

## Pazienti a rischio cardiovascolare elevato con ipercolesterolemia: la scelta del farmaco

Un recente editoriale comparso sul *British Medical Journal* richiamava la necessità, da parte dei prescrittori di farmaci, di mantenere l'obiettivo di tener conto delle migliori evidenze disponibili riguardo alle stesse terapie.

La medicina basata sulle evidenze è infatti stata da tempo definita come "l'uso coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze nel prendere decisioni sulla cura dei singoli pazienti". Questa stessa definizione sottende che, se da una parte ciascun medico non può fare a meno di conoscere *evidence based* sui farmaci e le più accreditate linee guida in campo terapeutico, dall'altro il loro trasferimento al processo decisionale riguardante il singolo paziente, comporta un percorso non scevro di difficoltà. È infatti complesso trovare informazioni affidabili nel rafforzare le decisioni prescrittive quotidiane e al contempo confrontarle all'interno del *case mix* tipico della Medicina Generale. Tanto è vero che, sullo stesso numero del *British Medical Journal*, un'analisi delle diverse linee guida sull'adattamento dei dosaggi dei farmaci in caso di insufficienza renale cronica, ha portato a differenze che gli stessi autori definiscono "considerevoli".

Prescrivere farmaci è e sarà sempre un atto troppo complesso per essere circoscritto all'interno di percorsi e risposte tutti basati sulla *Evidence-based Medicine* (EBM) e comunque rimarranno sempre delle "zone grigie".

Nell'esperienza italiana, uno strumento originariamente previsto come elemento di governo della spesa farmaceutica, le famose "Note AIFA", sono "progressivamente diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza di impiego dei farmaci, orientando, in alcuni casi, la scelta a favore di molecole più efficaci e sperimentate" (dal sito AIFA).

Quindi le linee guida partono dal problema clinico e terapeutico e presentano, di volta in volta, le possibili soluzioni. Le Note, invece, partono dal farmaco, indicando per quali patologie e in quali condizioni il suo utilizzo è riconosciuto rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Per il singolo medico prescrittore il problema è proprio questo. Per il clinico di fronte a un paziente, alla sua anamnesi familiare, alla sua storia clinica, alle informazioni ricavate dalla diagnostica di laboratorio e strumentale, la valutazione del rischio cardiovascolare (CV), del rischio come sommatoria di più elementi protratti negli anni di vita, qual è il ragionamento che porta alla prescrizione di un dato farmaco, nel nostro caso una statina? Come medici pratici dobbiamo convincere quel paziente che quel trattamento farmacologico, assunto in maniera prolungata e continuativa, possa ridurre, assieme allo stile di vita, in modo significativo la probabilità che un evento CV grave possa sconvolgere la vita o farlo morire.

"Convincere" significa comunicare in modo efficace e verificare, sul momento, che ci sia stata comprensione e, nel tempo, che l'assunzione dei farmaci avvenga così come prescritto. Sappiamo infatti come, nel caso delle statine, una delle criticità maggiori (la maggiore, secondo alcuni) viene data proprio dalla mancata assunzione in modo regolare e continuativo del farmaco. Il miglioramento della "compliance" del paziente dovrebbe essere considerato come uno degli indicatori della qualità dell'assistenza. Ad esempio, i *Centers for Medicare and Medicaid Services* affermano che, perché un Piano Sanitario ottenga il massimo della valutazione, almeno il 75% dei pazienti deve assumere almeno l'80% dei farmaci prescritti relativamente a tre classi farmaceutiche: ipoglicemizzanti, antipertensivi e statine. I dati nazionali e regionali sulla continuità delle cure, a proposito di terapie con statine, offrono cifre largamente inferiori a queste (come rilevabile dalla Tabella I contenuta nel VII Rapporto Health Search) e ciò non può che rappresentare un ulteriore motivo di riflessione per il medico pratico. E forse non solo per lui, visto che ci troviamo in un campo "governato" ormai da anni appunto dalla Nota 13 e dal suo continuo *calembour* di aggiornamenti e modifiche.

Le numerose evidenze in merito al beneficio dell'uso delle statine particolarmente nei pazienti ad alto rischio CV fanno ragionevolmente ritenere che l'estensione dell'uso

TABELLA I.

