

Dislipidemie e rischio cardiovascolare globale: linee guida per il trattamento

Giovanni Battista Vigna, Renato Fellin

Sezione di Medicina Interna 2, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi, Ferrara

Key words:
Cholesterol;
Guidelines;
Hydroxy-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors; Lipoproteins; Prevention.

Epidemiological studies identified several risk factors as cardiovascular disease correlates, including smoking, obesity, hypertension, diabetes, and increased plasma lipids. High blood cholesterol, and in particular LDL cholesterol levels, represents a major determinant of coronary artery disease, in particular when included in the context of a comprehensive risk profile. The more recent guidelines (especially NCEP ATP III in the United States, and the European Joint Task Force) have suggested the opportunity to favor treatment of those subjects with higher global cardiovascular risk, first of all of those individuals with coronary artery disease or another cardiovascular manifestation or diabetes, then of subjects with clustered risk factors or with markedly raised levels of single risk factors, eventually of other subjects. In this perspective the treatment also of slight dyslipidemias has been shown capable of reducing cardiovascular event incidence and mortality. Recent investigations, aiming at evaluating the impact of these "clinical recommendations" in the treatment of dyslipidemias or other cardiovascular risk factors within a framework of high global cardiovascular risk (EURO-ASPIRE II, L-TAP, etc.), showed inadequate attention of community-based medicine, disclosed by the insufficient number of subjects investigated and by the large number of untreated or undertreated patients. Rosuvastatin, a recently marketed inhibitor of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase, is an effective drug which may normalize high plasma cholesterol among high-risk subjects more often than other similar molecules, thus permitting to reach stringent guideline lipid targets.

It is hoped that coronary risk charts based on Italian data will be implemented, with the purpose of better finding and treating those subjects who may benefit, at a suitable level of cardiovascular risk. (Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 7): 4S-12S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Renato Fellin

Sezione di
Medicina Interna 2
Dipartimento di Medicina
Clinica e Sperimentale
Università degli Studi
Via Savonarola, 9
44100 Ferrara
E-mail: flr@unife.it

Introduzione

Tra il 1930 e il 1950 alcune pubblicazioni sottolinearono il ruolo presunto che elevati livelli di colesterolo, sesso maschile ed ipertensione arteriosa sembravano svolgere nel determinare le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica^{1,2}. La possibile importanza della dieta fu enfatizzata durante la seconda Guerra Mondiale dall'osservazione di una sensibile riduzione degli eventi cardiovascolari nei paesi scandinavi, in ipotetico rapporto ad una scarsa disponibilità di burro, uova e carne³. Queste ipotesi necessitavano di una conferma da parte di uno studio longitudinale che, misurando queste variabili in persone sane, le ponesse quindi in rapporto allo sviluppo di malattia. Tale indagine fu avviata nel 1948 dalla "Division of Chronic Disease" del servizio sanitario pubblico americano tra i residenti di una cittadina del Massachusetts: Framingham. L'anno successivo il progetto fu trasferito al National Heart Institute di recente istituzione. Lo "studio di Framingham", come venne

poi indicato, arruolò circa 5000 adulti di età 30-59 anni, senza evidenza di cardiopatia ischemica al basale, e li esaminò periodicamente⁴. Nel 1957, quando il 90% dei soggetti fu seguito per 4 anni, un'analisi preliminare (nel gruppo di età 45-62 anni) mostrò che i maschi presentavano un numero circa doppio di eventi cardiovascolari rispetto alle donne, mentre gli uomini ipertesi, obesi o ipercolesterolemici esibivano tassi di eventi da 2 a 6 volte superiori. L'effetto dell'obesità apparve in massima parte attribuibile alla presenza di ipertensione. Due anni dopo, ad un follow-up di 6 anni, anche il fumo si dimostrò carattere predittivo di coronaropatia, e in seguito anche il diabete mellito. Altri ampi studi osservazionali furono quindi avviati con intenti e risultati complementari (Tecumseh, Chicago, Honolulu Heart, MRFIT, ecc.)⁵⁻⁸. Particolarmente rilevante, a questo riguardo, il Seven Countries Studies che, tra il 1958 e il 1964, arruolò 16 campioni di popolazione provenienti da 7 nazioni diverse (Stati Uniti, Finlandia, Olanda, Italia, ex-Yugoslavia, Grecia, Giappone), per

un totale di quasi 13 000 soggetti (uomini di età 45-69 anni). I suoi dati, attraverso un follow-up durato 35 anni, hanno permesso di valutare differenze tra popolazioni diverse e nell'ambito delle singole popolazioni, di prevalenza, incidenza e mortalità per cardiopatia ischemica. I dati delle tre popolazioni italiane (Crevalcore, Montegiorgio e la coorte dei ferrovieri di Roma) hanno costituito la base per la stima nella nostra nazione delle caratteristiche epidemiologiche della coronaropatia⁹.

Il termine "fattore di rischio" apparve per la prima volta nel titolo di un articolo medico nel 1963, e divenne successivamente ampiamente accettato anche per caratterizzare altre sequele dell'aterosclerosi, quali ictus e arteriopatia periferica.

