

Damiano Parretti

Responsabile Nazionale Area Cardiovascolare SIMG

La gestione del paziente ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia

Alto Rischio CV

Nell'affrontare il tema della gestione del paziente a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato in medicina generale occorre fare alcune considerazioni preliminari. Deve essere innanzitutto ben inquadrato il contesto clinico e assistenziale nel quale si trova il paziente. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di soggetti in politerapia con comorbidità. I principali problemi che si pongono sono rappresentati dalla necessità di monitoraggio clinico trasversale a tutte le patologie presenti, di scelta e di gestione dei trattamenti farmacologici, con particolare riguardo alla loro efficacia ma anche alle reazioni avverse, alle interferenze tra farmaci e all'aderenza terapeutica. Devono essere identificati gli obiettivi da raggiungere in considerazione delle molteplici variabili cliniche, anagrafiche, culturali, motivazionali che ogni soggetto presenta. A fronte di questa complessità gestionale e di una forte variabilità interindividuale legata alle condizioni sopra riportate, dobbiamo valutare di volta in volta, in base a quale paziente abbiamo di fronte, se tendere a target ideali o solo a target "raggiungibili" nella vita reale. Come muoverci quindi nella scelta dei farmaci e nella gestione complessa delle strategie terapeutiche (politerapie, dosaggi, interferenze, counselling motivazionali)? La risposta è a nostro parere (SIMG) nel trovare un giusto equilibrio tra linee guida/EBM, norme regolatorie riconducibili alle note AIFA, e buona pratica clinica, cioè *medicina orientata sul paziente*.

Acquisite queste considerazioni e tornando ai pazienti a rischio cardiovascolare elevato e, soprattutto, a rischio molto elevato, dobbiamo valutare se e come i dati derivati da importanti trial clinici possano essere considerati riproducibili nella gestione clinica quotidiana, e nello specifico, se e come un importante studio come IMPROVE-IT possa essere un riferimento per le decisioni terapeutiche, e se si possano ottenere risultati simili per end point su pazienti trattati a casa, nella vita reale. Non possiamo che ripartire dal confronto tra le popolazioni dei trials e la popolazione di pazienti che incontriamo tutti i giorni nella pratica professionale quotidiana. Gli studi clinici esprimono dati valutati su un numero limitato di pazienti (anche se ci riferiamo a migliaia di pazienti arruolati, parliamo necessariamente di un numero limitato), seguiti per un tempo altrettanto limitato; i pazienti sono selezionati con criteri di inclusione ed esclusione, e la compliance dei pazienti (selezionati) e dei medici (ricercatori) è di alto livello. Nella pratica professionale quotidiana abbiamo un numero illimitato di pazienti, non selezionati, che sono sottoposti a trattamenti longitudinali senza limiti temporali, portatori di patologie multiple e spesso in politerapia, con compliance variabile. Parliamo quindi, come del resto noto, di mondi e realtà molto diversi, con modelli e risultati difficilmente sovrapponibili. Come medici di medicina generale, da una parte abbiamo dati che evidenziano

come livelli di LDL-colesterolo molto bassi si correlino a significative riduzioni di eventi CV, dall'altra abbiamo la consapevolezza della grande difficoltà di far raggiungere questi livelli di LDL-colesterolo alla maggior parte dei nostri pazienti, per i molteplici motivi descritti sopra. Quanti target dobbiamo perseguire in un paziente complesso, reale, a elevato rischio cardiovascolare? Ci dobbiamo occupare dei target di LDL-colesterolo, dei target di pressione arteriosa e di emoglobina glicata nei diabetici. C'è un target più importante degli altri? Ricercare il raggiungimento dei target è comunque solo una parte della gestione del nostro paziente a rischio cardiovascolare elevato: la verifica sugli stili di vita è importantissima, e per tornare alla terapia farmacologica è fondamentale monitorare la terapia antiaggregante e/o anticoagulante, la terapia inotropica, antiaritmica, diuretica. Guardando allora il paziente dall'ottica della gestione della complessità, la cura di un aspetto o il raggiungimento di un target è solo la parte di un insieme, è la componente di un percorso ma non è il centro del percorso. Quale può essere allora il senso e l'utilità di IMPROVE-IT, e di altri trial, nel setting della medicina generale? La risposta è di tipo gestionale prima ancora che scientifica. Un'utilità è mostrata dalla conferma del dato già assunto che, se nell'ambito della gestione globale di un paziente a rischio cardiovascolare molto elevato (per esempio un paziente con recente evento

di sindrome coronarica acuta), riusciamo a ridurre in modo considerevole il valore di LDL-colesterolo, determineremo un beneficio aggiuntivo nell'obiettivo primario di ridurre l'incidenza di nuovi eventi cardiovascolari fatali e non fatali. Nello specifico dello studio IMPROVE-IT, l'associazione simvastatina con ezetimibe si è dimostrata di grande efficacia nel ridurre i valori di LDL-colesterolo, efficacia chiaramente maggiore rispetto a quella della sola simvastatina. Tra i due bracci si è registrata poi una conseguente riduzione di eventi cardiovascolari, a vantaggio dei pazienti trattati con l'associazione dei due farmaci: tralasciando di richiamare e commentare complesse valutazioni di significatività statistica, riporto solo il dato nei riguardi dell'endpoint primario (mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non-fatale, ricovero per angina instabile, rivascola-

rizzazione coronarica e ictus non-fatale) a 7 anni espresso da hazard ratio 0,936; intervallo di confidenza 95% 0,89-0,99; $p = 0,016$; per estrema semplicità, nel gruppo trattato con simvastatina + ezetimibe si è registrata una riduzione di eventi riferiti all'endpoint primario di circa il 6% rispetto al gruppo trattato con simvastatina. Possiamo poi estrapolare da questi dati altre considerazioni che vanno al di là del setting dello studio IMPROVE-IT e che si possono traslare ai soggetti che devono essere trattati per un'ipercolesterolemia:

- nel caso di un paziente in trattamento con statine, che non abbia raggiunto il target che ci siamo prefissati, consideriamo che se raddoppiamo il dosaggio della statina in uso possiamo ottenere un ulteriore decremento del LDL-colesterolo di circa il 6%, mentre se associamo alla statina già in terapia

mantenuta allo stesso dosaggio giornaliero, 10 mg al dì di ezetimibe, possiamo ottenere un decremento percentualmente maggiore (almeno il 15%), con migliore possibilità di raggiungere o avvicinarsi al target;

- nel caso di un paziente che presenti effetti secondari severi o tossicità da statine, la prescrizione di 10 mg al dì di ezetimibe può rappresentare un'alternativa di trattamento, certamente meno efficace rispetto a tutte le statine, ma priva degli effetti secondari propri di queste ultime; in queste circostanze sarà più difficile restare nel target o vicini al target, ma di volta in volta andranno valutati il rapporto rischio-beneficio, la qualità di vita del paziente e le sue aspettative, la sua complessità clinica e gestionale, l'aderenza attesa e il beneficio ottenibile.