Codice	Descrizione	Note metodologiche
LLD1	Prevalenza d'uso (%) di statine di 1° livello in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento	Numero di pazienti in trattamento con statine di 1° livello (Numeratore), sul totale dei soggetti con: (1) ipercolesterolemia poligenica a rischio CV moderato, alto, molto alto; (2) ipercolesterolemia familiare; (3) insufficienza renale cronica; (4) altre forme di iperlipoproteinemia (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) (Denominatori)
LLD2	Prevalenza d'uso (%) di statine di 2° livello in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento	Numero di pazienti in trattamento con statine di 2° livello (Numeratore), sul totale dei soggetti con: (1) ipercolesterolemia poligenica a rischio CV moderato, alto, molto alto; (2) ipercolesterolemia familiare; (3) insufficienza renale cronica; (4) altre forme di iperlipoproteinemia (disbetalipoproteinemie, iperchilomicronemie, ipertrigliceridemie, iperlipemie da farmaci) (Denominatore)
LLD3	Percentuale di pazienti aderenti alla terapia antiper-tensiva con ipolipemizzanti in soggetti con specifiche indicazioni al trattamento	N. di pazienti aderenti (unità posologica/utilizzatore > 290/anno) al trattamento con farmaci ipolipemizzanti (Numeratore), sul totale dei soggetti trattati con ipolipemizzanti e affetti da: (1) ipercolesterolemia poligenica a rischio CV moderato, alto, molto alto; (2) ipercolesterolemia familiare; (3) insufficienza renale cronica; (4) altre forme di iperlipoproteinemia di popolazione (Denominatore)

delle statine a tutti i pazienti meritevoli di trattamento porterà a un aumento della spesa farmaceutica. È altrettanto ragionevole ritenere che tale aumento di costi potrà essere ampiamente coperto dalla riduzione degli eventi CV, dalle ospedalizzazioni e dai reingressi in ospedale.

Il taglio molto pratico che abbiamo scelto di dare al nostro lavoro va nel senso di offrire modelli di ragionamento e di discussione critica che, pur in ossequio ai dettami della Nota 13, partendo da casi di studio, aiutino il medico nelle scelte di cura nella complessità quotidiana ...

#### Caso clinico 1

Il signor Pino di anni 65, iperteso e dislipidemico, ex fumatore, è stato sottoposto a intervento di rivascularizzazione coronarica nel 2010. Da allora è in terapia con ASA 100 mg al dì, ramipril 10 mg al dì, bisoprololo 2,5 mg al dì, rosuvastatina 20 mg al dì, pantoprazolo 20 mg al dì. Gli esami di laboratorio, eseguiti in data 2 giugno 2013, evidenziano un ottimo controllo dei fattori di rischio CV: glicemia 102 mg/dl, creatininemia 0,87 mg/dl, colesterolemia totale 170 mg/dl, trigliceridemia 162 mg/dl, colesterolo-HDL 68 mg/dl, colesterolo-LDL 70 mg/dl, CPK 123 UI/L, GOT 12, GPT 11.

Un mese fa il medico curante del signor Pino viene contattato dal responsabile dell'ufficio farmaceutico della Azienda USL, che gli chiede conto della prescrizione di rosuvastatina a questo paziente, non in conformità con le indicazioni dell'ultima revisione della Nota 13.

*Può essere in primo luogo utile ricordare che la Nota 13 non ha valore retroattivo e non influisce quindi sulle decisioni terapeutiche già prese; in assenza di nuove raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche, la prescrizione di rosuvastatina non ha motivi per essere modificata. A sostegno di questa decisione vi sono anche considerazioni etiche: sostituire un farmaco efficace e ben tollerato con un altro può esporre il paziente al rischio di reazioni indesiderate, evento raro passando da una statina all'altra, ma comunque possibile e non giustificabile.*

#### Caso clinico 2

Mario ha 55 anni, svolge la professione di operatore ecologico, è un forte fumatore. Abituamente evita di recarsi dal medico, dice di sentirsi bene. Effettua in farmacia, per curiosità, un dosaggio glicemico di mattina (prima aveva assunto solo un caffè senza zuc-

chero). La glicemia era 187 mg/dl. Si reca dal medico, che non lo vedeva da molto tempo. All'anamnesi non emergono dati rilevanti, viene visitato: peso 63 kg, altezza cm 167, BMI 22,8; PA 140/85, azione cardiaca ritmica, nulla di patologico all'esame obiettivo. Viene prescritto un ECG (normale), un FO (angiosclerosi, decorso tortuoso delle arterie), ed esami di laboratorio che evidenziano: glicemia 202 mg/dl, creatininemia 0,61 mg/dl, emoglobina glicata 9,9%, colesterolemia totale 247 mg/dl, trigliceridemia 194 mg/dl, HDL 60 mg/dl, LDL 148 mg/dl, uricemia 7,3. Un emocromo evidenzia modesta poliglobulia (Ht 47%). Occorre impostare un trattamento.