Il rischio cardiovascolare, così come definito da questi ampi studi osservazionali, non risulta dunque in rapporto ad un solo determinante, ma appare correlato ad un ampio spettro di fattori di rischio che si manifestano in maniera diversa in ciascun individuo. Se un soggetto può presentare alcune di queste condizioni singolarmente espresse ad un livello elevato (per esempio grave ipercolesterolemia familiare o ipertensione arteriosa di grado severo), altri soggetti possono vedere accresciuto il loro rischio in quanto presentano una costellazione di caratteristiche solo lievemente alterate. Se pure queste ultime non appaiono da sole capaci di influenzare l'incidenza di malattie cardiovascolari, esse si potenziano reciprocamente e il rischio che ne deriva diventa clinicamente significativo. In tal modo l'associazione di una modesta ipercolesterolemia con un moderato aumento dei valori pressori in un soggetto con ridotta tolleranza glucidica impartisce un rischio che supera di molto quello imputabile alla somma delle singole condizioni (Fig. 1)¹⁰.

Il concetto illustrato esprime il cosiddetto "rischio cardiovascolare globale": è chiaro che questa globalità è funzione del tipo e del numero oltreché del livello dei fattori di rischio considerati, e che potrà ulteriormente variare in funzione di condizioni non incluse o per valori dei fattori di rischio non considerati.

Dislipidemie e rischio cardiovascolare

Tra i fattori di rischio cardiovascolare, un ruolo di primo piano è riconosciuto ai disordini del metabolismo lipidico. Oltre ai dati epidemiologici già descritti, anche gli studi condotti nell'animale da esperimento, quelli *in vitro* e la descrizione nell'uomo di condizioni familiari caratterizzate da precoce mortalità coronarica hanno contribuito ad accrescere la consapevolezza di un'associazione tra lipidi e aterosclerosi.

La maggior parte dei pazienti che presentano aterosclerosi precoce non sono affetti da iperlipemie gravi, piuttosto manifestano aumenti di grado moderato di colesterolo LDL e trigliceridi o una riduzione di colesterolo HDL. Studi clinici controllati hanno valutato l'effetto di varie strategie ipolipemizzanti, farmacologiche e non farmacologiche, sul profilo dei lipidi plasmatici in questi stessi soggetti, correlandone le modificazioni all'evoluitività delle lesioni vascolari e alle caratteristiche degli eventi clinici. I primi trial ottennero risultati complessivamente favorevoli ma non sempre in modo significativo, causa la scarsa efficacia dei farmaci disponibili e la relativa esiguità dei gruppi studiati. In seguito l'ampliamento del concetto di iperlipemia ha consentito l'esame di ampi sottogruppi di popolazione. Tra gli studi di prevenzione primaria, lo studio Lipid Research Clinics Program¹¹ e quello di Helsinki¹² hanno indotto a considerare positivamente l'uso di colestiramina e gemfibrozil nei soggetti dislipidemici. Più recentemente trial su ampia scala quali il 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)¹³, WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)¹⁴, CARE (Cholesterol and Recurrent Events)¹⁵, LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)¹⁶, AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)¹⁷, HPS (Heart Protection Study)¹⁸, LIPS (Lescol Intervention Prevention Study)¹⁹, PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk)²⁰ e ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm)²¹ hanno ampiamente documentato come la som-

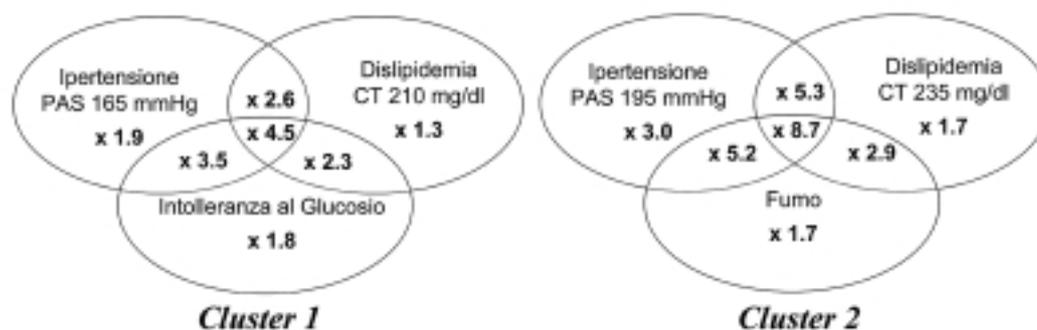


Figura 1. Rischio cardiovascolare come determinato dall'aggregazione di vari fattori con diverso grado di espressione. Il rischio indicato è stato confrontato con quello di un uomo di 40 anni non fumatore con colesterolemia totale (CT) 185 mg/dl, pressione arteriosa sistolica (PAS) 120 mmHg, nessuna intolleranza al glucosio, senza segni elettrocardiografici di ipertrofia ventricolare sinistra, la cui probabilità di sviluppare una malattia cardiovascolare è di 15/1000 (1.5%) in 8 anni. Il segno di moltiplicazione indica di quanto il rischio si modifica in rapporto ai fattori indicati singolarmente o aggregati (area di sovrapposizione delle ellissi). Dati dal Framingham Study¹⁰.

