- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

Raggiungimento degli obiettivi terapeutici per le dislipidemie nella pratica clinica: risultati di un'indagine tra i medici di medicina generale della Lombardia

Elena Tragni, Alberico L. Catapano, Alessandra Bertelli, Andrea Poli

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi, Milano

Key words:
Hypercholesterolemia; Observational study; Therapy.

Background. **Currently available guidelines suggest that hypolipidemic drugs should be used in subjects at high risk for coronary heart disease (CHD). Very often, however, physicians fail to comply with the targets (total or LDL cholesterol) that are proposed by the Consensus Panels. The aim of this survey was to evaluate the efficacy of a hypocholesterolemic treatment in achieving the therapeutic target according to Adult Treatment Panel II guidelines in a sample of general practitioners from Lombardy, a region of northern Italy.**

Methods. **Eighty-five general practitioners reported in a standardized manner data on the presence of major and minor coronary risk factors from at least 15 patients from their database for a total of 1275 patients. Treatment targets for LDL cholesterol were 100 mg/dl in patients with existing cardiovascular disease (class I), 130 mg/dl for patients with ≥ 2 CHD risk factors (class II), and 160 mg/dl for the others (class III). Results on the efficacy of the therapy were divided into the following categories: 1) to target, 2) failure to reach the target by ≤ 30 mg/dl, 3) failure to reach the target by > 30 mg/dl. Data were analyzed by means of the CSS statistical software.**

Results. **Overall 58.2% of the patients were males and the average age of the population was 59.2 ± 10.1 years; 20.4% were diabetics, 34.5% smokers, 48.8% hypertensives, 16.9% had a previous myocardial infarction, 14.9% were suffering of stable angina, and 8.1% had undergone coronary artery bypass grafting and/or coronary angioplasty. Moreover 33.9% had a positive family history for CHD. Class I patients were 31.7% of the population, class II 52.9%, and class III 15.4%. Plasma lipid levels before treatment were on average 294 ± 37 mg/dl for total cholesterol, 211 ± 37 mg/dl for LDL cholesterol, 45 ± 16 mg/dl for HDL cholesterol, and 195 ± 104 mg/dl for plasma triglycerides. Of the patients 78.8% received dietary counseling, while 94.7% received hypolipidemic treatment (89.9% were only on statins). The average post-treatment value for total cholesterol was 225 ± 33 mg/dl (-23%), LDL cholesterol 145 ± 34 mg/dl (-31%), HDL cholesterol 50 ± 15 (+15%), and plasma triglycerides 151 ± 55 (-17%). When patients were stratified according to their LDL cholesterol target, 29.9% were on target, 34.0% missed it by ≤ 30 mg/dl, and 36.1% by > 30 mg/dl. In class I only 14.9% achieved the target, in class II 31.2%, in class III 61.8%.**

Conclusions. **These data show that general practitioners do not aim at an aggressive lipid lowering in patients at high risk, perhaps because of the limited knowledge of the need for modulating treatment according to the global CHD risk.**

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 7): 47S-57S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Elena Tragni

Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) Dipartimento di Scienze Farmacologiche Università degli Studi Via Balzaretti, 9 20133 Milano E-mail: elena.tragni@unimi.it

Introduzione

Evidenze provenienti da studi osservazionali su ampie casistiche hanno dimostrato l'esistenza di una relazione tra colesterolemia e malattia coronarica, mostrando chiaramente come i soggetti con valori basali di colesterolemia totale > 220-240 mg/dl sviluppino nel tempo eventi vascolari sia fatali che non fatali con frequenza elevata, rispetto a soggetti con analoghe caratteristiche, ma con valori basali più bassi di colesterolemia e che i soggetti portatori, oltre all'ipercolesterolemia, di altre condizioni (il fumo di sigaretta, un'elevata pressione arteriosa, la malattia diabetica) abbiano una probabilità maggiore di incorrere in eventi clinici legati alla malattia coronarica stessa rispetto ai soggetti solamente ipercolesterolemici[1-5].

Numerosi studi controllati di intervento, per converso, hanno dimostrato la stretta correlazione tra malattia coronarica e colesterolemia totale ed LDL; infatti riduzioni della concentrazione plasmatica di questi parametri, mediante farmaci specifici o modificazione dello stile di vita, si traducono in riduzioni dell'incidenza di eventi coronarici maggiori[6-15]. L'efficacia di questi interventi è stata dimostrata sia in soggetti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

in prevenzione primaria sia in soggetti coronaropatici (prevenzione secondaria).

Sulla base di queste evidenze il National Cholesterol Education Program (NCEP) ha definito nei suoi report (ATP II e ATP III)[16,17] i valori target di colesterolo LDL (C-LDL) da raggiungere con interventi sulle abitudini alimentari e/o farmacologici per effettuare una prevenzione cardiovascolare efficace. Nonostante la presenza di queste linee guida e la disponibilità di farmaci ipolipemizzanti efficaci e ben tollerati, l'ipercolesterolemia è trattata, nel nostro Paese, in una bassa percentuale di soggetti e l'intervento è spesso insufficiente o poco efficace[18].

Il seguente studio è stato condotto allo scopo di valutare l'approccio del medico generalista italiano nella gestione dell'ipercolesterolemia e l'efficacia delle terapie adottate nel raggiungere il target terapeutico, secondo le indicazioni riportate dal NCEP ATP II.

Materiali e metodi

Sono stati arruolati nello studio 85 medici di medicina generale che esercitano in Lombardia, i quali hanno valutato un totale di 1275 soggetti selezionati secondo la seguente procedura: ciascun medico ha inserito nel proprio database una chiave di ricerca per soggetti con diagnosi di ipercolesterolemia e/o in trattamento ipocolesterolemizzante, escludendo quei soggetti nei quali il trattamento era in corso da meno di 2 mesi o nei quali non era stato effettuato un controllo del profilo lipidico dopo almeno 2 mesi dall'inizio del trattamento; i soggetti risultanti da questa selezione sono stati ordinati secondo l'alfabeto e ne sono stati selezionati 15 per ciascun medico, secondo numeri di randomizzazione definiti dal centro coordinatore. Il disegno dello studio prevedeva la compilazione da parte del medico di una scheda di rilevamento dati in merito alle seguenti informazioni:

• *fattori di rischio coronarico maggiori.* Sono stati considerati, in accordo all'ATP II[16], i seguenti fattori di rischio coronarico maggiori: età (> 45 anni per i maschi, > 55 anni per le femmine), sesso maschile, diabete (per diagnosi medica), ipertensione (soggetti in trattamento antipertensivo) e abitudine al fumo (sono stati classificati come fumatori quei soggetti che fumavano almeno 10 sigarette al giorno, come ex fumatori i soggetti che avevano smesso di fumare, senza ricadute, da almeno 2 anni). Il medico ha inoltre riportato sulla scheda l'ultimo valore rilevato della pressione arteriosa per i soggetti non in terapia e l'ultimo valore pressorio pretrattamento per i pazienti in terapia;