*La presenza di diabete mellito + un altro fattore di rischio CV (fumo) pone Mario nella categoria di pazienti a rischio molto alto, per i quali viene raccomandato un colesterolo-LDL < 70 mg/dl. Oltre alla valutazione ed eventuale modifica dell'alimentazione e dell'attività fisica, il primo intervento è la sospensione del fumo. In ogni caso è necessario iniziare il trattamento con una statina. La Nota 13 esclude dalla prima scelta la rosuvastatina, consentita solo in caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico o d'intolleranza alle altre statine. Questo caso pone ben in evidenza la necessità di agire globalmente sul profi-*

lo di rischio del paziente: il fatto di riuscire a eliminare o meno il fumo comporta non solo un vantaggio in termini di salute, ma consente anche un trattamento meno "aggressivo" dei livelli lipidici. A seconda della capacità di Mario di smettere di fumare, quindi, si dovrà scegliere tra una statina in grado di ridurre almeno del 50% i livelli di colesterolo-LDL e un'altra in grado di ridurli almeno di un terzo.

### Caso clinico 3

Elena, di 68 anni, diabetica in trattamento con metformina 850 mg x 2, e ipertesa in trattamento con enalapril 20 mg e idroclorotiazide 12,5 mg, viene ricoverata in urgenza per un infarto del miocardio. Viene sottoposta ad angioplastica coronarica e dimessa con l'aggiunta alla terapia già in corso di ASA 100 mg al dì, simvastatina 20 mg al dì, atenololo 25 mg al dì, lansoprazolo 15 mg al dì. Dopo un mese le condizioni cliniche sono buone e gli esami evidenziano glicemia 123 mg/dl, emoglobina glicata 6,4%, creatininemia 1,02 mg/dl, colesterolemia totale 204, trigliceridemia 160 mg/dl, HDL 54 mg/dl, LDL 118 mg/dl, CPK 201 U/L, transaminasi nella norma. La PA è 130/78 mmHg. Il medico curante cerca di rinforzare le misure non farmacologiche e aumenta il dosaggio giornaliero di simvastatina a 40 mg/dl.

Dopo circa 3 mesi la paziente arriva in ambulatorio lamentando dolori muscolari diffusi. Il medico ne approfitta per effettuare una rivalutazione clinica. Le condizioni generali sono buone, la PA è 128/78 mmHg, il controllo glicemico e l'emoglobina glicata sono pressoché invariate, in più si osserva ipercolesterolemia totale 192, trigliceridemia 168 mg/dl, HDL 56 mg/dl, LDL 78 mg/dl, CPK 242 U/L, transaminasi nella norma. Di fronte alle mialgie e al lieve incremento di CPK, il medico deve valutare se modificare la terapia con statine.

Le statine possono causare effetti indesiderati a carico della muscolatura. In ordine crescente per gravità e decrescente per incidenza troviamo mialgie senza aumento delle CPK, aumento delle CPK senza mialgie, mialgie con aumento delle CPK, rhabdomiolisi. Il dolore muscolare in assenza di rialzo di CPK è stato riportato fino al 10% dei soggetti trattati con statina, anche se in

un ampio studio solo il 2% dei pazienti ha presentato mialgia attribuibile sicuramente al farmaco. Può essere utile ricordare che anche il solo esercizio fisico può causare rialzo di CPK (con o senza mialgia) e che questo fenomeno può essere addizionale rispetto all'effetto delle statine. Può essere utile ricordare che in alcuni casi la sospensione della statina non produce la scomparsa dei sintomi e/o la normalizzazione della CKP, facendo ipotizzare la presenza di miopatia necrotizzante autoimmune. Sono state proposte varie strategie nei pazienti con intolleranza alle statine, ma è difficile raggiungere un consenso basato sulle evidenze a causa dell'assenza di studi controllati. Il primo passo è sempre verificare la possibilità di cause alternative al farmaco che giustifichino sintomi e danno muscolare. Prima di rinunciare definitivamente a un farmaco importantissimo per la protezione CV si può provare a ridurre la dose o, meglio, a cambiare tipo di statina. Anche se la maggior parte di casi risultano intolleranti a due o più statine, uno studio ha mostrato come alla fine la metà dei pazienti intolleranti ha "trovato" una molecola utilizzabile. In questo caso, quindi, di fronte a un elevato rischio CV che richiede un ottimo controllo del colesterolo-LDL, la presenza di intolleranza a simvastatina 40 mg (in assenza di sintomatologia intollerabile e/o di rhabdomiolisi) deve favorire la scelta di una seconda molecola, mentre la riduzione del dosaggio non è praticabile, dato che 20 mg di simvastatina non si erano mostrate sufficienti a raggiungere l'obiettivo raccomandato. La scelta di rosuvastatina a un dosaggio che garantisce adeguata efficacia è una scelta ragionevole.

