

Ottimizzazione e gestione della politerapia

Salvatore Pirelli, Bianca M. Fadin, Enrico Passamonti

Divisione di Cardiologia, Azienda "Istituti Ospitalieri", Cremona

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 91S-96S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Salvatore Pirelli

Divisione di Cardiologia

Azienda

"Istituti Ospitalieri"

Viale Concordia, 1

26100 Cremona

Premessa

Il razionale per un approccio "attivo" alla prevenzione delle malattie cardiovascolari che consenta una riduzione dell'incidenza del primo evento clinico o di eventi clinici ricorrenti dopo episodio coronarico acuto, ictus ischemico o arteriopatia periferica è basato su una serie di evidenze consolidate¹.

Le malattie cardiovascolari rimangono, in Europa, la prima causa di morte (il 49% di tutte le morti e il 30% di quelle prima dei 65 anni) e di disabilità nonostante i progressi della terapia farmacologica e l'attenzione crescente verso un approccio sempre più aggressivo delle fasi acute della malattia coronarica.

La patologia di base è l'aterosclerosi che si sviluppa in modo insidioso nel corso degli anni e le sue manifestazioni più gravi, infarto miocardico, ictus, morte, si verificano spesso in modo improvviso e pertanto molti interventi terapeutici possono essere inattuabili o solo "palliativi".

La comparsa di malattia cardiovascolare è fortemente correlata allo stile di vita e le modificazioni dei fattori di rischio sono in grado di ridurre in modo assai significativo la mortalità e la morbilità.

Gli interventi di prevenzione sono tanto più efficaci quanto più sono diretti a soggetti a più alto rischio e pertanto la più alta priorità è per i pazienti con malattia coronarica, arteriopatia periferica e malattia cerebrovascolare nota. Un'attenzione particolare meritano i soggetti con diabete mellito per i quali è stato documentato un rischio di infarto miocardico assai simile a quello di soggetti senza diabete con infarto pregresso². Anche se questo dato non è stato confermato da uno studio più recente che ha analizzato un numero maggiore di pazienti diabetici arruolati nel MRFIT (Multiple Risk

Factor Intervention Trial)³, rimane il fatto che l'impatto dei fattori di rischio tradizionali incrementa in modo drammatico il rischio assoluto di questi pazienti e pertanto è opportuno considerare questi pazienti a rischio elevato e trattarli in modo "aggressivo".

I soggetti ad alto rischio richiedono dunque interventi mirati ad un cambiamento reale dello stile di vita e una terapia farmacologica che consenta di controllare in modo accurato i fattori di rischio modificabili.

Al momento attuale i farmaci accreditati per una prevenzione secondaria efficace sono gli ACE-inibitori, le statine, i betabloccanti, gli antiaggreganti piastrinici, gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega-3. Il loro impiego si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di eventi vascolari successivi di circa il 25% ciascuno. Secondo Yusuf⁴ essendo il beneficio di ogni intervento largamente indipendente, se questi farmaci fossero impiegati insieme potrebbe essere ragionevole aspettarsi che si possa realizzare una riduzione di eventi di due terzi o tre quarti. Aggiungendo a ciò il beneficio che si può ottenere con una riduzione della pressione arteriosa nei soggetti ipertesi, una diminuzione della pressione arteriosa di 10 mmHg riduce gli eventi vascolari di un quarto, sarebbe ipotizzabile una riduzione del rischio per gli eventi vascolari futuri fino a quattro quinti. Riprendendo questa ipotesi, Wald e Law⁵, in un recente editoriale, hanno sostenuto che l'impiego simultaneo di farmaci in grado di ridurre adeguatamente colesterolemia, ipertensione arteriosa, omocisteina serica e aggregabilità piastrinica, "polypill strategy", potrebbe prevenire più dell'80% degli eventi cerebrovascolari con una bassa incidenza di effetti collaterali rilevanti e perfino indipendentemente dai livelli basali pretrattamento. Gli autori che definiscono "radicale" questa loro proposta, si dicono

convinti che se fosse disponibile nel trattamento del cancro una simile opportunità, sarebbe rapidamente messa in opera, anche se è noto che la mortalità per le neoplasie è certamente inferiore a quella che si registra per le malattie cerebrovascolari. Questa ipotesi di lavoro ci porta comunque a riconsiderare la modalità di gestione dei nostri pazienti: eravamo abituati a misurare un singolo parametro ed iniziare un trattamento, ora è necessario stratificare il rischio globale e modulare l'intervento terapeutico tenendo conto che i fattori di rischio agiscono sinergicamente causando un incremento geometrico del rischio e pertanto vanno trattati con energia e convinzione.

