



P A T I E N T A N D C A R D I O V A S C U L A R R I S K

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
www.patientandcvr.com

Anno IV - N. 3, 2012

ISSN 2039-8360

"Spending review" e pratica clinica:
è possibile coniugare questi due termini
in modo virtuoso?

Progetto CRISTAL: Considerazioni Su goTta,
acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze,
aspetti controversi e prospettive future

Come orientarsi nella scelta di strumenti automatici
per la misurazione della pressione arteriosa a domicilio

Attualità in tema di sicurezza
dell'uso delle statine

SPREAD: Linee Guida Italiane per l'ictus cerebrale.
Le novità della 7^a edizione

Tiotropio e sicurezza
cardiovascolare

"Spending review" e pratica clinica: è possibile coniugare questi due termini in modo virtuoso? <i>Claudio Borghi</i>	5
Progetto CRISTAL: Considerazioni Su goTta, acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future <i>Claudio Borghi, Giovambattista Desideri</i>	7
Come orientarsi nella scelta di strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa a domicilio <i>Eugenio Roberto Cosentino</i>	10
Attualità in tema di sicurezza dell'uso delle statine <i>Lorenzo Ghiadoni</i>	13
SPREAD: Linee Guida Italiane per l'ictus cerebrale. Le novità della 7 ^a edizione <i>Gian Franco Gensini e Augusto Zaninelli a nome de "SPREAD Collaborative Group"</i>	21
Tiotropio e sicurezza cardiovascolare <i>Eugenio Roberto Cosentino, Claudio Borghi</i>	24

Editore

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
Via la Spezia, 1 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
E-mail: redazione@edizionisinergie.com
www.patientandcvr.com
www.edizionisinergie.com

Direttore responsabile Mauro Rissa

Direttore scientifico Claudio Borghi

Comitato scientifico
Ettore Ambrosioni
Vittorio Costa
Ada Dormi
Claudio Ferri
Guido Grassi
Giuseppe Mancina
Dario Manfellotto
Enzo Manzato
Simone Mininni
Maria Grazia Modena
Maria Lorenza Muiesan
Roberto Pontremoli
Giuseppe Rosano
Enrico Strocchi
Stefano Taddei
Bruno Trimarco
Paolo Verdecchia
Augusto Zaninelli

Capo redattore

Eugenio Roberto Cosentino

Redazione scientifica

Cristiana Vitale
Barbara Caimi
Elisa Rebecca Rinaldi

Segreteria di redazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.
redazione@edizionisinergie.com

Impaginazione

SINERGIE Edizioni Scientifiche S.r.l.

Stampa

ROTO 3 Industria Grafica S.p.A.
Via Turbigio, 11/b - 20022 Castano Primo (MI)

Tiratura

32.000 copie

Registrazione presso Tribunale di Milano n. 207 del 28-03-2006

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica.

L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata e della quale non si sia riusciti ad ottenere l'autorizzazione alla riproduzione.

Nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto, l'Editore non sarà ritenuto responsabile per ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché per eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Copyright ©2012 SINERGIE S.r.l.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere fotocopiata o riprodotta senza l'autorizzazione dell'Editore.

“Spending review” e pratica clinica: è possibile coniugare questi due termini in modo virtuoso?

Claudio Borghi

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna

Le recenti vicende economiche del nostro Paese hanno messo in evidenza una situazione finanziariamente difficile e la necessità di applicare tagli trasversali alla spesa ed un rigore nella gestione del denaro pubblico che, talora, male si adatta con il concetto di progresso della medicina che sempre più ci spinge verso strategie di intervento di costo elevato, ma caratterizzate da impensabili probabilità di successo diagnostico e terapeutico.

La possibilità di potere sostenere nel tempo la evoluzione crescente della innovazione terapeutica dipende strettamente dalla capacità di raggiungere equilibri di bilancio di budget che permettano di investire nella innovazione senza necessariamente dovere attingere ad un incremento delle risorse, equazione difficile da risolvere perché gravata da un evidente paradosso, che però può trovare la sua soluzione nella semplicità del calcolo algebrico che vuole i calcoli di bilancio come la risultante di ciò che si investa detratto ciò che si risparmia. La cosa importante è pertanto quella di identificare quelle situazioni o quegli atteggiamenti che possono essere ottimizzati per ridurre le uscite senza necessariamente peggiorare la qualità del servizio ed agendo su alcuni elementi di raccordo diagnostico-assistenziale che possono contribuire ad amplificare la spesa in maniera più o meno consapevole.