• *storia personale di eventi coronarici maggiori*. Sono stati considerati i seguenti eventi coronarici maggiori: infarto miocardico, angina stabile, bypass aortocoronarico e angioplastica coronarica, documentati strumentalmente o da ricovero;

• *altri fattori di rischio.* Sono stati inoltre considerati per la valutazione i seguenti fattori di rischio coronarico minori: familiarità per eventi vascolari precoci occorsi nei parenti di primo grado (entro i 50 anni se uomini ed entro i 60 anni se donne) ed obesità (indice di massa corporea ≥ 30 kg/m^2);

• *livelli lipidici basali e attuali.* I lipidi considerati erano: colesterolo totale (CT), C-LDL, colesterolo HDL (C-HDL), trigliceridi (TG). Per livelli basali si intendevano i valori rilevati prima di un qualsiasi intervento ipolipemizzante (dieta e stile di vita e/o farmaci), mentre per attuali gli ultimi valori rilevati in corso di trattamento;

• *terapie in corso.* Sono state considerate la terapia dietetica ipolipemizzante (sì/no e data di prescrizione) e la terapia farmacologica con qualsiasi farmaco ipolipemizzante (principio attivo, dosaggio giornaliero e data di prescrizione).

Target del trattamento per il colesterolo LDL e totale. Il valore del target di trattamento è stato definito, secondo le linee guida americane ATP II, sulla base del numero di fattori di rischio coronarici maggiori e/o presenza di malattia coronarica conclamata, secondo le seguenti classi:

• classe I: corrispondente a 100 mg/dl di C-LDL e 160 mg/dl di CT per soggetti con eventi coronarici pregressi, indipendentemente dal numero di fattori di rischio coronarici maggiori;

• classe II: corrispondente a 130 mg/dl di C-LDL e 200 mg/dl di CT per soggetti con ≥ 2 o più fattori di rischio coronarici maggiori, oltre all'ipercolesterolemia;

• classe III: corrispondente a 160 mg/dl di C-LDL e 240 mg/dl di CT per pazienti con 0 od 1 fattore di rischio coronarico maggiore, oltre all'ipercolesterolemia.

Classificazione dell'intervento in corso in base ai livelli target di colesterolo LDL e totale. L'efficacia della terapia ipolipemizzante è stata valutata comparando i livelli lipidici in corso di terapia con i livelli del target da raggiungere. I soggetti sono stati così classificati: a target (livelli inferiori o uguali all'obiettivo terapeutico della classe di appartenenza); 1-30/1-40 mg/dl (livelli superiori al proprio target di 1-30 mg/dl per il C-LDL, di 1-40 mg/dl per il CT); ≥ 31/≥ 41 mg/dl (livelli superiori al proprio target di più di 30 mg/dl per il C-LDL, di 40 mg/dl per il CT).

Analisi dei dati. Le schede di rilevamento dati sono state inviate dai medici, in forma completamente anonima (sia per il soggetto che per il medico) ad una casella postale appositamente istituita per lo studio. I dati sono stati inseriti nel database allestito per lo studio da un operatore del centro coordinatore ed il loro corretto inserimento è stato verificato da due operatori indipendenti. Sono state eliminate le schede per le quali non era chiara la scrittura del medico o che contenevano dati cancellati o sovrascritti.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

I dati sono stati valutati mediante analisi statistica inferenziale, utilizzando il programma SPSS (versione 10.1).

Risultati

Sono pervenute 1275 schede di cui 1210 valutabili. Dei 1210 soggetti cui le schede si riferivano, di età media di 59.2 ± 10.1 anni (range 14-90 anni), il 58.2% erano maschi (n = 704). In tabella I sono riportate le caratteristiche basali dei soggetti.

Il 34.5% (n = 416) erano fumatori (> 10 sigarette/die), il 20.4% (n = 247) diabetici, il 48.8% (n = 593) ipertesi, il 13.1% (n = 159) obesi (indice di massa corporea ≥ 30 kg/m^2) e il 33.9% (n = 411) presentava una familiarità per patologie cardiovascolari.

I livelli plasmatici medi (± DS) dei differenti lipidi sono riportati in tabella I[19], come pure i valori medi di pressione arteriosa sistolica e diastolica, calcolati su 626 soggetti (52.3%). Per i rimanenti 584 pazienti, il medico non ha riportato i valori pressori basali.

Tabella I. Caratteristiche basali dei soggetti.

Età (anni)	59.2 ± 10.1
Sesso maschile (%)	58.2
Fumatori (> 10 sigarette/die) (%)	34.5
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	151.6 ± 18.2
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	90.9 ± 10.6
Colesterolo totale (mg/dl)	293.8 ± 36.8
Colesterolo HDL (mg/dl)	45.3 ± 15.5
Colesterolo LDL (mg/dl)*	210.8 ± 36.8
Trigliceridi (mg/dl)	195.2 ± 103.9
Ipertensione (%)	48.8
Diabete (%)	20.4
Obesità (IMC ≥ 30 kg/m^2) (%)	13.1
Familiarità per malattia coronarica (%)	33.9

IMC = indice di massa corporea. * calcolato con la formula di Friedewald et al.[19].

Per quanto concerne la storia personale di malattia coronarica, il 16.9% (n = 205) dei pazienti era incorso in eventi di infarto miocardico, il 14.9% (n = 182) di angina e l'8.1% (n = 98) di bypass aortocoronarico e/o angioplastica coronarica.

Dei 1210 soggetti il 78.8% seguiva una dieta ipolipemizzante al momento dell'arruolamento allo studio; il 94.7% era in terapia farmacologica con uno o più farmaci ipolipemizzanti: 1088 soggetti (95.1% dei soggetti in terapia farmacologica) erano in trattamento con sole statine; 28 soggetti (2.5%) con fibrati e 21 (1.8%) con una combinazione di statine e fibrati. Dei soggetti in trattamento con statine singole od in associazione, 482 (43.4%) aveva una prescrizione di atorvastatina (13.6 mg/die), 34 (3.1%) di cerivastatina (0.2 mg/die), 15 (1.4%) di fluvastatina (36.7 mg/die), 149 (13.4%) di pravastatina (21.5 mg/die), 374 (33.7%) di simvastatina (20.6 mg/die) e 56 (5.2%) di una statina non precisata. I dosaggi più utilizzati erano 10 mg/die per atorvastatina (70% circa dei soggetti trattati con questo principio attivo), 20 mg/die per simvastatina (80%) e 20 mg/die per pravastatina (86%). Tra i farmaci appartenenti alle classi dei fibrati o delle resine, prescritti singolarmente, gemfibrozil veniva assunto da 14 soggetti (1.1%) alla dose media di 942.9 mg/die.