ACE-inibitori

La prima fase degli studi condotti con gli ACE-inibitori era concentrata sul trattamento dell'insufficienza cardiaca grave; poi una serie di altri trial ha studiato questi farmaci in pazienti sempre meno compromessi e sempre più vicini ad un evento ischemico acuto, ora sono impiegati in ambito di prevenzione che interessa un ben più largo numero di pazienti.

La successione di questi studi ha permesso anche di approfondire il meccanismo d'azione degli ACE-inibitori: inizialmente visti come vasodilatatori erano impiegati nell'ipertensione arteriosa e nell'insufficienza cardiaca; poi considerati come agenti antineurormonali e antirimodellamento sono stati utilizzati anche nella fase acuta dell'infarto; al momento attuale sono percepiti come farmaci antiaterosclerotici e quindi impiegati nella nefroprotezione, nella prevenzione degli eventi cerebrovascolari e anche della fibrillazione atriale e del diabete mellito.

Il beneficio clinico del loro impiego si è sempre mantenuto, anche se ovviamente è risultato di dimensioni minori in relazione alla riduzione degli eventi occorsi nelle popolazioni trattate: ciò ha peraltro implicazioni rilevanti dal momento che, impiegando questi farmaci in un gran numero di pazienti sia pure a rischio più basso, il numero di soggetti che beneficerà di questo trattamento diventa infinitamente più grande.

In ambito di prevenzione sono certamente di grande impatto i risultati di due studi: l'HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁶ e l'EUROPA (European Trial on Reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease)⁷ che consentono di allargare l'impiego di questi farmaci all'universo di pazienti che afferiscono quotidianamente alle nostre strutture cardiologiche al di là di quelli con disfunzione ventricolare sinistra per i quali l'utilizzazione degli ACE-inibitori era già stata definita. Lo studio HOPE ha arruolato una popolazione di soggetti ad alto rischio cardiovascolare: 40% vasculopatia periferica, 40% diabete mellito associato ad almeno un fattore di rischio, 10% con pregresso evento cerebrovascolare.

Lo studio EUROPA ha arruolato pazienti con coronaropatia documentata: pregresso infarto miocardico, esiti di angioplastica coronarica o bypass, angina cronica e stress test positivo per ischemia inducibile. Entrambi gli studi hanno documentato una riduzione altamente significativa degli eventi cardiaci successivi, intorno al 20%, indipendentemente da età, sesso, ipertensione arteriosa o diabete. Di particolare rilevanza il dato relativo alla terapia in corso: nello studio EUROPA il 90% dei pazienti era già in trattamento con aspirina, il 62% con betabloccanti e oltre il 60% con statine. Tutte le analisi per sottogruppo che hanno testato l'ipotesi di una possibile interazione con i trattamenti concomitanti hanno avuto esito negativo a testimoniare che il beneficio ottenuto è aggiuntivo rispetto alle tre principali classi di farmaci utilizzati nella terapia standard.

I risultati ottenuti in questi studi sono stati raggiunti impiegando dosi "alte" di farmaco attivo, 10 mg di ramipril e 8 mg di perindopril, che sono state ben tollerate ed hanno indotto la sospensione del trattamento solo in una minima percentuale di casi. Nella pratica clinica una possibile gestione del dosaggio è di utilizzare questi farmaci alla dose di 5 e 4 mg rispettivamente in una fase iniziale sapendo che l'aggiunta di una seconda compressa permette di raggiungere il massimo dell'efficacia clinica con un'ottima tollerabilità. L'opportunità-necessità di impiegare dosi "adeguate-alte" di questi preparati è confermata dallo studio DIABHYCAR (Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril)⁸, che ha arruolato 4912 pazienti con diabete di tipo 2 e microalbuminuria o proteinuria e impiegato 1.25 mg di ramipril: dosi basse di ramipril non sono risultate in grado di ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari pur riducendo albuminuria e pressione arteriosa.

