alla scarsa tollerabilità del farmaco. Una volta raggiunto il target il 22% dei pazienti trattati a rischio moderato viene sottoposto a un cambio di terapia e il 65% invece subisce una riduzione del dosaggio del farmaco. Soltanto il 13% della popolazione osservata mantiene la terapia iniziale. Per quanto riguarda l'alto rischio, il 67% mantiene nel tempo lo stesso farmaco che invece viene sostituito nell'11% e ridotto di dosaggio nel 22%. I soggetti con altissimo rischio mantengono la medesima terapia nel 75%, viene ridotta nel 17% e cambiata nell'8%. Si ricorda ancora che il cambio della terapia e la sua riduzione non venivano effettuati per motivi di tollerabilità. Questo fenomeno è stato indagato in un campione di 455 pazienti con cambio farmaco/riduzione dosaggio. Sono emerse le seguenti motivazioni:

- scarsa sensibilità rispetto ai livelli target di colesterolo: il medico considera "accettabili" anche livelli di colesterolo superiori al target e, quindi, raggiunti

li livelli inferiori al target considera poi accettabile un rialzo, senza valutare l'aumento di rischio cardiovascolare che questo comporta;

- scarsa consapevolezza della necessità di continuare a mantenere i livelli di colesterolo target una volta raggiunti; se questo concetto è ormai chiaro per i target pressori non lo è per quanto riguarda il colesterolo-LDL. In particolare non viene evidentemente percepito l'aumento del rischio cardiovascolare legato al rialzo del colesterolo-LDL;
- errata convinzione che continuando la terapia con molecole meno efficaci o con la stessa molecola a dosaggi più bassi si possa mantenere a target il paziente. Il 37% dei medici intervistati infatti ritiene che nei pazienti a rischio molto alto non sia necessario proseguire con una statina potente, visto che si è raggiunto il target e il 40% dichiara di diminuire il dosaggio perché non è necessario proseguire con un dosaggio elevato;
- necessità di risparmio che porta il MMG a preferire molecole più economiche una volta raggiunto il controllo del paziente a discapito di un controllo ottimale. Questo atteggiamento non

**FIGURA 1.**  
Indagine GfK-Eurisko: MMG medio e gestione dei pazienti con dislipidemia.



ha ovviamente alcuna giustificazione, dato che proprio le Autorità Regolatorie affermano la necessità utilizzare statine in base a criteri di efficacia e non di costo (ovviamente sempre a parità di efficacia/tollerabilità)

È evidente come nessuna delle motivazioni sopra riportate può essere considerata razionale e sostenuta da evidenza scientifica. È altrettanto evidente che rinunciare al mantenimento del target ha importanti e dirette ripercussioni sulla salute dei pazienti, soprattutto quelli a rischio alto e molto alto. Gli usuali strumenti di formazione (corsi, informatori scientifici del

farmaco, articoli divulgativi, ecc.), abbondantemente utilizzati negli ultimi anni, non sono stati in grado di incidere su questi problemi. Sarà quindi necessario ripensare individualmente e collettivamente le modalità di revisione e miglioramento della pratica clinica quotidiana. Analogamente sarà necessaria una riflessione da parte delle Regioni/ASL in merito ai contenuti dei messaggi formativi/informativi e alle modalità di comunicazione degli stessi: l'atteggiamento nei confronti della prescrizione di statine, infatti, non è stata sempre pacata e chiaramente in linea con le disposizioni AIFA. Per ultimo ci sembra corretto

ricordare anche la responsabilità dell'industria che, tramite la rete degli informatori, ha rappresentato e rappresenta tutt'ora (sia pur in misura minore) un'importante fonte di aggiornamento per i MMG.

### **Bibliografia**

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. *Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis*. Br Med J 2003;326:1423.

Bollettino informazione sui farmaci n. 4-5/2001.

*L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto nazionale gennaio-settembre 2007.*