ministrazione di inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reductasi (statine) a decine di migliaia di pazienti potesse ridurre il numero dei casi di infarto miocardico e la mortalità cardiovascolare e totale rispetto ai soggetti non trattati, sia negli individui asintomatici (prevenzione primaria) che nei pazienti già affetti da cardiopatia ischemica (prevenzione secondaria). Deve essere osservato che la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria è, per taluni aspetti, arbitraria, poiché molti individui senza sintomi di cardiopatia ischemica possono presentare aterosclerosi coronarica o in altri distretti arteriosi. Inoltre il beneficio risultante è funzione del livello di rischio della popolazione globalmente intesa, e nel singolo individuo tanto più probabile quanto maggiore il rischio che si possa manifestare una condizione di malattia. Pertanto si è affermato essere tanto più vantaggiosa la terapia ipolipemizzante (ma anche antipertensiva, antiaggregante piastrinica, ecc.) quanto maggiore è il livello del rischio cardiovascolare globale del soggetto (o della popolazione) da trattare. Ed infatti anche i trial clinici più recenti (HPS, PROSPER, ASCOT-LLA) si sono rivolti non solo ad individui in prevenzione secondaria (che appaiono immediatamente ad elevato rischio cardiovascolare) ma anche a soggetti in cui l'associazione di più condizioni di rischio impartiva un rischio globale elevato: ed i risultati hanno documentato un beneficio della terapia ipolipemizzante.

Linee guida cardiovascolari

Varie proposte e strategie sono state adottate per modificare l'evoluzione della malattia aterosclerotica; la necessità di stilare "linee guida cardiovascolari" è derivata dal desiderio di unificare impostazioni preventive e terapeutiche spesso variabili, originate dai risultati ottenuti nei grandi trial di intervento (medicina basata sull'evidenza).

Le varie linee guida riflettono la cultura del paese in cui sono state concepite e sono costituite da un insieme organizzato di raccomandazioni volte a ridurre l'assunzione di colesterolo e grassi dietetici al fine di diminuire la colesterolemia, controllare l'ipertensione attraverso calo ponderale, attività fisica e farmaci, smettere di fumare, controllare il diabete, ecc. Si differenziano per i valori dei fattori di rischio a livello dei quali intraprendere opportune misure terapeutiche. Un tema particolarmente delicato è se il controllo dei fattori di rischio debba essere rivolto all'intera popolazione (strategia di medicina pubblica) o principalmente ai soggetti a maggior rischio cardiovascolare globale (strategia di medicina clinica). Queste due strategie non appaiono antagoniste ma complementari, tuttavia competono nei riguardi delle scarse risorse economiche presenti nelle campagne di prevenzione. È probabile che un equilibrio soddisfacente vada ricercato nel sottolineare il ruolo delle misure non farmacologiche nei soggetti a mi-

nor rischio, e di quelle farmacologiche in aggiunta alle precedenti in quegli individui in cui l'elevato rischio cardiovascolare globale rende imperativo un trattamento più aggressivo. Inoltre il concetto di elevato rischio cardiovascolare globale dovrebbe essere esteso quanto possibile in rapporto alle risorse sanitarie disponibili e a quella delicata bilancia costituita dalla conoscenza del rapporto rischio/beneficio in termini di effetti avversi (potenzialmente in rapporto al trattamento) e benefici attesi.

Attualmente le indicazioni più dettagliate in ambito di trattamento delle dislipidemie e del rischio cardiovascolare globale provengono da due organismi principali, l'Adult Treatment Panel del National Cholesterol Education Program (NCEP ATP III) americano e la Joint Task Force Europea delle società scientifiche attive in ambito cardiovascolare: entrambi hanno recentemente pubblicato la terza edizione delle loro raccomandazioni²²⁻²⁴. Seppure con caratteristiche differenti (rivolgendosi le prime al paziente dislipidemico, le seconde alla prevenzione cardiovascolare *tout-court*) queste linee guida propongono di individuare goal terapeutici in rapporto al rischio cardiovascolare globale presentato dal paziente: questo è definito elevato in presenza di cardiopatia coronarica o altre manifestazioni cardiovascolari, di diabete e di particolari livelli o *cluster* di altri fattori di rischio.

National Cholesterol Education Program. Il NCEP ATP III propone un calcolo del rischio volto a modulare la terapia ipolipemizzante nei soggetti in prevenzione primaria, mediante una procedura a due passaggi: conteggio dei fattori di rischio associati all'ipercolesterolemia e, nel caso che questi siano due o più, valutazione del rischio di eventi coronarici a 10 anni attraverso un punteggio indicato da scale basate sulla funzione logistica di Framingham²³. Rispetto alla precedente formulazione delle linee guida (NCEP ATP II²⁵) si presentano alcune novità che rendono parzialmente diversa l'inclusione dei pazienti fra le classi di rischio: tra esse il ruolo del diabete (che impartisce un elevato rischio cardiovascolare, equivalente a quello determinato dalle manifestazioni cliniche cardiovascolari) e l'utilizzo delle proiezioni di Framingham del rischio assoluto coronarico a 10 anni (per meglio caratterizzare alcuni soggetti con fattori di rischio multipli).

Le indicazioni generali fornite dal NCEP ATP III sono particolarmente approfondite, essendo specificamente rivolte al trattamento delle dislipidemie. Possono così essere riassunte:

- identificazione della riduzione del colesterolo LDL come principale target della terapia;
- classificazione dei livelli lipidici entro varie classi di normalità/anormalità (con raccomandazione a iniziale determinazione di colesterolo totale, HDL e trigliceridi per una completa valutazione iniziale) (Tab. I);
- indicazioni alla terapia farmacologica ipolipemizzante qualora il colesterolo LDL sia > 160 mg/dl (dopo terapia

Tabella I. Classificazione comparativa dei livelli lipidici: linee guida NCEP ATP III e Third Joint Task Force Europea.