In tabella II sono riportati i valori medi (± DS) di CT, TG, C-HDL e C-LDL prima e in corso (da almeno 2 mesi) di una qualsiasi terapia ipolipemizzante e la variazione percentuale osservata: 384 (31.7%) soggetti, sulla base del loro profilo di rischio, rientravano nella classe I (target C-LDL 100 mg/dl), 640 (52.9%) nella classe II (target C-LDL 130 mg/dl), i rimanenti 186 (15.4%) nella classe III (target C-LDL 160 mg/dl).

Se consideriamo la distribuzione dei fattori di rischio maggiori e minori dei soggetti nelle tre classi di target si può osservare come nella classe III sia presente la percentuale più alta di donne (84.4 vs 26.3% della classe I), la più bassa di diabetici (3.7 vs 23.6%) e di

Tabella II. Profilo lipidico.

	N.	Minimo	Massimo	Media ± DS
Prima della terapia (mg/dl)				
Colesterolo totale	1195	194	640	293.8 ± 36.8
Colesterolo HDL	1158	15	144	45.3 ± 15.5
Colesterolo LDL	1111	97	509	210.8 ± 36.8
Trigliceridi	1168	52	1291	195.2 ± 103.9
In corso di terapia (mg/dl)				
Colesterolo totale	1173	150	479	224.7 ± 32.7
Colesterolo HDL	1146	15	160	50.1 ± 15.1
Colesterolo LDL	1132	66	414	144.9 ± 34.4
Trigliceridi	1146	49	894	151.0 ± 54.7
Variazioni (%)				
Colesterolo totale	1173	-55	26	-23.1 ± 10.5
Colesterolo HDL	1131	-67	300	+14.5 ± 25.7
Colesterolo LDL	1083	-73	48	-30.8 ± 14.9
Trigliceridi	1140	-94	89	-17.1 ± 20.2

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

ipertesi (2.6 vs 62.7%). Non si riscontrano differenze significative nella distribuzione dell'obesità e della familiarità per eventi cardiovascolari (Tab. III).

In tabella IV sono riportati i valori medi delle variabili quantitative rilevate per ciascuna classe di target; si osserva un decremento progressivo dalla classe I alla III per età e pressione arteriosa, mentre per tutti i parametri lipidici l'andamento è inverso con un aumento della concentrazione dalla classe I alla III, ad eccezione dei TG per i quali non è evidenziabile alcun trend.

Analizzando l'approccio terapeutico utilizzato dal medico, a seconda della classe di appartenenza del soggetto, non si notano differenze significative per quanto riguarda la terapia farmacologica, prescritta al 96, 94 e 95% dei soggetti appartenenti rispettivamente alle classi I, II e III; si possono invece osservare piccole differenze nella prescrizione della dieta ipolipemizzante, consigliata al 78, 78 ed 83% rispettivamente. Le statine rappresentano il farmaco d'elezione nelle tre classi (92, 89, 90% rispettivamente). Tra le statine, cerivastatina e fluvastatina mostrano un utilizzo simile nelle tre classi di rischio, mentre i pattern di prescrizione per atorvastatina e simvastatina sono tra loro opposti (40.3, 44.3 e 47.1% per atorvastatina vs 39.5, 32.3 e 26.2% per simvastatina); pravastatina mostra un andamento ancora differente (9.7, 15.3 e 15.3%). Per tutte le statine il dosaggio giornaliero medio diminuisce, seppure non marcatamente, passando dalla classe I alla classe III (15.3, 13.1 e 12.5 mg/dl per atorvastatina; 23.9, 21.1 e 19.5 mg/dl per simvastatina).

L'efficacia della terapia è stata valutata in relazione al raggiungimento del target sia per i livelli di CT che di C-LDL; tuttavia in questo lavoro vengono riportate solo le analisi in funzione di quest'ultimo lipide. Settantotto schede non erano valutabili per la mancanza del valore del C-LDL post-terapia. Dei 1132 soggetti valutabili, il 29.9% ha raggiunto il target previsto in seguito all'intervento ipolipemizzante; il 34.0% ha ottenuto livelli superiori al target di 1-30 mg/dl; per il rimanente 36.1% i livelli post-trattamento sono stati superiori al target per più di 30 mg/dl.

Relativamente alla classe di target di appartenenza, si evidenzia il pattern riportato in figura 1: nella classe I solo il 14.6% dei soggetti ha raggiunto il proprio target terapeutico, nella classe II il 30.0%, nella classe III il 62.5%.

Le variazioni osservate nei livelli plasmatici di C-LDL prima e dopo terapia confermano questo andamento. Infatti, i soggetti che hanno raggiunto il target terapeutico mostrano la variazione percentuale maggiore nei livelli di CT, TG, C-HDL e C-LDL (-29.01, -19.2, +18.7 e -41.2% rispettivamente) (Tab. V).

Per quanto riguarda i risultati ottenuti in funzione della terapia farmacologica, data la scarsa numerosità dei soggetti in trattamento con fibrati e resine o con le diverse associazioni, sono stati considerati per la valutazione solo i dati dei soggetti in trattamento con statine che non si discostano dai risultati generali (30, 33, 36% rispettivamente a target, 1-30 e ≥ 31 mg/dl).

Tabella III. Distribuzione percentuale dei fattori di rischio nelle classi di target.

Fattore di rischio	Classe I	Classe II	Classe III
Sesso maschile	73.7	61.3	15.6
Diabete	23.6	23.2	3.7
Ipertensione	62.7	53.7	2.6
Familiarità	42.4	29.5	31.1
Obesità	12.2	14.2	11.2

Tabella IV. Livelli medi (± DS) dei fattori di rischio nelle classi di target.

Fattore di rischio	Classe I	Classe II	Classe III
Età (anni)	61.2 ± 8.6	59.0 ± 9.9*	55.6 ± 12.0*§
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	154.7 ± 19.0	152.3 ± 16.7	136.2 ± 15.4*§
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	93.4 ± 12.1	90.7 ± 9.2*	82.5 ± 6.7*§
Colesterolo totale			
Basale (mg/dl)	283.3 ± 38.4	296.8 ± 33.2*	304.8 ± 39.6*§
In corso di terapia (mg/dl)	213.7 ± 33.0	228.7 ± 30.7*	233.4 ± 32.8*
Variazione (%)	-24.1	-22.5	-22.8
Colesterolo HDL			
Basale (mg/dl)	44.4 ± 13.9	45.1 ± 15.4	47.4 ± 18.4
In corso di terapia (mg/dl)	50.8 ± 14.5	48.9 ± 14.2	52.7 ± 18.7§
Variazione (%)	+17.3	+12.04*	+17.4
Colesterolo LDL			
Basale (mg/dl)	201.1 ± 37.5	213.3 ± 33.8*	222.4 ± 40.3*§
In corso di terapia (mg/dl)	133.2 ± 34.1	149.4 ± 32.5*	154.0 ± 35.1*
Variazione (%)	-33.4	-29.4*	-30.2
Trigliceridi			
Basale (mg/dl)	187.2 ± 82.9	204.7 ± 119*	178.2 ± 75.4§
In corso di terapia (mg/dl)	150.2 ± 61.8	153.6 ± 51.7	143.5 ± 47.9
Variazione (%)	-16.3	-18.1	-14.8