Statine

La ricerca medica ha accumulato negli ultimi anni dati importanti relativi al controllo della colesterolemia nella prevenzione della malattia aterosclerotica e soprattutto delle sue complicanze coronariche e cerebrovascolari.

Un'analisi di 10 studi osservazionali⁹ che ha incluso oltre 500 000 soggetti e 18 000 eventi ischemici aveva documentato che un incremento del 10% del colesterolo plasmatico correla con un incremento dell'incidenza di malattia coronarica del 27%.

Parallelamente la metanalisi di Law et al.¹⁰, che ha incluso oltre 46 000 soggetti arruolati in studi clinici randomizzati e controllati e 4000 eventi coronarici, ha documentato che una riduzione del 10% dei valori di colesterolo con la dieta, i farmaci o la chirurgia induce una riduzione del 25% degli eventi coronarici dopo 5 anni.

Questi dati sono stati confermati dai numerosi trial clinici che hanno impiegato le statine: la riduzione dei

livelli di colesterolo indotta da questi farmaci risulta in una diminuzione significativa degli eventi successivi: mortalità coronarica, mortalità totale, necessità di rivascolarizzazione coronarica, endoarteriectomia carotidea. Benefici evidenti sono stati ottenuti anche in sottogruppi di pazienti che erano poco rappresentati nei trial precedenti: nei soggetti di età > 75 anni, nelle donne, in quelli con concentrazioni di LDL < 2.5 mmol/l, in soggetti diabetici, e in quelli con malattia cerebrovascolare nota o vasculopatia periferica.

Di particolare interesse che la riduzione degli eventi vascolari è stata osservata in pazienti già trattati con aspirina, betabloccanti e ACE-inibitori¹¹.

Relativamente alla protezione nei confronti degli eventi cerebrovascolari dati recenti provenienti dallo studio HPS (Heart Protection Study), documentano l'efficacia di questi farmaci anche nei confronti dello stroke, ancora una volta indipendentemente dall'età, dal sesso e dai livelli basali di colesterolo. Analizzando 3280 pazienti con malattia cerebrovascolare si è registrata una riduzione del 25% nell'incidenza di stroke ischemico e nessun effetto sugli eventi emorragici¹². L'impiego delle statine dunque è da considerare routinariamente anche nei soggetti ad alto rischio di stroke indipendentemente dalle concentrazioni basali di colesterolo o presenza di coronaropatia.

Dallo stesso studio HPS proviene un'analisi relativa a circa 6000 pazienti¹³ con diabete che ha documentato una riduzione altamente significativa nella frequenza di eventi coronarici maggiori, ictus e necessità di rivascolarizzazione. La riduzione del rischio era del 25% in tutte le categorie di soggetti diabetici: maschi e femmine, differente durata, tipo o controllo del diabete, età maggiore o minore di 65 anni, presenza o assenza di ipertensione arteriosa e livelli di colesterolemia totale o LDL > 5 e 3 mmol/l.

Più complessa è la relazione tra la riduzione della colesterolemia totale ed LDL indotta dal trattamento e la riduzione del rischio. Le analisi *post-hoc* degli studi CARE (Cholesterol and Recurrent Events)¹⁴ e WO-SCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)¹⁵ avevano suggerito che la riduzione dei livelli di colesterolo < 3 mmol/l (115 mg/dl) non determinava nessun beneficio ulteriore, mentre analisi simili dei trial 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹⁶ e LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease)¹⁷ indicavano che non vi era nessun livello di colesterolo LDL al di sotto del quale non si aveva alcun beneficio. I risultati dello studio HPS hanno dimostrato lo stesso livello di beneficio, in termini relativi per riduzione di colesterolo LDL da 3 a 2 mmol/l come da 4 a 3 mmol/l suggerendo anche che possa non esserci un livello soglia al di sotto del quale non possa essere dimostrato un beneficio. Più recentemente in 4162 pazienti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta, è stato documentato che un regime aggressivo con alte dosi di atorvastatina (80 mg) in grado di ridurre i valori di cole-