NCEP ATP III		Third Joint Task Force Europea
<i>Colesterolo totale (mg/dl)</i>		
< 200	ottimale	
200-239	borderline-elevato	< 190 normale
≥ 240	elevato	
<i>Colesterolo LDL (mg/dl)</i>		
< 100	ottimale	
100-129	quasi ottimale	
130-159	borderline-elevato	< 115 normale
160-189	elevato	
≥ 190	molto elevato	
<i>Colesterolo HDL (mg/dl)</i>		
< 40	ridotto	< 40 ridotto (uomo)
≥ 60	elevato	< 46 ridotto (donna)
<i>Trigliceridi (mg/dl)</i>		
< 150	normali	
150-199	borderline-elevati	
200-499	elevati	< 150 normali
≥ 500	molto elevati	

dietetica e se coesistono due o più fattori di rischio associati, con l'obiettivo di colesterolo LDL < 130 mg/dl; in caso di 0-1 fattori di rischio associati, il trattamento farmacologico viene considerato opzionale per livelli di colesterolo LDL 160-189 mg/dl, consigliato invece per livelli di colesterolo LDL ≥ 190 mg/dl, con l'obiettivo di colesterolo LDL < 160 mg/dl (Tab. II);

- enfasi al trattamento ipolipemizzante intensivo nei soggetti in cui coesistano fattori multipli di rischio cardiovascolare e rischio a 10 anni > 20%, qualora il colesterolo LDL sia > 130 mg/dl, con l'obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dl (Tab. II);
- enfasi al trattamento ipolipemizzante intensivo nei soggetti con malattia coronarica instaurata, con aterosclerosi periferica degli arti inferiori e carotidea, aneurisma aortico o affetti da diabete che, come detto, viene equiparato alla malattia coronarica: qualora il colesterolo LDL sia > 130 mg/dl si pone l'obiettivo di colesterolo LDL < 100 mg/dl;
- attenzione a bassi livelli di HDL e alti livelli di trigliceridi come obiettivi terapeutici secondari (Tab. I);
- identificazione di particolari sottogruppi di popolazione, in aggiunta agli uomini di età media, verso cui indirizzare la ricerca di elevati livelli di colesterolo LDL (e altri fattori lipidici di rischio) ed un eventuale trattamento; questi comprendono giovani adulti, donne, anziani;
- enfasi rivolta al calo ponderale e all'incremento dell'attività fisica per favorire la riduzione del rischio in persone con colesterolo LDL elevato;
- identificazione di persone con fattori di rischio metabolici multipli (sindrome metabolica) come candidati a più intensi cambiamenti dello stile di vita.

Third Joint Task Force Europea. Quale strumento per il calcolo del rischio, la Task Force Europea propone invece una mappa di "mortalità cardiovascolare"²⁴ a codifica di colore, che permette di risalire ad un'area

Tabella II. Terapia ipocolesterolemizzante in vari sottogruppi di soggetti secondo le linee guida NCEP ATP III e Third Joint Task Force Europea.

Categoria di rischio	Obiettivo di colesterolo LDL (mg/dl)	Livello inizio terapia dietetica (mg/dl)	Livello inizio terapia farmacologica (mg/dl)
<i>NCEP ATP III</i>			
Malattia cardiovascolare e diabete			
≥ 130 mg/dl	< 100	≥ 100	≥ 100
100-129 mg/dl	< 100	≥ 100	Opzionale
Rischio a 10 anni elevato*	< 100	≥ 100	Come malattia cardiovascolare e diabete
Rischio a 10 anni intermedio*	< 130	≥ 130	≥ 130
Rischio a 10 anni basso*			
≥ 2 fattori di rischio aggiuntivi	< 130	≥ 130	≥ 160
< 1 fattore di rischio aggiuntivo	< 160	≥ 160	≥ 190 (opzionale 160-189)
<i>Third Joint Task Force Europea[§]</i>			
Malattia cardiovascolare e diabete	< 100	≥ 100	≥ 100
Rischio a 10 anni elevato**			
Iniziale	< 115	≥ 100	≥ 115 (dopo dieta per 3 mesi)
Se colesterolo LDL < 115 mg/dl e rischio elevato dopo dieta	< 100	≥ 100	≥ 100
Rischio a 10 anni intermedio o basso**	< 115	≥ 115	Non prevista ^{§§}

* rischio di eventi coronarici (computato con punteggio Framingham); ** rischio di mortalità cardiovascolare (computato dalle carte SCORE); § la Joint Task Force Europea nella valutazione iniziale fa riferimento ai livelli di colesterolo totale (qui, per semplicità espositiva, si indica il solo livello corrispondente di colesterolo LDL); §§ se il colesterolo totale è > 8 mmol/l (> 320 mg/dl) e il colesterolo LDL > 6 mmol/l (240 mg/dl) può essere posta diagnosi di ipercolesterolemia familiare (paziente ad alto rischio, non valutabile dall'esame delle carte di rischio).