### Caso clinico 4

Francesco ha 40 anni, sta bene e normalmente non fa controlli clinici. Non fuma, è normopeso e svolge una blanda attività fisica. L'istituto di credito presso cui lavora ha offerto ai dipendenti pacchetti di accertamenti clinici tra cui un profilo biochimico che evidenzia ipercolesterolemia totale 259 mg/dl, trigliceridemia 282 mg/dl, HDL 35 mg/dl, LDL 168 mg/dl; altri esami, tra cui glicemia e funzionalità renale, sono nella norma.

Si reca dal medico di famiglia che lo visita e rileva una PA di 130/80 mmHg, esame obiettivo nella norma. Il medico indaga sulle abitudini alimentari e prescrive una alimentazione ipolipidica, proponendo di rivalutare l'assetto lipidico dopo 3 mesi. Trascorso questo tempo le analisi vengono ripetute e danno il seguente esito: colesterolemia totale 298 mg/dl, trigliceridemia 210 mg/dl, HDL 37 mg/dl, LDL 219 mg/dl. A questo punto il medico chiede a Francesco se nella sua famiglia ci sono altri membri con alterazioni dell'assetto lipidico ed emerge che un fratello di 10 anni maggiore e che vive in Canada presenta elevati valori di colesterolo e trigliceridi, così come il padre, di 78 anni, che è stato sottoposto tre anni prima ad angioplastica coronarica con stenting di IVA per una sindrome coronarica acuta.

Il riscontro di elevati livelli lipidici in un soggetto giovane (40 anni), con alimentazione, peso e stile di vita sostanzialmente adeguati deve sempre far porre l'ipotesi di dislipidemia familiare. In questo caso colesterolo totale e trigliceridi elevati e colesterolo-HDL ridotto indicano la possibilità d'iperlipemia familiare combinata, la più diffusa dislipidemia familiare (1/100 circa), caratterizzata da elevato rischio di eventi CV. Caratteristica di questa forma è l'oscillazione del tempo dei valori di colesterolo totale e trigliceridi, oltre che dalla presenza di altri membri della famiglia, il cui riconoscimento, però, non è sempre agevole dato che il fenotipo può variare notevolmente. Si tratta infatti di una forma familiare complessa, il cui fenotipo è determinato da un'altrettanto complessa interazione tra i geni e l'ambiente, per cui la diagnosi può sfuggire. Le linee guida europee EAS-ESC 2011 suggeriscono di porre una diagnosi probabilistica di ipercolesterolemia familiare combinata in presenza di APO B >120 mg/dl e trigliceridi > 133 mg/dl + storia familiare di eventi CV precoci. La Nota 13 indica i seguenti elementi per una diagnosi probabilistica in presenza di colesterolo-LDL > 160 mg/dl e/o trigliceridi > 200 mg/dl, più presenza in familiari di 1° e 2° grado di casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli, spesso con variabilità fenotipica nel tempo). In assenza di documentazione familiare di dislipidemia la

## TABELLA II.

Quali esami nel follow-up (da linee guida EAS-ESC).