sterolo LDL a livelli di 62 mg/dl determinava una riduzione significativamente maggiore del rischio di morte, infarto miocardico, angina instabile, necessità di rivascolarizzazione e stroke rispetto ad un trattamento standard, pravastatina 40 mg, che induceva un livello di colesterolo LDL pari a 95 mg/dl¹⁸.

Il vantaggio del trattamento con statine, in termini di riduzione del rischio relativo di incorrere in eventi coronarici fatali e non fatali, è approssimativamente costante negli studi condotti ed è pari al 25-35%; in termini di riduzione del rischio assoluto esso invece è proporzionale al livello di rischio dei soggetti trattati, crescendo quindi al crescere del rischio stesso. La selezione e il trattamento di soggetti a rischio elevato è pertanto la strategia migliore per ottimizzare l'efficacia clinica di questi farmaci, permettendo di massimizzare il numero assoluto degli eventi coronarici evitati.

Al momento attuale nei soggetti con malattia cardiovascolare accertata e nei pazienti diabetici l'obiettivo terapeutico deve essere il seguente: colesterolo totale < 4.5 mmol/l (175 mg/dl) e colesterolo LDL < 2.5 mmol/l (100 mg). Sulla base dello studio PROVE I-TIMI 22, tuttavia, il target dei livelli di colesterolo LDL potrebbe addirittura essere abbassato in soggetti con sindrome coronarica acuta: la riduzione degli eventi clinici che si sono ottenuti con un trattamento aggressivo è dello stesso ordine di grandezza di quella che si realizza quando le statine sono confrontate con placebo nei trial controllati.

Antiaggreganti piastrinici

La più recente metanalisi dei trial sugli antiaggreganti piastrinici ha dimostrato una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause, della mortalità vascolare, del reinfarto non fatale e dello stroke non fatale in pazienti con angina instabile, infarto miocardico acuto, stroke, o altre malattie vascolari. Nei trial in cui è stata usata l'aspirina non sono state evidenziate differenze di efficacia nel range tra 75 e 325 mg; gli effetti collaterali sono risultati minori per i dosaggi più bassi. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta con tratto ST non sopraslivellato, il clopidogrel, in associazione ad aspirina, ha determinato una riduzione significativa (riduzione del rischio relativo 20%) dell'endpoint composito di morte, infarto o stroke nei 12 mesi di trattamento dopo l'evento acuto con un adeguato profilo di sicurezza¹⁹. La combinazione di clopidogrel e aspirina fornisce un beneficio additivo per il trattamento dei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione miocardica con l'impiego di stent e per il trattamento a lungo termine dei pazienti con sindrome coronarica acuta, indipendentemente dalla strategia terapeutica, invasiva o conservativa, adottata nel corso dell'ospedalizzazione. Un solo studio, CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)²⁰, ha con-

frontato aspirina 325 mg vs clopidogrel 75 mg in un largo numero di pazienti, circa 20 000 con pregresso infarto, ischemia cerebrale o arteriopatia periferica sintomatica: non sono emerse differenze significative nei pazienti con infarto miocardico o ictus ischemico, e una differenza importante a favore del clopidogrel nei soggetti con arteriopatia periferica. Il clopidogrel ha un profilo di tollerabilità maggiore e pertanto andrebbe considerato in alternativa all'aspirina laddove questa non possa essere impiegata. In considerazione dell'efficacia e dei buoni profili di sicurezza dei farmaci antiplastrinici, questi sono indicati in tutti i pazienti a rischio elevato, in assenza di specifiche controindicazioni.