che meglio rappresenta il rischio entro i successivi 10 anni del soggetto in esame. Nella sua ultima versione la “carta del rischio” è stata elaborata a partire da un pool di dati basati su 12 studi europei di coorte (progetto SCORE)²⁶, e permette di suddividere l’Europa in due zone: a basso rischio (area mediterranea ed inoltre Belgio e Lussemburgo) (Fig. 2) e ad alto rischio (le nazioni rimanenti). Nelle precedenti raccomandazioni si trattava di una mappa di “morbilità coronarica” desunta dalle proiezioni di Framingham²⁷, per cui risultano difficilmente comparabili i livelli di rischio (nonostante la semplificazione proposta di moltiplicare per 4 i dati di mortalità per ottenere quelli di morbilità). Nella “carta del rischio” il rischio stesso appare determinato da alcuni fattori principali (sesso, età, fumo, colesterolemia, livelli pressori) e modulato da altri (fattori familiari, fattori psico-sociali, obesità e sovrappeso, HDL, trigliceridi). Gli obiettivi terapeutici della Third Task Force Europea appaiono diversificati nei confronti dei vari costituenti il rischio cardiovascolare (sottolineato come “multifattoriale”). Il trattamento prevede misure farmacologiche e non farmacologiche (comportamentali). Tra queste ultime viene sottolineato il ruolo della dieta (la quota di grassi non superi il 30% delle calorie totali, quella dei grassi saturi sia inferiore al 10% e l’assunzione giornaliera di colesterolo con gli alimenti non superi i 300 mg), della riduzione del peso corporeo eventualmente in eccesso e dell’attività fisica.

L’attenzione principale va rivolta ai soggetti a maggior rischio di sviluppare eventi cardiovascolari. Sono definiti a rischio elevato i soggetti il cui rischio di un evento cardiovascolare fatale in 10 anni superi il 5%, o superi il 5% qualora proiettato all’età di 60 anni. Viene

consigliata la seguente scala di priorità nella prevenzione della cardiopatia ischemica:

- 1) soggetti che presentino cardiopatia coronarica definita o un’altra manifestazione di aterosclerosi (arteriopatia periferica degli arti o aterosclerosi cerebrale);
- 2) individui asintomatici a rischio particolarmente elevato di sviluppare aterosclerosi in quanto:
 - a) presentino un’associazione di numerosi fattori di rischio cardiovascolare (tra cui fumo, ipertensione, dislipidemia e familiarità per cardiopatia ischemica precoce) e che presentino un elevato rischio di eventi cardiovascolari fatali,
 - b) presentino un aumento severo di un singolo fattore di rischio: colesterolo ≥ 320 mg/dl e colesterolo LDL ≥ 240 mg/dl (diagnosi presuntiva di ipercolesterolemia familiare), pressione arteriosa $\geq 180/110$ mmHg,
 - c) siano affetti da diabete di tipo 2 o tipo 1 con proteinuria;
- 3) parenti stretti di pazienti con:
 - a) manifestazioni di cardiopatia coronarica precoce,
 - b) individui asintomatici a rischio particolarmente elevato;
 - c) altri soggetti incontrati nell’ordinaria pratica medica.

Obiettivo generale della terapia ipolipemizzante (comportamentale e farmacologica) è quello di ridurre la colesterolemia totale al di sotto di 190 mg/dl (< 5 mmol/l) e la colesterolemia LDL a meno di 115 mg/dl (< 3 mmol/l) (Tab. II). Nei soggetti con malattia cardiovascolare clinicamente manifesta e nei diabetici tali limiti devono essere ulteriormente abbassati a < 175 mg/dl (< 4.5 mmol/l) e < 100 mg/dl (< 2.5 mmol/l); nei soggetti in prevenzione primaria ad alto rischio può essere perseguito il goal terapeutico generale se sono ne-

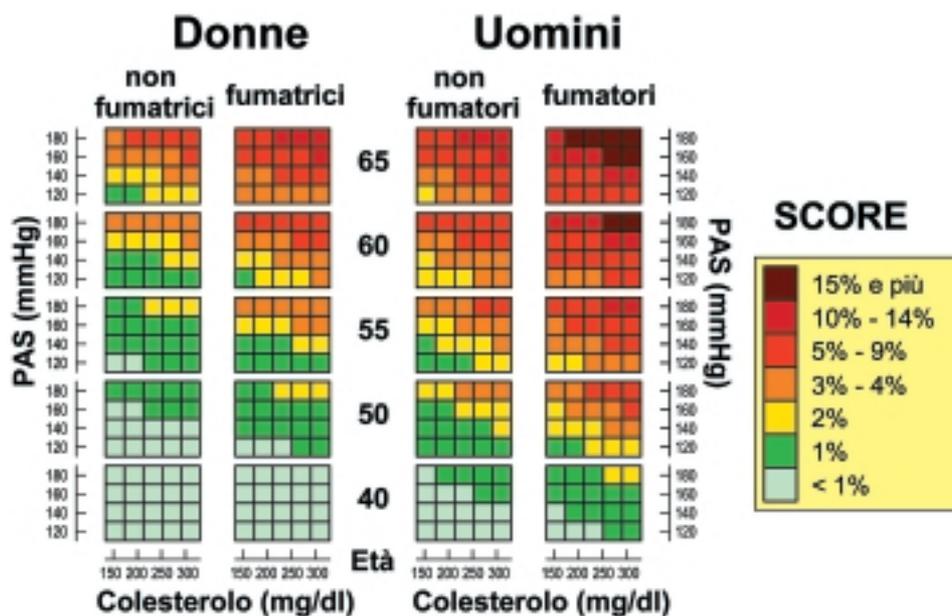


Figura 2. Rischio di mortalità cardiovascolare totale (a 10 anni) in popolazioni europee a basso rischio (Belgio, Francia, Grecia, Italia, Lussemburgo, Spagna, Svizzera, Portogallo): suddivisione per sesso, età, pressione arteriosa sistolica (PAS), colesterolemia, stato di fumatore. Da De Backer et al.²⁴, modificata.