Uno di questi è certamente la diffusione capillare di strumenti che permettano una rapida circolazione di informazioni relative ai singoli pazienti ed attraverso i quali sia possibile, in tempo pressoché reale, di ottenere una raccolta dettagliata della storia clinica del paziente e dei suoi contatti con le strutture del servizio sanitario. Strumenti di questo genere sono rappresentati da archivi essenziali e condensati in micro-chip installati su tessere magnetiche simili alle carte di credito, ma soprattutto strumenti come il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE) che permette in maniera dettagliata e controllata di accedere a tutta la documentazione sanitaria originale di un paziente fino

al momento in cui la sua disponibilità si renda necessaria. Il vantaggio in termini di costi e benefici è evidente se si tiene conto che una fetta prioritaria della spesa sanitaria è quella conseguente ai ricoveri ospedalieri per patologie ad evoluzione cronica e ricorrente nei cui confronti la maggiore insidia clinica ed economica è la ricostruzione parziale dello storico relativo al paziente con conseguente duplicazione di procedure di alto costo sanitario e finanziario. Faccio espresso riferimento ad alcuni aspetti di rilevanza prioritaria quali: a) la esecuzione di esami già eseguiti in tempi relativamente recenti, b) la somministrazione di farmaci già rivelatisi inefficaci nel trattamento della patologia in atto, c) la riproposizione di farmaci scarsamente tollerati o francamente sgraditi e già somministrati in occasioni precedenti, d) l'impiego di strategie di intervento farmacologico potenzialmente incompatibili con terapie già in corso, ma non note al momento delle scelte. Tutte queste situazioni conducono, in una percentuale non trascurabile di casi, ad un allungamento della degenza per la necessità di trasformare informazioni spesso frammentarie e incoerenti in certezze e per la attesa della esecuzione di indagini già eseguite e rivelatesi di scarsa o nullo significato diagnostico. In questa situazione che si applica alla realtà clinica di ogni giorno con grande frequenza, alla disponibilità di una raccolta documentale il più possibile completa ed immediata, potrebbe permettere un risparmio notevole di risorse umane e finanziarie con evidente risparmio in assenza di drastici tagli o provvedimenti di riduzione della disponibilità di risorse o presidi.

Un secondo aspetto di grandissima importanza nel raccordo tra esigenze dell'esercizio finanziario e buona pratica clinica è certamente rappresentato dalla necessità di razionalizzazione della terapia farmacologica che oggi occupa un ruolo di primo piano nel trattamento di molte patologie ed in particolare di quelle cardiovascolari,

metaboliche, respiratorio, digestive e psichiatriche. La abbondante disponibilità di evidenze e linee guida impone in maniera più o meno allusiva la necessità di trattare le diverse tipologie di pazienti con strategie terapeutiche raccomandate ed in grado di assicurare il miglioramento della prognosi. Tuttavia tale ragionamento poggia su una evidente presunzione di fondo e ciò che il paziente sia affetto dalla sola patologia oggetto delle osservazioni delle linee guida. In pratica ciò oggi avviene in una percentuale trascurabile dei reali "usufruttori" di prestazioni sanitari di costo sensibile i quali sono molto spesso anziani e gravati da co-morbidità rispetto alla patologia principale in un numero da 2 a 4 ciascuna delle quali è gravata da **proprie raccomandazioni terapeutiche** rigidamente codificate da **proprie linee guida**.

Tutto ciò induce una spirale di raccomandazioni che spesso si avviano su se stesse e che risultano nell'impiego contemporaneo di una miriade di farmaci ed un numero esorbitante di compresse soprattutto nella popolazione anziana che ha capacità più limitate di gestire tale babele terapeutica. Uno studio recente in questo ambito riporta come nella popolazione ultrasettantenne (quella che cresce a maggiore rapidità demografica, per intenderci) il consumo di farmaci si attesta ad una media tra 6 e 8 farmaci al giorno che appartengono almeno a 4 diverse classi terapeutiche (es. antiipertensivi) con punte elevate di pazienti nei quali il numero di farmaci e di somministrazioni giornaliere sembra in eccesso rispetto al tempo utile per assumerli correttamente (Figura 1).