Betabloccanti

Dopo infarto miocardico i betabloccanti determinano una riduzione significativa della mortalità da tutte le cause, della mortalità cardiovascolare, della morte improvvisa e del reinfarto non fatale²¹. I benefici sono maggiori nei soggetti a più alto rischio di reinfarto o morte: anziani, disfunzione ventricolare sinistra, aritmie. Nello studio CAPRICORN (Carvedilol Post-Infarct Survival Control in Left Ventricular Dysfunction)²² che ha arruolato 1900 pazienti con esiti recenti di infarto miocardico, frazione di eiezione < 40%, in trattamento con ACE-inibitore, si sono registrati, durante un periodo di 15 mesi, una riduzione di mortalità del 25%, di necessità di ospedalizzazione per scompenso del 14% e di reinfarto del 41%. I dati di questo studio eseguito in epoca in cui trombolitici, ACE-inibitori e aspirina sono diventati *gold standard* della terapia, ampliano e confermano i dati precedenti sull'efficacia dei betabloccanti nel post-infarto e orientano senz'altro verso un atteggiamento di forte raccomandazione verso un loro più estensivo utilizzo. Da sottolineare il fatto che le curve di sopravvivenza dei gruppi trattati con placebo o betabloccante dopo l'evento acuto continuano a divergere anche dopo il sesto mese quando il rischio di mortalità si riduce e pertanto il loro impiego, soprattutto in pazienti ad alto rischio, in assenza di controindicazioni, deve essere protratto.

I farmaci betabloccanti "on top" della terapia con ACE-inibitori sono raccomandati, salvo specifiche controindicazioni, nel trattamento di tutti i pazienti con scompenso cardiaco, di origine ischemica e non, di grado lieve, moderato o severo. Ampi studi randomizzati e controllati in pazienti con scompenso cardiaco hanno dimostrato che la terapia con carvedilolo, metoprololo o bisoprololo si associa ad una riduzione significativa di mortalità totale, mortalità cardiovascolare, morte improvvisa e ad una riduzione dei ricoveri ospedalieri.

In assenza di controindicazioni i betabloccanti sono indicati in tutti i pazienti con malattia cardiovascolare per controllare i sintomi di ischemia e i valori pressori, come profilassi dopo infarto miocardico e nel trattamento dello scompenso cardiaco.

Acidi grassi polinsaturi omega-3

I PUFA omega-3 hanno trovato, di recente, indicazione nella prevenzione della morte improvvisa dopo infarto miocardico: raccomandazione di classe IIa con livello di evidenza B. La disponibilità di un supplemento dietetico privo di effetti collaterali ed efficace nella prevenzione della morte improvvisa è particolarmente importante per la rilevanza epidemiologica del problema e per i risultati deludenti ottenuti dai farmaci antiaritmici. Il primo studio controllato sull'efficacia della dieta ricca di pesce in soggetti con esiti di infarto miocardico è stato il DART (Diet and Reinfarction Trial)²³ che aveva documentato che la prescrizione di una dieta ricca di pesce 2 volte alla settimana era in grado di ridurre significativamente la mortalità totale, e la mortalità coronarica, senza nessun impatto sugli eventi cardiovascolari non fatali. Lo studio GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)²⁴ ha arruolato 11 324 pazienti con esiti recenti di infarto miocardico che sono stati distribuiti in modo casuale in quattro gruppi di trattamento, ricevendo per un periodo di 3.5 anni un supplemento giornaliero di PUFA omega-3, di vitamine E, di entrambi o nessun supplemento. I PUFA omega-3 hanno ridotto significativamente gli endpoint primari combinati di morte per qualsiasi causa, infarto non fatale e ictus non fatale e quello di morte cardiovascolare, infarto non fatale e ictus non fatale. Il trattamento ha anche ridotto il rischio di morte considerata isolatamente: diminuzione del 20% delle morti totali, del 30% delle morti cardiovascolari e del 45% delle morti improvvise. Di particolare interesse il fatto che lo studio ha arruolato pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra e trattati al meglio della terapia del post-infarto, antiaggreganti piastrinici, betabloccanti, ACE-inibitori e statine. La significativa riduzione di mortalità osservata dal GISSI-Prevenzione in una popolazione a rischio relativamente basso e trattata in modo adeguato indica che gli omega-3 agiscono ad un livello diverso dalle altre terapie correntemente in uso, rispetto alle quali apportano un ulteriore beneficio.