* $p > 0.05$ all'analisi univariata (Scheffè) classe I vs II e III; § $p > 0.05$ all'analisi univariata (Scheffè) classe II vs III.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

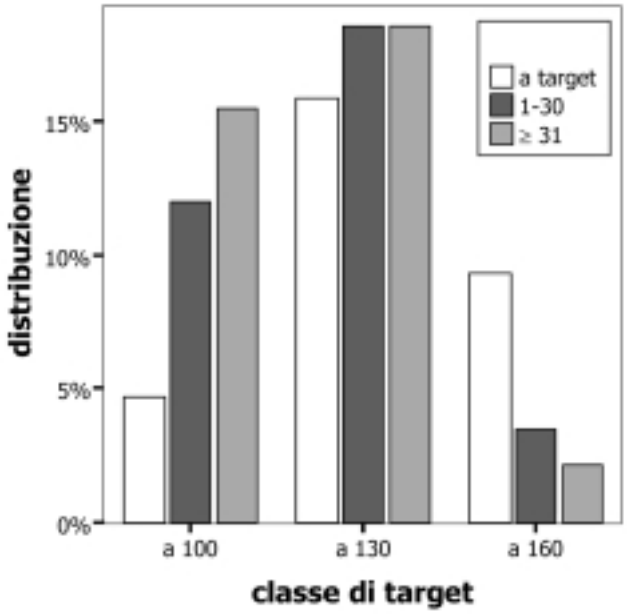

Figura 1. *Distribuzione dei risultati del trattamento in funzione della classe di target del colesterolo LDL di appartenenza. Il χ^2 di Pearson era significativo (p < 0.001).*

Atorvastatina, alla dose media utilizzata, risulta più efficace nel raggiungimento del target terapeutico, con un trend inverso rispetto a quello generale e di tutte le altre statine (41, 36, 23% con atorvastatina vs 32, 18, 50% con cerivastatina; 23, 26, 51% con pravastatina; 19, 34, 46% con simvastatina). In tabella VI sono riportati i risultati ottenuti con le diverse statine ai dosaggi giornalieri più utilizzati.

I dati del profilo lipidico, ed in particolare del C-LDL, supportano nuovamente queste evidenze: la riduzione di questa lipoproteina nei soggetti in statine è stata del 41.8 ± 11.3%, 33.1 ± 12.0%, 20.8 ± 11.7% rispettivamente nelle tre classi di risultato (a target, 1-30 e ≥ 31 mg/dl).

Confronto linee guida ATP II e ATP III. Durante la raccolta delle schede sono state pubblicate le nuove linee guida della NCEP (ATP III)[17]. I risultati ottenuti, valutati secondo l'ATP II, sono stati analizzati anche considerando i nuovi criteri ATP III. Per stabilire il target di colesterolemia LDL da raggiungere e classificare i soggetti in classe I (a 100 mg/dl), in classe II (a 130 mg/dl) ed in classe III (a 160 mg/dl), si devono valutare i seguenti fattori di rischio: fumo, ipertensione (terapia antipertensiva e/o pressione arteriosa > 140/90 mmHg), C-HDL (< 40 mg/dl), storia familiare di malattia coronarica precoce (maschi < 55 anni, femmine < 65 anni), età (maschi > 45 anni, femmine > 55 anni). La presenza di C-HDL > 60 mg/dl viene considerata un fattore di rischio "negativo", che rimuove un fattore dal conteggio totale. La presenza di diabete e di livelli di rischio coronarico assoluto (RCA) > 20% in 10 anni sono considerati come rischi equivalenti di malattia coronarica. Le classi sono così definite:

Tabella VI. Efficacia delle statine in funzione della dose.

Principio attivo	A target	1-30 mg/dl	≥ 31 mg/dl
Atorvastatina			
10 mg/die	48%	33%	19%
20 mg/die	32%	47%	21%
40 mg/die	30%	40%	30%
Cerivastatina			
0.2 mg/die	28.1%	15.6%	56.3%
Fluvastatina			
40 mg/die	18.2%	9.1%	72.7%
Pravastatina			
20 mg/die	25.5%	25.5%	49%
40 mg/die	33.3%	41.6%	25.1%
Simvastatina			
10 mg/die	38.8%	33.3%	27.9%
20 mg/die	17.2%	34.3%	48.5%
40 mg/die	14.8%	59.3%	25.9%

Tabella V. Profilo lipidico pre e postintervento in funzione dei risultati ottenuti.

	A target	1-30 mg/dl	≥ 31 mg/dl
Colesterolo totale			
Basale (mg/dl)	287.7 ± 30.0	289.4 ± 38.1	301.8 ± 38.2*§
In corso di terapia (mg/dl)	202.7 ± 21.4	216.9 ± 25.3*	249.7 ± 29.9*§
Variazione (%)	-29.01	-24.4*	-16.7*§
Colesterolo HDL			
Basale (mg/dl)	49.6 ± 15.3	45.6 ± 15.7*	40.3 ± 13.9*§
In corso di terapia (mg/dl)	56.7 ± 16.3	50.2 ± 13.3*	43.9 ± 12.9*§
Variazione (%)	+18.7	+14.3	+11.3*
Colesterolo LDL			
Basale (mg/dl)	200.3 ± 32.2	207.5 ± 36.7*	223.8 ± 36.9*§
In corso di terapia (mg/dl)	115.8 ± 20.4	137.5 ± 19.5*	175.5 ± 29.6*§
Variazione (%)	-41.2	-32.4*	-20.5*§
Trigliceridi			
Basale (mg/dl)	198.4 ± 90.1	185.6 ± 90.1	196.8 ± 116
In corso di terapia (mg/dl)	150.5 ± 47.5	146.1 ± 47.5	151.3 ± 45.5
Variazione (%)	-19.2	-17.2	-15.3*

* p > 0.05 all'analisi univariata (Scheffè) classe I vs II e III; § p > 0.05 all'analisi univariata (Scheffè) classe II vs III.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

• classe I: storia personale di malattia coronarica o rischio equivalente di malattia coronarica (RCA > 20%);
• classe II: ≥ 2 fattori di rischio (RCA ≤ 20%);
• classe III: 0-1 fattore di rischio (RCA ≤ 20%).

Poiché il dato del RCA è indispensabile nella valutazione, per effettuare questa comparazione e determinare di conseguenza l'efficacia dell'intervento adottato dai medici, alla luce delle nuove indicazioni, sono stati utilizzati i dati dei 373 soggetti con RCA calcolabile più i soggetti con diabete e storia di eventi cardiovascolari, per un totale di 836 soggetti.