Controllo dei lipidi
<p><b>Quando monitorare i lipidi?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prima di iniziare una terapia farmacologica ipolipemizzante, occorre confermare i valori patologici dei lipidi almeno con due esami consecutivi, con un intervallo di 1-12 settimane, eccetto quelle condizioni in cui si richiede un inizio immediato della terapia (e.g. sindrome coronarica acuta)</li> </ul>
<p><b>Con quale frequenza dovrebbero essere controllati i lipidi dopo l'inizio di una terapia farmacologica ipolipemizzante?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>8 (<math>\pm</math>4) settimane dopo l'inizio della terapia</li> <li>8 (<math>\pm</math>4) settimane dopo l'adattamento alla terapia, fino al raggiungimento dei valori desiderati</li> </ul>
<p><b>Con quale frequenza dovrebbero essere monitorati colesterolo o lipidi una volta che il paziente ha raggiunto il valore di colesterolo desiderato/ottimale?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Annuale (se non ci sono problemi di aderenza alla terapia o altri ragioni per un controllo più frequente)</li> </ul>
Monitoraggio di enzimi epatici e muscolari
<p><b>Con quale frequenza dovrebbero essere controllati gli enzimi epatici (ALT) in pazienti in terapia farmacologica ipolipemizzante?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prima della terapia</li> <li>8 settimane dopo l'inizio della terapia o dopo aumento del dosaggio</li> <li>Annuale se <math>&lt; 3x</math> ULN</li> </ul>
<p><b>Cosa fare se gli enzimi epatici aumentano durante una terapia ipolipemizzante?</b></p> <p>Se <math>&lt; 3x</math> ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Continuare la terapia</li> <li>Ricontrollare il livello degli enzimi in 4-6 settimane</li> </ul> <p>Se il valore è <math>\geq 3x</math> ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere la statina o ridurre la dose; ricontrollare gli enzimi dopo 4-6 settimane</li> <li>Riprendere la terapia con cautela dopo che la ALT è tornato ai livelli normali</li> </ul>
<p><b>Con quale frequenza deve essere controllato il CK in pazienti in terapia farmacologica ipolipemizzante?</b></p> <p><i>Prima della terapia</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prima dell'inizio della terapia</li> <li>Se il livello basale di CK è <math>&gt; 5x</math> ULN, non iniziare la terapia; ricontrollare</li> </ul> <p><i>Monitoraggio</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Non è necessario il monitoraggio di routine di CK</li> <li>Controllare se il paziente sviluppa mialgia</li> </ul> <p>Prestare particolare attenzione a miopatie e aumentato CK in pazienti a rischio: anziani, terapie farmacologiche che interferiscono, politerapie, malattie epatiche o renali</p>
<p><b>Che fare se i livelli di CK aumentano in pazienti in terapia farmacologica ipolipemizzante?</b></p> <p>Se <math>&gt; 5x</math> ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Interrompere la terapia, controllare la funzione renale e monitorare CK ogni 2 settimane</li> <li>Considerare la possibilità di un aumento transiente per altri motivi (e.g. sforzo muscolare)</li> <li>Considerare cause secondarie di miopatia se CK rimane elevata</li> </ul> <p>Se <math>\leq 5x</math> ULN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>In assenza di sintomi muscolari, continuare la statina (avvertire il paziente di riferire eventuali sintomi, considerare ulteriori controlli di CK)</li> <li>In presenza di sintomi muscolari, monitorare i sintomi e controllare CK regolarmente</li> </ul>

diagnosi è fortemente sospetta se vi sono casi di patologia aterosclerotica precoce. La presenza di sola ipercolesterolemia o sola ipertrigliceridemia esclude la diagnosi. Come si vede non esiste un unico criterio diagnostico "assoluto" e la diagnosi è quindi clinica. Nel caso di Francesco può essere opportuno ricontrollare colesterolo totale, HDL, trigliceridi e determinare anche APO B dopodiché, confermata la diagnosi è opportuna la terapia con statina. Come prima scelta la Nota 13 indica una statina (tranne rosuvastatina, indicata come seconda scelta, insieme alla combinazione statina + ezetimibe e con gli omega 3 PUFA) e l'obiettivo terapeutico di colesterolo-LDL  $< 100$  mg/dl o, comunque,  $< 50\%$  del basale. Anche in questo caso la Nota 13 non è esente da dubbi interpretativi, perché in presenza di elevati livelli di trigliceridi e basso colesterolo-HDL il testo esplicativo suggerisce i fibrati come farmaci da affiancare alle statine. Per quanto riguarda la scelta di quest'ultima, se si confermassero livelli di colesterolo-LDL di circa 200 mg/dl, molecola e dosaggio dovrebbero consentire una riduzione teorica  $> 50\%$ .

### Bibliografia di riferimento

- Arca M, Pigna G, Favocchia C. *Management of statin-intolerant patient*. Panminerva Med 2012;54:105-18.
- Harris LJ, Thapa R, Brown M, et al. *Clinical and laboratory phenotype of patients experiencing statin intolerance attributable to myalgia*. J Clin Lipidol 2011;5:299-307.
- Naci H, Brugts J, Ades T. *Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials*. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6:390-9.
- Opie LH. *Exercise-induced myalgia may limit the cardiovascular benefits of statins*. Cardiovasc Drugs Ther 2013 Aug 10 [Epub ahead of print].
- Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, et al. *Effect of statins on skeletal muscle function*. Circulation 2013;127:96-103.
- Sathasivam S. *Statin induced myotoxicity*. Eur J Intern Med 2012;23:317-24.