Allo stato attuale delle conoscenze i PUFA omega-3 sono indicati alla dose di 1 g/die nei pazienti con esiti di infarto miocardico e nei soggetti ad elevato rischio cardiovascolare globale. Per quanto riguarda la loro efficacia nei soggetti con scompenso cardiaco è in corso lo studio GISSI-HF che valuterà l'ipotesi di una riduzione della mortalità in soggetti ad alto rischio di morte aritmica.

Commento

Il numero di pazienti affetti da malattia coronarica, scompenso o stroke è cresciuto nell'ultimo decennio nonostante i progressi registrati nell'ambito della diagnostica per immagini, della terapia medica e delle proce-

ture di rivascolarizzazione che hanno certamente contribuito a migliorare significativamente il trattamento delle malattie cerebrovascolari.

L'aumento delle procedure di angioplastica coronarica e degli interventi di bypass hanno giocato un ruolo importante nell'aumento delle spese mediche in tutto il mondo: negli Stati Uniti per ogni dollaro speso per il trattamento delle patologie cardiovascolari, solo 6 cent vengono spesi per la terapia farmacologica e le strategie di prevenzione. Anche se gli sviluppi della cardiocirurgia e della cardiologia interventistica permettono oggi di trattare con successo ogni tipo di ostruzione vascolare, è fin troppo evidente che gli sforzi maggiori dovrebbero invece essere rivolti al "controllo" del processo aterosclerotico nella sua globalità. In definitiva c'è la necessità di perseguire un obiettivo "biologico" a lungo termine, spostando il target terapeutico verso la cura primaria della malattia vascolare e del rimodellamento.

Nonostante numerosi studi epidemiologici e di intervento abbiano fornito una grande mole di dati che hanno consentito di produrre linee guida e raccomandazioni di esperti sul migliore approccio possibile ai soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, molti pazienti non ricevono ancora un "trattamento" appropriato. Dati provenienti da una survey europea, EURO-ASPIRE II (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events)²⁵, eseguita allo scopo di valutare la modalità di gestione di 5500 pazienti con esiti recenti di infarto miocardico acuto o angina instabile o dopo intervento di rivascolarizzazione miocardica, confermano queste carenze. A distanza di 17 mesi dal ricovero l'84% assumeva aspirina, il 60% betabloccante, il 43% un ACE-inibitore e il 63% era in trattamento ipolipemizzante. Un dato importante da sottolineare che nonostante la terapia in atto, il 50% dei pazienti aveva valori pressori > 140/90 mmHg e il 59% livelli elevati di colesterolemia. Dati sostanzialmente analoghi provengono da una survey italiana, BLITZ 2, eseguita in una serie di 1880 pazienti con sindrome coronarica acuta con tratto ST non sopraslivellato e dimessi mediamente dopo 9 giorni di ospedalizzazione: l'80% dei pazienti era dimesso con antiaggreganti piastrinici, ma non più del 60% con betabloccanti, ACE-inibitori e statine.

Le motivazioni di questo sottoutilizzo delle misure preventive pur in una popolazione ad alto rischio sono complesse e legate a molti fattori che si amplificano tra loro: ai medici, alle istituzioni, ai pazienti. Per quanto riguarda la classe medica vi è certamente una maggiore attenzione alla fase acuta della malattia i cui risultati sono tangibili in tempi brevi, il tempo che i medici hanno a disposizione per ogni singolo paziente è sempre più limitato e pertanto ci si concentra di più per cercare di risolvere i problemi presenti piuttosto che sulle raccomandazioni per la salute a lungo termine, le linee guida possono a volte essere difficili da interpretare. Una maggiore integrazione tra i diversi protagonisti

dell'assistenza, medici ospedalieri e medici di medicina generale dovrebbe poter portare ad una migliore attenzione a questa problematica che in caso contrario rischia di vanificare gran parte dei risultati che si riescono ad ottenere con un trattamento aggressivo e costoso delle fasi acute della malattia.