I livelli di RCA calcolato, come precedentemente descritto, in 373 soggetti sono riportati in tabella VII.

Considerando le categorie di rischio indicate dalle linee guida delle Società Scientifiche europee i soggetti con RCA calcolabile erano così distribuiti come mostrato in figura 2[20,21]. Su un totale di 373 soggetti valutati, il 57.4% (n = 214) presentava un valore di RCA pre-trattamento ≥ 20%; il 35.1% (n = 130) manteneva valori di RCA ≥ 20% anche dopo l'intervento ipolipemizzante.

È necessario in via preliminare confrontare le caratteristiche del nuovo sottogruppo ("soggetti RCA") con quelle della popolazione generale, per poter estrapolare i risultati ottenuti (Tabb. VIII e IX). Il dato sull'ipertensione risulta molto differente nei due gruppi per il fatto che i valori pressori erano noti solo nel 50% circa del totale dei soggetti, cioè in quei soggetti in cui è stato possibile calcolare il RCA e che, con molta probabilità, sono più seguiti dal medico perché ipertesi. In generale si può affermare che vi sia una buona corrispondenza di valori tra i due gruppi; questo ci permette di ritenere gli 836 soggetti come rappresentativi dell'intero campione dello studio.

Il numero medio di fattori di rischio, oltre alla colesterolemia LDL, era 2.4 ± 1.1 (range -1/+5); i soggetti si distribuivano nelle classi di target come mostrato in tabella X, in cui vengono riportati a confronto i dati ATP II vs i dati ATP III.

Si può notare come la distribuzione percentuale dei soggetti nelle classi di rischio sia molto differente: secondo ATP II la percentuale maggiore dei soggetti trattati (47%) rientra in classe II, mentre secondo ATP III l'82% dei pazienti rientra invece in classe I. Differenti sono anche i risultati del trattamento (Tab. XI).

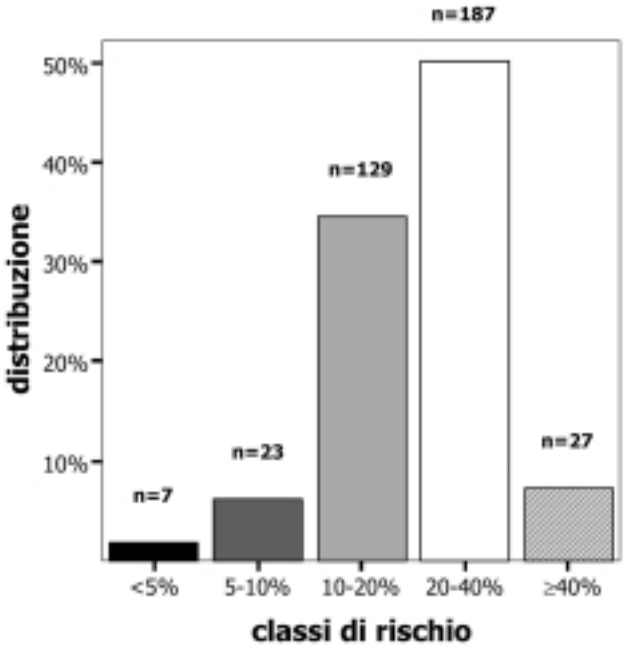

Figura 2. *Distribuzione dei soggetti nelle classi di rischio secondo Framingham[20,21].*

La tabella XI mostra come si è ottenuta la nuova distribuzione nelle classi di rischio. Bisogna tener presente che il sesso maschile era considerato un fattore di rischio, mentre con l'ATP III entra nella determinazione dell'età a rischio, ma non conta più direttamente; la familiarità non era un fattore di rischio, come pure bassi livelli di C-HDL; d'altra parte livelli di C-HDL > 60 mg/dl, secondo l'ATP III, fanno eliminare un fattore di rischio; 277 soggetti sono passati dalle classi II e III (ATP II) alla classe I (ATP III) per la presenza di diabete o di una RCA > 20% in anni.

In tabella XII sono riportati i dati relativi all'efficacia; dal 27% di soggetti a target, secondo ATP II, con le nuove direttive si passa al 19% con un ovvio aumento della percentuale di soggetti che raggiungono livelli di C-LDL molto lontani dal target terapeutico.

La figura 3 mostra l'efficacia dei risultati in ciascuna delle classi di target.

Nel documento ATP III viene anche suggerita la valutazione dei livelli di colesterolo non HDL (CT –

Tabella VII. Profilo del rischio coronarico assoluto (RCA).

RCA	N.	Media ± DS	Classe II	Classe III	A target	1-30 mg/dl	≥ 31 mg/dl
Pre-terapia (% in 10 anni)	373	22.9 ± 10.4	24.5 ± 10.0 (314)	14.9 ± 9.0 (59)	19.4 ± 10.0 (146)	22.5 ± 9.3 (112)	28.2 ± 10.2 (110)
Post-terapia (% in 10 anni)	370	18.0 ± 9.6	19.3 ± 9.3	11.4 ± 7.9	13.5 ± 7.8	17.9 ± 8.1	24.2 ± 9.8
Variazione (punti %)	370	-4.9 ± 2.7	5.2 ± 2.7	3.6 ± 2.0	-5.9 ± 2.8	-4.6 ± 2.4	-4.0 ± 2.4
Riduzione (%)	370	23.5 ± 12.4	22.7 ± 11.4	27.6 ± 13.3	32.5 ± 9.8	20.9 ± 9.5	14.4 ± 10.0

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

Tabella VIII. Fattori di rischio a confronto tra soggetti con rischio coronarico assoluto (RCA) e popolazione.

Fattori di rischio	Soggetti RCA		Popolazione	
	N.	Media ± DS	N.	Media ± DS
Età	832	60.0 ± 9.3	1204	59.2 ± 10.1
Pressione arteriosa sistolica	617	151.8 ± 18.1	626	151.6 ± 18.2
Pressione arteriosa diastolica	617	90.9 ± 10.5	626	90.9 ± 10.6
Pre-terapia				
Colesterolo totale	826	291.1 ± 36.5	1195	293.8 ± 36.8
Colesterolo HDL	808	44.8 ± 15.1	1158	45.3 ± 15.5
Colesterolo LDL	783	208.3 ± 36.3	1111	210.8 ± 368
Trigliceridi	822	194.7 ± 100.9	1168	195.2 ± 103.9
Post-terapia				
Colesterolo totale	815	221.5 ± 32.4	1173	224.7 ± 32.7
Colesterolo HDL	807	50.0 ± 15.1	1146	50.1 ± 15.1
Colesterolo LDL	801	141.9 ± 35.0	1132	144.9 ± 34.4
Trigliceridi	809	150.0 ± 54.0	1146	151.0 ± 54.7
Variazione				
Colesterolo totale	815	-23.4 ± 10.2	1173	-23.1 ± 10.5
Colesterolo HDL	796	14.7 ± 24.5	1131	14.5 ± 25.7
Colesterolo LDL	768	-31.6 ± 14.8	1083	-30.8 ± 14.9
Trigliceridi	808	-17.6 ± 20.1	1140	-17.1 ± 20.2
Sesso maschile	60.5%		58.2%	
Diabete	29.5%		20.4%	
Ipertensione	62.2%		48.8%	
Obesità	13.2%		13.1%	
Familiarità	34.9%		33.9%	
Fumatori	49.5%		49.9%	

Tabella IX. Terapie farmacologiche a confronto tra soggetti con rischio coronarico assoluto (RCA) e popolazione.