cessarie alte dosi di farmaci, o quello più stretto qualora i valori del soggetto non trattato siano prossimi all'obiettivo generale (Tab. II). Bassi livelli di colesterolo HDL (< 40 mg/dl nell'uomo o 46 mg/dl nella donna) e alti livelli di trigliceridi (> 150 mg/dl) non vengono proposti quale obiettivo terapeutico, ma rappresentano un marker di rischio cardiovascolare aumentato e dovrebbero inoltre essere utilizzati per guidare la scelta farmacologica (Tab. I).

Applicazione delle linee guida

Due anni dopo la pubblicazione delle prime "Joint European Societies' recommendations" nel 1994²⁸, in 9 nazioni europee (tra cui l'Italia) fu condotto uno studio definito EUROASPIRE (European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events)²⁹ con lo scopo di valutare la prevalenza e il significato dei fattori di rischio cardiovascolare in soggetti con infarto miocardico o intervento di rivascolarizzazione coronarica. Lo studio mostrò la persistenza di elevati livelli di fattori di rischio modificabili e pertanto la necessità di una maggiore attenzione nel campo della prevenzione. Anche dopo la pubblicazione delle seconde linee guida europee²⁷, fu definita un'analogha indagine, EUROASPIRE II, condotta nelle 9 nazioni originarie ed in ulteriori 6 nazioni, con l'intento di verificare il livello di aderenza alle raccomandazioni formulate, un possibile miglioramento del controllo dei fattori di rischio nelle nazioni già parte dell'EUROASPIRE I e valutare il tipo di screening effettuato nei familiari di soggetti con coronaropatia precoce³⁰. Il confronto tra le due indagini ha evidenziato una prevalenza simile del numero di soggetti fumatori (circa il 20%) e di quelli con elevati livelli pressori (circa il 55%), un incremento della condizione obesità (da 25 a 33%) ed una riduzione dei soggetti con colesterolemia elevata (190 mg/dl). Questi ultimi rappresentavano l'86% nel 1995-1996 e il 59% nel 1999-2000, mentre si verificava un consensuale aumento dal 21 al 49% della percentuale di pazienti in trattamento farmacologico ipolipemizzante che raggiungevano gli obiettivi lipidici prefissati³¹. Questi dati riflettono un'accresciuta consapevolezza del ruolo negativo svolto dagli elevati livelli di colesterolemia ed una maggior attenzione al loro trattamento, ma nel contempo indicano la necessità che circa la metà dei pazienti cardiopatici possa essere identificata e trattata adeguatamente. Per quanto riguarda i pazienti ad alto rischio, una recente pubblicazione dell'EUROASPIRE II ha considerato i familiari di primo grado (fratelli e figli) di soggetti con coronaropatia precoce (uomini < 55 anni e donne < 65 anni)³² constatando una potenziale elevata prevalenza di fattori di rischio (ad esempio circa un terzo dei fratelli intervistati e un quinto dei figli riferiva ipercolesterolemia) ed un'attenzione estremamente bassa a queste condizioni (ad esempio una determinazione della colesterolemia nei familiari era stata effettuata solo nel 69% dei

fratelli e nel 39% dei figli; in meno della metà dei fratelli e di un quarto dei figli erano state fornite indicazioni dietetiche e comportamentali; solo il 40% dei fratelli e il 15% dei figli affetti da dislipidemia utilizzava una terapia ipolipemizzante).

Risultati ancora più sconcertanti derivano da indagini condotte in nord America: è stato riportato che circa il 33% di individui affetti da malattia cardiovascolare definita non erano stati sottoposti ad esame dei lipidi ematici, il 45% non aveva ricevuto indicazioni comportamentali e il 67% non aveva ricevuto ipolipemizzanti; solo il 14% dei pazienti aveva raggiunto gli obiettivi terapeutici indicati dal NCEP ATP II per il colesterolo LDL³³. Lai et al.³⁴ hanno esaminato un campione randomizzato di 348 soggetti afferenti ad un'organizzazione sanitaria, evidenziando che per raggiungere gli obiettivi NCEP ATP II essi necessitavano di terapia dietetica nel 30% dei casi o di un'associata terapia farmacologica ipolipemizzante nel 34% dei casi, ma che nel corso di 5 anni di osservazione solo il 13.6% era stato trattato con tali farmaci. Anche lo studio L-TAP (Lipid Treatment Assessment Project) è stato condotto con lo scopo di valutare l'aderenza alle linee guida NCEP nell'ambito della pratica clinica. Sono state esaminate le cartelle cliniche di 4888 pazienti ipercolesterolemici, originari di 5 diverse regioni degli Stati Uniti e trattati con farmaci ipolipemizzanti da almeno 3 mesi: solo il 38% dei casi raggiungeva livelli idonei di colesterolemia (68% dei pazienti a basso rischio, 37% di quelli ad elevato rischio, e 18% di quelli coronaropatici)³⁵.