Ne deriva in primo luogo in una (involontariamente) scarsa aderenza al trattamento ed in un elevatissimo rischio di interazioni tra farmaci le quali sono in causa in una percentuale superiore al 25% dei pazienti che si presentano presso le strutture sanitarie e implica, da un lato ulteriori interventi terapeutici per limitare l'effetto di quelli precedenti e dall'altro a ricoveri appropriati per la complessità della situazione, ma ampiamente evitabili con una gestione più consapevole delle terapia farmacologica. Quest'ultima dovrebbe infatti limitarsi all'impiego ai soli farmaci indispensabili prendendo sempre in considerazione la possibilità di scelte prioritarie quando esistano più evidenze in conflitto proposte da diversi documenti di linee guida.

In questa ottica la soluzione con evidenti risvolti economici è rappresentata da una più accurata conoscenza degli schemi di terapia attuali, dalle potenzialità di interazione tra le molecole e dalla disponibilità di informazioni circa la possibilità di razionalizzare gli schemi di terapia, provvedimenti che implicano solo una maggiore diffusione delle conoscenze e non coinvolgono procedure costosi, nuovi pro-

Terapia in corso	
Metoprololo - 100 mg. 1/2 c.p. sera	Battiti cuore + pressione
Atorvastatina - 50 mg. 1 c.p. mattina	PER CUORE
Atorlip. - 10 mg. 1 c.p. ore 20	Cholesterolo
Norvasc - 5 mg. 1 c.p. ore 8	PER CUORE
Novanorm - 2 mg. 1x3 c.p.	Glicemia
Giloxix - 300 mg. c.p. - 1 ore 20	(Per Reni)
Omeprazolo - 30 mg. c.p. - 1 ore 8	(Stomaco)
Lasix - 20 mg. c.p. 1x2	diuretico e cuore
Domix - 200 mg. c.p. 1x2	intestino
Carbasin 5 mg. c.p. al bisogno	vaso dilatatore
Depalgas. 10 mg. c.p. 1/2	dolori generali
Clarixan - Colirio gtt.	mattina e sera
Cardiasspirina 100 mg. c.p. 1 dopo pranzo	Per sangue fluido
Losartan actavis 50 mg. c.p. 1/2	mattino

Figura 1

dimenti terapeutici o ricadute svantaggiose per l'assetto finanziario, mentre, per contro, potrebbe tradursi in un enorme risparmio di denaro attraverso la riduzione di molti dei ricoveri "inappropriati per interazione" che vedono la loro motivazione nella ricaduta indesiderata di un principio di intervento corretto e giustificato.

Ancora una volta la corretta disponibilità di informazioni sul paziente, sulla sua storia clinica e sui diversi passaggi terapeutici che lo hanno caratterizzato sembra rappresentare la chiave di volta per la attuazione di una strategia di risparmio "free of charge" nella quale l'investimento è culturale e didattico e la ricaduta vantaggiosa è denaro sonante che può essere messo a disposizione del sistema per attuare provvedimenti di maggiore efficacia nei confronti della popolazione. Ancora una volta la adozione di strumenti di sintesi reale come il Fascicolo Sanitario Elettronico citato in precedenza possono rappresentare il fulcro sul quale fare ruotare questo sistema risparmio senza sottrazione di risorse che dovrebbe rappresentare il principio ispiratore di una medicina moderna che sappia trovare dentro se stessa i principi ispiratori della propria evoluzione abbattendo principi ripetitivi e affastellati e che ritrovi nella essenzialità e razionalità dell'intervento clinico-terapeutico quella forza che le permetta di non rinunciare al treno della innovazione a causa della zavorra economica che la appesantisce inevitabilmente nella rincorsa.

Progetto CRISTAL: Considerazioni Su gotta, acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future

Claudio Borghi*, Giovambattista Desideri**

* Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche - Università di Bologna

** Dipartimento di Medicina Clinica, Sanità Pubblica, Scienze della Vita e dell'Ambiente, Università degli Studi dell'Aquila
UO Geriatria, Ospedale SS. Filippo e Nicola, Avezzano, L'Aquila

Le evidenze sembrano tutte concordare nell'identificare nell'iperuricemia cronica, sia senza che con depositi di urato, essenza fisiopatologica della gotta, una condizione clinica che espone il paziente ad un aumentato rischio cardiovascolare