L'implementazione delle indicazioni delle linee guida per la prevenzione necessita di un appoggio pieno delle istituzioni laddove ad esempio l'impiego estensivo delle statine, nel nostro paese, è stato limitato per lungo tempo da normative molto, troppo restrittive. La "nota 13" ha per molto tempo di fatto escluso dal trattamento con statine i soggetti ad alto rischio con colesterolemia < 210 mg/dl: in questo contesto la possibilità del paziente di acquistare il farmaco a proprie spese era una discriminante della sua possibilità di fruire di una terapia preventiva il cui ruolo era riconosciuto dalla comunità medica. Questa situazione inaccettabile sia sul piano sociale che su quello etico aveva tra l'altro generato differenze non comprensibili e difficilmente giustificabili nei confronti del trattamento dell'ipertensione arteriosa laddove la frequenza dei due fattori di rischio nella popolazione è dello stesso ordine di grandezza, l'efficacia dei trattamenti preventivi è dimostrata per entrambe le categorie di trattamento, il costo dei farmaci sostanzialmente sovrapponibile.

Topol²⁶ in un recente editoriale afferma, tuttavia, che una delle più importanti ragioni del sottoutilizzo delle statine, che pure hanno dimostrato di essere i farmaci più efficaci nel ridurre l'incidenza di eventi vascolari maggiori, è legata ai costi nonostante la spesa per questa terapia sia oggi negli Stati Uniti pari a 12.5 miliardi di dollari l'anno. Un trattamento più "aggressivo", con dosi più elevate di farmaci, incrementerebbe ulteriormente questi costi di circa un terzo con ovvie ripercussioni economiche sui sistemi sanitari anche dei paesi più evoluti.

La problematica relativa alla politerapia farmacologica è sicuramente complessa dal momento che da un lato abbiamo a disposizione un numero crescente di dati sulla reale efficacia di una serie di farmaci e dall'altro la difficoltà dei pazienti, peraltro sempre più anziani, di seguire prescrizioni sempre più complesse. Il ruolo del medico è quello di conciliare con sapienza queste due esigenze attenendosi ai risultati dei trial, ma tenendo conto che nella maggior parte degli studi sono arruolati pazienti con un'età media di gran lunga inferiore a quelli che osserviamo nella pratica clinica, che le donne sono in genere scarsamente rappresentate, che i pazienti del mondo reale hanno una maggiore incidenza di comorbidità e spesso afferiscono a strutture con differenti e più "modesti" profili strutturali e organizzativi e che la compliance alla terapia può essere migliorata se associata ad un regolare e rigoroso programma di controlli, meglio se ravvicinati.

Bibliografia

1. European Guidelines on cardiovascular prevention. *Eur Heart J* 2003; 10 (Suppl 1): S1-S78.
2. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary disease in subjects with diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl Med* 1998; 339: 229-34.
3. Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939-42.
4. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360: 2-3.
5. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
6. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
7. Fox KM, for the European Trial on reduction of Cardiac Events with Perindopril in Stable Coronary Artery Disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable artery coronary disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
8. Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Menard J, for the DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ* 2004; 328: 495.
9. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308: 367-72.
10. Law MR, Wald NJ, Rudnicka R. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423-7.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
12. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20 536 people with cerebrovascular disease or other high risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757-67.
13. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Prevention of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
14. Sacks FM, Moye LA, Davis BR, et al. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97: 1446-52.
15. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-5.
16. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97: 1453-60.
17. Simes RJ, Marschner IC, Hunt D, et al. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) trial: to what extent is the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105: 1162-9.
18. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid-lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.
19. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
20. CAPRI Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRI). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
21. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Colins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomised trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27: 335-71.
22. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
23. Burr M, Fehily A, Gilbert J, et al. Effects of changes in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757-61.
24. The GISSI-Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
25. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries: principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Program. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
26. Topol EJ. Intensive statin therapy. A sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004; 350: 1562-4.