Sebbene le modificazioni delle classi di rischio, e pertanto degli obiettivi terapeutici, renda non sempre ben confrontabili le raccomandazioni attuali (Third Joint Task Force Europea, NCEP ATP III) e quelle meno recenti (Second Joint Task Force Europea, NCEP ATP II), si può ritenere assodato che l'attuazione pratica delle linee guida sia complessivamente parziale e inadeguata.

Linee guida e farmaci. Per ottenere le riduzioni dei livelli di colesterolemia LDL raccomandate dalle attuali linee guida, è necessario utilizzare farmaci efficaci e ben tollerati. Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi sembrano rappresentare i migliori strumenti disponibili, ed i benefici derivanti dal loro impiego sono già stati brevemente illustrati. I pazienti che richiedono una sostanziale riduzione del colesterolo LDL potrebbero, comunque, non ottenerla in egual misura utilizzando le varie molecole disponibili in commercio, in quanto la loro potenza ipocolesterolemizzante è diversa e l'effetto di un incremento della dose non è correlato linearmente a quest'ultima ma tende verso un *plateau* (mentre ciò non si verifica per i potenziali effetti avversi)³⁶.

L'esame comparativo delle statine oggi disponibili indica che alcune raggiungono gli obiettivi lipidici prefissati dalle linee guida più frequentemente di altre. Rosuvastatina è un farmaco di recente commercializzazione (non ancora disponibile in Italia) che ha mostrato ef-

fetti lusinghieri nei confronti di altri congeneri nel raggiungere gli obiettivi lipidici desiderati. In un trial durato 52 settimane, l'82% dei pazienti trattati con rosuvastatina ha ottenuto il goal desiderato di LDL senza incrementare la dose iniziale di 10 mg vs il 59% di coloro che assumevano atorvastatina; complessivamente gli obiettivi NCEP ATP II sono stati raggiunti dal 96% dei soggetti che assumevano rosuvastatina da 10 a 40 mg in confronto all'87% del gruppo atorvastatina 10-80 mg³⁷. I dati derivanti da 5 trial condotti con rosuvastatina 10 mg hanno mostrato che l'80% ha raggiunto gli obiettivi lipidici del NCEP ATP III e l'81% gli obiettivi della Joint Task Force Europea, valori superiori a quelli ottenuti con atorvastatina 10 mg, simvastatina 20 mg e pravastatina 20 mg³⁸.

Considerazioni conclusive

L'attenzione particolare rivolta al paziente ad elevato rischio cardiovascolare rappresenta una strategia efficiente per il controllo delle manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi. Il livello a cui considerare elevato il rischio è tuttavia una scelta di politica sanitaria, in quanto influenzata dalle disponibilità economiche che devono essere impegnate nell'attività di prevenzione. È pertanto opportuno che ogni singola nazione possa dotarsi degli strumenti più idonei a valutare il rischio della popolazione cui intende rivolgersi, per meglio utilizzare le risorse necessarie. Le linee guida NCEP, seppure analitiche e scrupolose, potrebbero non essere idonee a definire il rischio di regioni geneticamente e culturalmente lontane. D'altra parte anche le "raccomandazioni europee" prestano il fianco a numerose critiche, in particolare riguardo al tipo di dati utilizzato per calcolare il rischio (mortalità), alla loro provenienza, al loro assemblaggio geograficamente discutibile, ecc. In Italia sono state presentate altre carte o algoritmi di calcolo del rischio^{39,40}, basati su dati derivanti da studi epidemiologici nazionali, probabilmente più rispondenti di quelle europee alle esigenze interne. Se il rischio cardiovascolare si confermasse ridotto rispetto ad altre aree geografiche, allora potrebbe essere auspicabile abbassare la soglia dell'"alto rischio cardiovascolare globale": l'intervento preventivo potrebbe trarre un notevole vantaggio.

Va, infine, ulteriormente sottolineata l'importanza di perseguire la prevenzione puntando al raggiungimento del massimo beneficio ottenibile in relazione al numero di soggetti trattati e agli obiettivi di goal terapeutico ottenibile.

Riassunto

Gli studi epidemiologici hanno identificato numerosi fattori di rischio quali correlati delle malattie cardiovascolari, compresi fumo di sigaretta, età, obesità, ipertensione, diabete ed elevazione dei lipidi plasmatici.

Un aumento della colesterolemia, e in particolare dei livelli di LDL, rappresenta un determinante principale di malattia coronarica, specialmente quando inserito nel contesto del profilo di rischio complessivo. Le più recenti linee guida (in particolare il NCEP ATP III americano e la Third Joint Task Force Europea) hanno indicato l'opportunità di privilegiare il trattamento dei soggetti a maggior rischio cardiovascolare globale, in primo luogo dei soggetti con cardiopatia ischemica o un'altra manifestazione cardiovascolare o diabete, quindi di coloro che presentano più fattori di rischio raggruppati o espressi ad alto livello, infine degli altri soggetti. In questo ambito il trattamento delle dislipidemie, anche lievi, si è mostrato capace di ridurre l'incidenza di eventi e la mortalità cardiovascolare. Recenti indagini intese a valutare l'impatto di queste "raccomandazioni cliniche" nel trattamento delle dislipidemie (e altri fattori cardiovascolari) in un contesto di elevato rischio cardiovascolare globale (EUROASPIRE II, L-TAP, ecc.) hanno evidenziato un'attenzione lieve o al più moderata da parte della medicina comunitaria, con un numero eccessivo di pazienti non indagati, non trattati o trattati in modo non idoneo.