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte nelle civiltà occidentali e la loro incidenza dipende in maniera prevalente dall'intervento integrato di una serie di fattori di rischio cardiovascolare che condizionano lo sviluppo della malattia aterosclerotica e promuovono le sue complicanze in conseguenza di meccanismi sovrapposti di trombosi vascolare. Uno degli aspetti che in questi ultimi anni è emerso in maniera preponderante è rappresentato dall'evidenza che il panorama del rischio cardiovascolare appare molto più ampio di quello prospettato dall'approccio proposto dalla tradizionale epidemiologia basata sullo studio di Framingham in ragione dell'intervento di una serie di ulteriori determinanti del rischio cardiovascolare, spesso ampiamente modificabili ed in grado di condizionare quello che viene conosciuto come "rischio cardiovascolare residuo" e che condiziona un'aumentata probabilità di complicanze cardiovascolari anche in presenza di un controllo adeguato dei principali fattori di rischio. Tutto ciò spinge inevitabilmente alla ricerca di ulteriori elementi che concorrano allo sviluppo delle malattie cardiovascolari in maniera indipendente o integrata con quelli già ampiamente codificati con la finalità di arrivare sempre più vicini al cuore del problema "prevenzione cardiovascolare efficace" il cui raggiungimento ha un significato fondamentale in una ottica nella quale ogni intervento deve produrre il massimo di beneficio commisurato alla entità delle risorse disponibili. Il problema dell'iperuricemia cronica e delle patologie correlate come determinanti del rischio cardiovascolare ha attraversato in lungo ed in

largo la letteratura epidemiologica degli ultimi 30-40 anni in ragione del frequente riscontro di una significativa associazione tra livelli di acido urico, presenza di malattia gottosa ed aumento del rischio relativo di complicanze cardiovascolari. A partire dalla "pionieristica" descrizione di un aumento del rischio coronarico nei pazienti gottosi della popolazione di Framingham fino ad arrivare agli studi di più recente pubblicazione, le evidenze sembrano tutte concordare nell'identificare nell'iperuricemia cronica, sia senza che con depositi di urato, essenza fisiopatologica della gotta, una condizione clinica che espone il paziente ad un aumentato rischio cardiovascolare (Figura 1). Tuttavia, come sempre avviene nell'ambito della definizione e quantificazione del rischio, l'evidenza iniziale ed epidemica non rappresenta interamente la realtà dei fatti in ragione dei limiti di acquisizione delle informazioni di origine e dell'intervento di fattori confondenti che possono contribuire a ridimensionare in modo rilevante anche

Rischio cardiovascolare residuo condiziona un'aumentata probabilità di complicanze cardiovascolari anche in presenza di un controllo adeguato dei principali fattori di rischio.

Frequente riscontro di una significativa associazione tra livelli di acido urico, presenza di malattia gottosa ed aumento del rischio relativo di complicanze cardiovascolari.

I livelli di acido urico, sono solo la parte emersa del reale meccanismo di danno vascolare che potrebbe risiedere nella produzione esagerata o nella mancata clearance di alcuni prodotti intermedi della sintesi dello stesso con attività pro-ossidante...

Occorre ricordare la possibilità che la capacità di nuocere dell'acido urico a livello cardiovascolare, potrebbe risultare dal rapporto tra la sua concentrazione plasmatica e la sua presenza tissutale, compartimenti tra le quali è possibile identificare una logica di equilibrio.

evidenze che ad una macroanalisi possono apparire incontrovertibili. Il ruolo dell'acido urico, dei suoi livelli plasmatici e dei suoi depositi articolari e tissutali, come fattori di rischio cardiovascolare è ancora oggi oggetto di attivo dibattito senza che si sia raggiunto un consenso generale in senso affermativo o negativo, probabilmente in ragione del fatto che il problema è stato spesso affrontato in maniera monodisciplinare, come elemento di indagine associato o collaterale allo studio di un altro obiettivo (es. sindrome metabolica, diabete mellito) e considerando come livello di potenziale induzione del rischio cardiovascolare lo stesso che risulta efficace nell'ambito della patologia articolare. Inoltre la natura molteplice dei meccanismi che concorrono all'incremento dei livelli di acido urico e la possibilità che essi conseguano ad una esagerazione del processo biochimico di sintesi o ad un declino di quello di smaltimento, hanno contribuito alle incertezze emerse nella letteratura nella quale la analisi del solo elemento fenotipico "uricemia" appare del tutto insufficiente a qualificarne il ruolo come fattore di rischio cardiovascolare. In particolare lo stretto rapporto tra alterazioni della funzionalità renale e livelli plasmatici di acido urico ed il ruolo delle prime come fattore di rischio cardiovascolare indipendente richiedono un'attenta analisi del contributo reciproco di tali due determinanti per stabilire se esista un meccanismo di induzione lineare o se semplicemente uno dei due rappresenti un epifenomeno parallelo. La stretta collinearità tra iperuricemia cronica, gotta ed alcuni fattori di rischio cardiovascolare come ipertensione, obesità ed