	Soggetti RCA	Popolazione
Classe (%)		
Statine	89.8	91.1
Fibrati	2.0	2.3
Resine	0.2	0.2
Statine + fibrati	2.3	1.8
Statine + resine	0.1	0.1
Solo dieta	3.7	4.1
Principio attivo (%)		
Atorvastatina	41.0	43.4
Cerivastatina	3.0	3.1
Fluvastatina	1.4	1.4
Pravastatina	12.7	13.4
Simvastatina	36.1	33.7
Statine	5.7	5.1
Gemfibrozil	0.8	1.3

C-HDL) come obiettivo secondario, di 30 mg/dl più alto di quello per le LDL, nel caso in cui anche i TG siano elevati (> 200 mg/dl).

In tabella XIII sono riportati i valori medi (± DS) di questo marker prima e in corso di terapia, la variazione media prodotta dalla terapia, la distribuzione dei soggetti nelle tre classi in base al target da raggiungere (valgono gli stessi criteri per la definizione delle categorie di rischio per il C-LDL) ed il corrispondente risultato (a target/non a target). Non si riscontrano differenze nell'efficacia della terapia ipolipemizzante (20% a target per il colesterolo non HDL vs 19% a target per

Tabella X. Classificazione dei soggetti sulla base del target terapeutico da raggiungere.

Classi di rischio	ATP II	ATP III
I	383 (46%)	690 (82%)
II	392 (47%)	91 (11%)
III	61 (7%)	55 (7%)

Tabella XI. Distribuzione dei soggetti dalle classi di target ATP II e ATP III.

ATP II	N.	ATP III		
		Classe I	Classe II	Classe III
Classe I	383	383 (100%)		
Classe II	392	255 (73%)	82 (21%)	25 (6%)
Classe III	61	22 (36%)	9 (15%)	30 (49%)

Tabella XII. Efficacia del trattamento.

Risultati ATP II	
A target	218 (27%)
1-30 mg/dl	268 (34%)
≥ 31 mg/dl	315 (39%)
Risultati ATP III	
A target	154 (19%)
1-30 mg/dl	240 (30%)
≥ 31 mg/dl	407 (51%)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

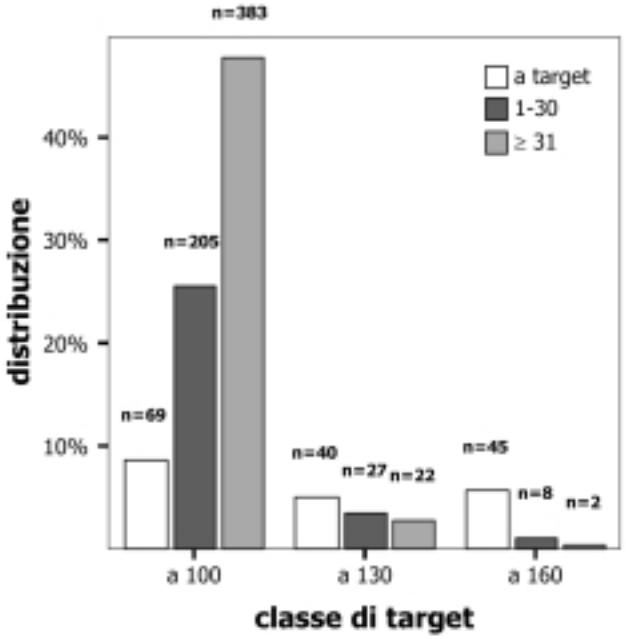

Figura 3. *Distribuzione dei risultati nelle differenti classi di target del colesterolo LDL, secondo le linee guida ATP III.*

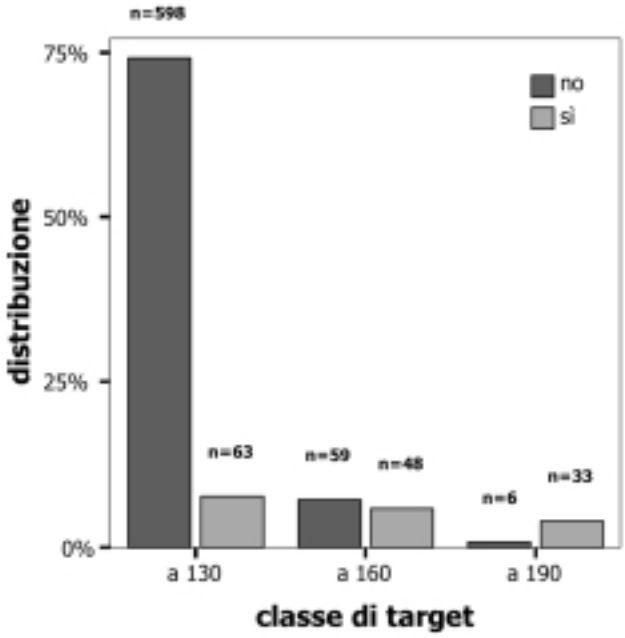

Figura 4. *Distribuzione dei risultati del trattamento nelle differenti classi di target per il colesterolo non HDL, secondo l'ATP III.*

il C-LDL). In figura 4 è mostrato il raggiungimento dell'obiettivo nelle tre classi di target.

Discussione

Sono state pubblicate ormai molte linee guida per la prevenzione primaria e secondaria delle malattie coronariche[20-23]. Esse raccomandano da alcuni anni di basare la decisione di utilizzo di una terapia ipolipemizzante in pazienti con o senza malattia coronarica documentata, sulla base dei livelli plasmatici di C-LDL e del profilo di rischio. Malgrado le indicazioni delle linee guida, nella popolazione italiana, solo ad un terzo circa dei pazienti eleggibili viene prescritta una terapia ipolipemizzante nella pratica clinica (anche in prevenzione secondaria) e molti pazienti trattati non raggiungono il loro target terapeutico. Questa sottoutilizzazione influenza notevolmente gli esiti clinici dei pazienti e la loro qualità della vita, inoltre ha un impatto economico pesante per la società. Le motivazioni possono essere ritrovate nella conoscenza e nell'atteggiamento di medici e pazienti e nella scarsa percezione da parte degli operatori sanitari dei fattori economici[24-27].