Tra i farmaci ipolipemizzanti maggiormente efficaci, rosuvastatina, un inibitore della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reductasi di recente introduzione, appare più di altri capace di normalizzare i valori di colesterolemia tra i soggetti ad elevato rischio, permettendo di raggiungere gli obiettivi indicati dalle linee guida.

Si auspica, infine, l'applicazione di nuove carte di rischio coronarico basate su dati italiani, al fine di poter meglio individuare e trattare quei soggetti che più di altri potranno trarre beneficio, e per un idoneo livello di rischio cardiovascolare.

Parole chiave: Colesterolo; Inibitori dell'HMG-CoA reductasi; Linee guida; Lipoproteine; Prevenzione.

Bibliografia

1. Master AM, Dack S, Jaffe HL. Age, sex and hypertension in myocardial infarction due to coronary occlusion. Arch Intern Med 1939; 64: 767-86.
2. Steiner A, Domanski B. Serum cholesterol levels in coronary arteriosclerosis. Arch Intern Med 1943; 71: 397-402.
3. Strom A, Jensen RA. Mortality from circulatory disease in Norway 1940-1945. Lancet 1951; 1: 126-9.
4. Dawber TR. The Framingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
5. Epstein FH, Ostrandler LD Jr, Johnson BC, et al. Epidemiological studies of cardiovascular disease in a total community - Tecumseh, Michigan. Ann Intern Med 1965; 62: 1170-87.
6. Stamler J, Lindberg HA, Berkson DM, Shaffer A, Miller W, Poindexter A. Prevalence and incidence of coronary heart disease in strata of the labor force of a Chicago industrial corporation. J Chron Dis 1960; 11: 405-20.

7. Syme SL, Marmot MG, Kagan A, Kato H, Rhoads G. Epidemiologic studies of coronary heart disease and stroke in Japanese men living in Japan, Hawaii and California; introduction. *Am J Epidemiol* 1975; 102: 477-80.
8. Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325 348 men screened for the MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am Heart J* 1986; 112: 825-36.
9. Menotti A, Lanti M, Puddu PE. *Epidemiologia delle malattie cardiovascolari. Insegnamenti dalle aree italiane del Seven Countries Study*. Roma: Cardioricerca Editore, 1999: 1-532.
10. Kannel WB. An overview of the risk factors for cardiovascular disease. In: Genest J, Koiw E, Kuchel O, eds. *Hypertension: physiopathology and treatment*. New York, NY: McGraw-Hill, 1977: 888-910.
11. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-64.
12. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
14. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
15. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
16. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
17. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
18. 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.
19. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al, for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 3215-22.
20. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, for the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
21. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al, for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
22. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
23. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-20.
24. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al, for the Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Executive summary. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
25. Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
26. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al, on behalf of the SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
27. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorala K. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
28. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
29. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. EUROASPIRE Study Group. European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
30. 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 Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
31. EUROASPIRE I and II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 955-1001.
32. De Sutter J, De Bacquer D, Kotseva K, et al, for the European Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events II Study Group. Screening of family members of patients with premature coronary heart disease. Results from the EUROASPIRE II family survey. *Eur Heart J* 2003; 24: 249-57.
33. McBride P, Schrott HG, Plane MB, Underbakke G, Brown RL. Primary care practice adherence to National Cholesterol Education Program guidelines for patients with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1238-44.
34. Lai LL, Poblet M, Bello C. Are patients with hyperlipidemia being treated? Investigation of cholesterol treatment practices in an HMO primary care setting. *South Med J* 2000; 93: 283-6.
35. Pearson TA, Laurora L, Chu H, Kafonek S. The Lipid Treatment Assessment Project (L-TAP): a multicenter survey to

- evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459-67.
36. Brier KL, Tornow JJ, Ries AJ, Weber MP, Downs JR. Forecasting patient outcomes in the management of hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1999; 159: 569-75.
 37. Olsson AG, Istad H, Luurila O, et al, for the Rosuvastatin Investigators Group. Effects of rosuvastatin and atorvastatin compared over 52 weeks of treatment in patients with hypercholesterolemia. *Am Heart J* 2002; 144: 1044-51.
 38. Shepherd J, Hunninghake DB, Barter P, McKenney JM, Hutchinson HG. Guidelines for lowering lipids to reduce coronary artery disease risk: a comparison of rosuvastatin with atorvastatin, pravastatin, and simvastatin for achieving lipid-lowering goals. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl): 11C-19C.
 39. Fellin R, Vigna GB, Menotti A, et al. Linee guida nel trattamento delle dislipidemie e degli altri fattori di rischio di cardiopatia ischemica. *Arteriosclerosi News* 1999; 3: 3-18.
 40. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16: 240-51.