alterazioni del profilo glicemico richiede la medesima attenta disamina dei fatti per comprendere chi viene prima nel processo di sviluppo del danno vascolare in una sorta di dilemma "uovo vs gallina" che ha oggi motivati sostenitori e pragmatici detrattori. Inoltre esiste la possibilità che ciò che si vede, i livelli di acido urico, siano solo la parte emersa del reale meccanismo di danno vascolare che potrebbe risiedere nella produzione esagerata o nella mancata clearance di alcuni prodotti intermedi della sintesi dello stesso con attività pro-ossidante la cui capacità di nuocere sarebbe proporzionale allo stato ossidativo di base del soggetto o alla efficienza del sistema anti-ossidante. Ciò introduce un ulteriore elemento di variabilità rappresentato dal fatto che è possibile che analoghi livelli di acido urico circolante possano svolgere una diversa azione lesiva in ragione della lability del substrato vascolare nei confronti degli stessi o del meccanismo biochimico che ha contribuito a generarli. In aggiunta occorre ricordare la possibilità che la capacità di nuocere dell'acido urico a livello cardiovascolare, potrebbe risultare dal rapporto tra la sua concentrazione plasmatica e la sua presenza tissutale, compartimenti tra le quali è possibile identificare una logica di equilibrio (ben nota in ambito atro-reumatico e nefrologico) che potrebbe condizionare una diversa incidenza di complicanze anche in presenza di analoghi livelli di sostanza circolante. Tutto e ciò rende più complessa, ma al tempo stesso più "biologica" ed affascinante la soluzione dell'enigma uricemia e rischio cardiovascolare.

Non ultimo poi l'aspetto meramente classificativo di cosa si intenda per "livelli elevati di acido urico" in una ottica cardiovascolare.

Molte delle analisi epidemiologiche del passato sono state fatte calcolando valori di rischio relativo per le malattie cardiovascolari corrispondenti a livelli di uricemia adeguati per l'inquadramento sistematico della malattia gottosa. Altri studi hanno semplicemente valutato l'incidenza di complicanze associate a diversi quartili di distribuzione della uricemia considerando a priori la esistenza di una correlazione lineare tra livelli plasmatici di acido urico e incidenza di malattie cardiovascolari. Probabilmente nessuno di questi due approcci è funzionale alla ricerca della verità in questo ambito perchè alcune delle evidenze preliminari proposte in merito hanno dimostrato come il rapporto tra uricemia e rischio cardiovascolare sia probabilmente condizionato da un livello soglia e come tale livello si collochi per un valore di uricemia largamente al di sotto della soglia di 6 mg/dL suggerito dalle raccomandazioni dell'European League Against Rheumatism per i pazienti gottosi. La stessa deposizione di cristalli di urato a livello articolare e tissutale, in ragione della scarsa solubilità dell'acido urico, è probabilmente ben più frequente e preco-