I medici di medicina generale si trovano in una posizione fondamentale per implementare le linee guida attraverso la determinazione dei fattori di rischio, il miglioramento delle strategie di intervento ed il monitoraggio del profilo lipidico per verificare il raggiungimento dei target e l'adattamento conseguente della terapia. Inoltre l'educazione e la motivazione del paziente possono aumentare la compliance ai farmaci e alle modificazioni dello stile di vita.

Obiettivo dello studio era la valutazione dell'efficacia della strategia di intervento adottata dal medico di medicina generale per il trattamento dell'ipercolestero-

Tabella XIII. Colesterolo non HDL.

		N.	Media ± DS
Colesterolo non HDL pre-terapia (mg/dl)		808	245.85 ± 38.081
Colesterolo non HDL post-terapia (mg/dl)		807	171.72 ± 35.527
Variazione (%)		796	-29.676 ± 13.0135
	Obiettivo	N.	Distribuzione (%)
Classe I	a 130	690	82.5
Classe II	a 160	91	10.9
Classe III	a 190	55	6.6
Risultato			
A target		169	20.9
Non a target		638	79.1

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

lemia in soggetti con o senza storia personale di malattie cardiovascolari.

A tal fine è stato disegnato un semplice studio osservazionale che ha coinvolto 85 medici generalisti lombardi, ai quali era richiesta la compilazione di 15 schede di altrettanti soggetti ipercolesterolemici estratti casualmente dal proprio archivio. I dati anamnestici da inserire erano relativi alla presenza di fattori di rischio coronarici maggiori (età, sesso, abitudine al fumo, diabete, ipertensione) e minori (obesità e storia familiare di eventi cardiovascolari precoci), ai livelli di pressione arteriosa sistolica e diastolica e di lipidi (CT, C-HDL, TG e C-LDL) prima di una qualunque terapia ipolipemizzante e in corso di terapia da almeno 2 mesi. Il medico doveva quindi stabilire a quale classe di target i soggetti appartenevano, utilizzando come criteri quelli indicati dalle linee guida del NCEP ATP II[16], in vigore in quel periodo e valutare il risultato della terapia prescritta (dieta e/o farmaci, da riportare come principi attivi con la relativa posologia e data di inizio prescrizione), comparando i livelli di CT e C-LDL raggiunti con quelli da raggiungere.

I soggetti selezionati presentavano, oltre al fattore di rischio ipercolesterolemia, un quadro abbastanza variegato di fattori di rischio maggiori e minori, con una proporzione maggiore di soggetti in prevenzione primaria, ma con ≥ 2 fattori di rischio concomitanti (53%), con un target da raggiungere di 130 mg/dl di C-LDL (classe II).

Il primo dato che emerge da questo studio è che la quasi totalità dei medici prescrive farmaci appartenenti alla classe delle statine, con una prevalenza netta di simvastatina e atorvastatina e che utilizza dosaggi relativamente bassi per ciascuno di questi farmaci (quale ad esempio 10 mg/die per atorvastatina, 20 mg/die per simvastatina). Il differente utilizzo dei due principi attivi nelle tre classi di target rispecchia la nota della Commissione Unica del Farmaco in vigore al momento che decretava la rimborsabilità solo di simvastatina e pravastatina nei soggetti in prevenzione secondaria (classe I).

Un secondo dato molto importante è l'efficacia del trattamento nel ridurre i livelli di C-LDL (-31 ± 15%), che denota una buona compliance dei soggetti alla terapia prescritta; tuttavia le concentrazioni plasmatiche medie di C-LDL raggiunte sono superiori (145 ± 34 mg/dl) al livello medio di target da raggiungere (130 mg/dl) e necessiterebbero quindi un'intensificazione della terapia con prescrizione di dosaggi più alti dei farmaci. Si può quindi ipotizzare che i medici di medicina generale non perseguono gli obiettivi terapeutici predefiniti in relazione al profilo globale di rischio cardiovascolare del soggetto per il trattamento ipolipemizzante, ma privilegiano, forse, la sicurezza d'uso del farmaco, anche in considerazione della sua somministrazione prolungata.

Poiché durante lo svolgimento dello studio sono state pubblicate le nuove linee guida del NCEP (ATP III)[17], in aggiunta al disegno originale dello studio, i dati ottenuti sono stati analizzati secondo i nuovi criteri ed è stata condotta una valutazione comparativa con i risultati ATP II. Le nuove linee guida prevedono la stima del rischio coronarico globale, attraverso la funzione di Framingham, per la determinazione del target terapeutico. La presenza di diabete e di un RCA > 20% in 10 anni conferisce al soggetto un rischio equivalente di malattia coronarica; pertanto tutti i soggetti con queste caratteristiche, classificati in precedenza in classe II o III, ricadono ora nella classe I. Il loro target si abbassa a 100 mg/dl e l'efficacia del trattamento risulta ancora inferiore. Il calcolo del RCA ha permesso comunque di stimare l'entità del beneficio terapeutico anche in termini di possibili eventi risparmiati, in quanto la sola riduzione dei livelli plasmatici di CT e C-LDL e l'aumento dei livelli di C-HDL, ha comportato una riduzione di circa 5 punti percentuali del rischio assoluto, che si traducono nella probabilità di sviluppare in 10 anni 40 eventi coronarici in meno nel sottogruppo di soggetti valutato.

Lo studio nel suo complesso ha dei limiti metodologici: esso ha coinvolto solo una parte dei medici della Lombardia e quindi i dati emersi potrebbero non essere rappresentativi né della regione né dell'Italia; inoltre le analisi biochimico-cliniche del profilo lipidico sono state condotte in differenti laboratori e questo porta sicuramente ad una grande variabilità dei risultati, soprattutto per quanto riguarda i livelli del C-HDL e dei TG.

La conclusione generale che si può trarre da questa osservazione è che, adottando i criteri definiti dall'ATP III, il medico è indirizzato alla conoscenza dello stato vascolare globale del soggetto, che considera la presenza dei fattori di rischio non più solo come numero, ma anche come capacità di concorrere in modo sinergico ad aumentare il rischio coronarico e deve di conseguenza intensificare la strategia di intervento per raggiungere il target previsto.

Altri studi sono in corso per valutare e comprendere questa problematica; ad esempio lo studio EASY (studio osservazionale dell'applicazione delle linee guida NCEP in setting specialistici) (Tab. XIV) si pro-

Tabella XIV. Sintesi dello studio EASY.

Studio osservazionale prospettico multicentrico finalizzato a verificare quanto le linee guida NCEP siano state recepite presso i centri di medicina specialistica.
Saranno coinvolti 300 centri specialistici (cardiologia, diabetologia, medicina interna).
Nei mesi di gennaio-febbraio 2004 verrà effettuata la raccolta dei dati; in ciascun centro il periodo di osservazione durerà dai 3 agli 8 giorni, nell'arco di 2 settimane. In questi giorni verranno raccolti i dati di tutti i pazienti consecutivi che si presenteranno al centro, per un totale di circa 15 000 pazienti arruolati.
Verrà valutato il raggiungimento del target terapeutico della classe di rischio a cui appartiene ciascun paziente, secondo quanto riportato dalle linee guida NCEP ATP III.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

pone di verificare quanto le indicazioni dell'ATP III vengano seguite presso i centri di medicina specialistica, di analizzare eventuali discrepanze rispetto alle suddette linee guida e di elaborare proposte di intervento educazionale con lo scopo di avvicinare il comportamento medico a quello suggerito dagli organismi scientifici internazionali.

Riassunto

Razionale. Le linee guida attualmente disponibili suggeriscono di basare la decisione di impiego dei farmaci ipolipemizzanti, e l'aggressività della terapia, sul rischio coronarico globale dei soggetti candidati. A tale proposito, le linee guida fissano differenti target terapeutici nei soggetti con differente rischio di malattia coronarica. Molto spesso, tuttavia, il medico non porta il paziente ipercolesterolemico al target terapeutico (colesterolo totale ed LDL) proposto per il suo livello di rischio dalle linee guida. Scopo di questa indagine è stato valutare l'efficacia di un trattamento ipocolesterolemizzante nel raggiungimento dell'obiettivo terapeutico secondo le linee guida del NCEP ATP II in un campione di pazienti afferenti ad un gruppo di medici di medicina generale della Lombardia.

Materiali e metodi. Ottantacinque medici di medicina generale hanno riportato in modo standardizzato, su schede predisposte *ad hoc*, i dati riguardanti la presenza di fattori di rischio coronarico maggiori e minori per almeno 15 pazienti ipercolesterolemici, selezionati dal loro database, per un totale di 1275 pazienti. Sulla base del documento ATP II, il target del colesterolo LDL era fissato in 100 mg/dl nei pazienti con malattia cardiovascolare pregressa (classe I), 130 mg/dl per i pazienti con ≥ 2 fattori di rischio per malattia coronarica (classe II) e 160 mg/dl per tutti gli altri (classe III). I risultati dell'efficacia delle terapie adottate sono stati suddivisi nelle seguenti categorie: 1) a target; 2) non a target per ≤ 30 mg/dl; 3) non a target per > 30 mg/dl. I dati sono stati analizzati con il software SPSS.

Risultati. Il 58.2% dei pazienti era di sesso maschile e l'età media era di 59.2 ± 10.1 anni; il 20.4% dei pazienti erano diabetici, il 34.5% fumatori, il 48.8% ipertesi; il 16.9% avevano pregresso infarto miocardico, il 14.9% angina stabile e l'8.1% erano stati sottoposti a bypass aortocoronarico e/o angioplastica coronarica. Inoltre il 33.9% aveva una storia familiare positiva per malattia coronarica. I pazienti nella classe I erano il 31.7% della popolazione arruolata, nella classe II il 52.9% e nella classe III il 15.4%. I livelli plasmatici di lipidi prima del trattamento erano 294 ± 37 mg/dl per il colesterolo totale, 211 ± 37 mg/dl per il colesterolo LDL, 45 ± 16 mg/dl per il colesterolo HDL e 195 ± 104 mg/dl per i trigliceridi. Al 78.8% dei pazienti era stata prescritta una dieta, mentre al 94.7% una terapia ipolipemizzante (l'89.9% assumeva solo statine). I livelli plasmatici di lipidi in corso di trattamento erano 225 ± 33 mg/dl per il colesterolo totale (-23%), 145 ± 34 mg/dl per il colesterolo LDL (-31%), 50 ± 15 mg/dl per il colesterolo HDL (+15%) e 151 ± 55 mg/dl per i trigliceridi (-17%). Quando i soggetti venivano stratificati in funzione del loro obiettivo terapeutico per il colesterolo LDL, il 29.9% era a target, il 34.0% aveva livelli superiori al valore target ≤ 30 mg/dl, mentre il 36.1% > 30 mg/dl. In classe I solo il 14.9% ha raggiunto il target, in classe II il 31.2%, in classe III il 61.8%.

Conclusioni. Questi dati suggeriscono che i medici di medicina generale non sempre attuano un trattamento ipolipemizzante aggressivo nei loro pazienti ad alto rischio.

Parole chiave: Ipercolesterolemia; Studio osservazionale; Terapia.

Bibliografia

1. Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, Kuller LH, Wentworth D. Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men. Lancet 1986; 2: 933-6.
2. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. JAMA 1986; 256: 2835-8.
3. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986; 124: 903-15.
4. Menotti A, Keys A, Blackburn H, et al. Comparison of multivariate predictive power of major risk factors for coronary heart diseases in different countries: results from eight nations of the Seven Countries Study, 25-year follow-up. J Cardiovasc Risk 1996; 3: 69-75.
5. Cesana GC, de Vito G, Ferrario M, Sega R, Mocarelli P. Trends of smoking habits in northern Italy (1986-1990). The WHO MONICA Project in Area Brianza, Italy. MONICA Area Brianza Research Group. Eur J Epidemiol 1995; 11: 251-8.
6. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351-64.
7. 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.
8. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
9. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
10. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyé LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
11. 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/Tex-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.217.7 Tue, 15 Jul 2025, 21:03:42

CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279: 1615-22.
12. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
13. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999; 99: 779-85.
14. Schwartz GG, Olsson A, Ezekowitz MD, et al, for the MIRACL Study Investigators. Effect of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 1711-8.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. Giampaoli S, Vanuzzo D. Cardiovascular risk factors in Italy: an interpretation with reference to the National Health Plan 1998-2000. Research Group of the Cardiovascular Epidemiologic Observatory. G Ital Cardiol 1999; 29: 1463-71.
19. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. Clin Chem 1972; 18: 499-502.
20. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association. Circulation 1998; 97: 1876-87.
21. Coronary heart disease: reducing the risk. International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. Nutr Metab Cardiovasc Dis 1998; 8: 205-71.
22. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. Eur Heart J 2003; 24: 1601-10.
23. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, et al. Prevention Conference V. Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention. Medical office assessment. Writing Group I. Circulation 2000; 101: E3-E11.
24. Pearson TA, Laurora I, 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.
25. Harder S, Mohr O, Klepzig H. Lipid-lowering treatment in coronary artery disease: a survey in an ambulatory outpatient clinic. Int J Clin Pharmacol Ther 2001; 39: 534-8.
26. Ruof J, Klein G, Marz W, Wollschlager H, Neiss A, Wehling M. Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in a German outpatient population: the gap between treatment guidelines and real life treatment patterns. Prev Med 2002; 33: 48-53.
27. Schwandt P. The importance of reaching lipid targets: statins and the prevention of atherosclerosis. Int J Clin Pract 2003; 57: 396-404.