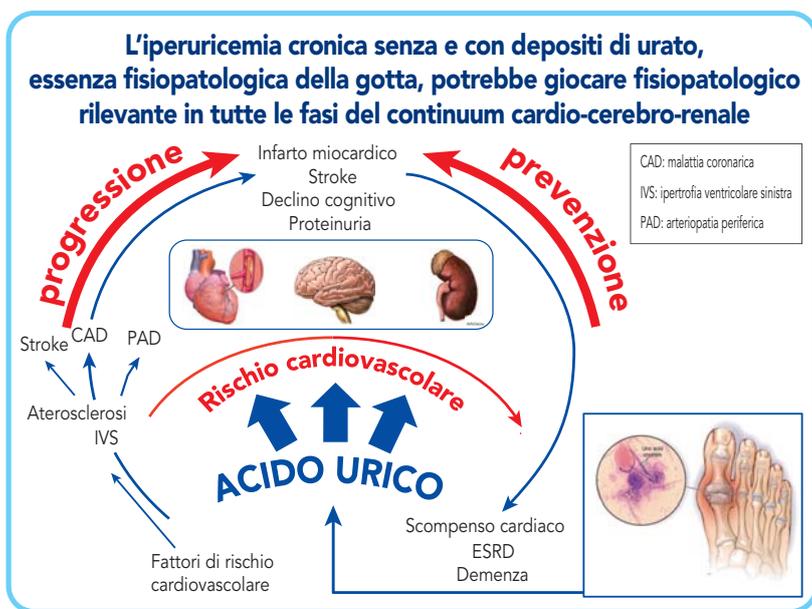


Figura 1

Come il rapporto tra uricemia e rischio cardiovascolare sia probabilmente condizionato da un livello soglia e come tale livello si collochi per un valore di uricemia largamente al di sotto della soglia di 6 mg/dL suggerito dalle raccomandazioni dell'European League Against Rheumatism per i pazienti gottosi.

Un'attenta disamina, in un contesto necessariamente multidisciplinare, potrebbe permettere di costruire una logica lineare attraverso la quale giungere ad una possibile definizione del mistero che circonda il ruolo dell'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare.

La finalità del Progetto Cristal, che è frutto di una collaborazione multidisciplinare che potrà allargarsi in futuro a chiunque vorrà contribuire, è proprio questa: conoscenza e condivisione.

ce di quanto la clinica suggerisca e sembra trovare estrinsecazione clinica in forma di artrite acuta solo in una quota limitata di casi. Limitare l'approccio terapeutico dell'iperuricemia cronica ai soli casi in cui esiste l'evidenza clinica di depositi di urato - artrite acuta gottosa e/o tofi - potrebbe, allora, voler dire trascurare una quota non irrilevante di pazienti nei quali il danno articolare è già evidente e al tempo stesso espone una quota non meno rilevante ad un aumentato rischio cardiovascolare. Queste evidenze da un lato richiamano l'attenzione sull'importanza di un monitoraggio routinario dell'uricemia nella pratica clinica, in analogia con quanto ormai codificato per la funzione renale e per i parametri del metabolismo glico-lipidico, e dall'altro forniscono le basi per un interessante tavolo di discussione sull'opportunità o meno di impostare un trattamento ipouricemizzante anche indipendentemente dalla storia clinica di artrite gottosa e/o della presenza di tofi.

Un'attenta disamina, in un contesto necessariamente multidisciplinare, di tutte le informazioni attualmente disponibili su questa affascinante tematica potrebbe permettere di costruire una logica lineare attraverso la quale giungere ad una possibile definizione del mistero che circonda il ruolo dell'acido urico come fattore di rischio cardiovascolare. Il limite per cercare di dissolvere il mistero sembra essere proprio la natura dispersa delle osservazioni e la mancanza di un approccio sistematico al problema che permetta di definirne prima i contorni e poi la sagoma ed alla fine i lineamenti più fini, sempre che l'immagine non si dissolva, nel qual caso il mistero sarebbe comunque risolto. Una maggiore definizione del ruolo dell'acido urico circolante e tissutale come fattore di rischio avrebbe una serie di potenziali implicazioni favorevoli per la gestione efficace del nostro problema di partenza: la efficace riduzione del rischio cardiovascolare. Potrebbe, infatti, permettere una più adeguata identificazione dei soggetti a rischio, un ulteriore abbattimento della quota di rischio residuo, il disinnescamento del potenziale nocivo di alcuni fattori di rischio correlati in ambito prevalentemente metabolico e, non ultimo, la possibilità di proporre un trattamento dietetico e farmacologico specifico che attraverso una riduzione della sintesi dell'acido urico (es. Allopurinolo, Febuxostat) possa svolgere una azione preventiva cardiovascolare integrata ed additiva a quella esercitata dalle altre classi di farmaci implicate nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

Il primo passo per realizzare questo ambizioso programma è come sempre la conoscenza del fenomeno, il suo inquadramento e la disamina delle evidenze che sostengono o ricusano la possibilità che il rapporto acido urico-malattie cardiovascolari abbia un significato biologico e modificabile. Per ottenere tale insieme di informazioni era necessario affrontare il problema in maniera ampia, multidisciplinare coinvolgendo intorno ad un unico tavolo tutti coloro che giornalmente si trovano a prendere decisioni in merito a come comportarsi senza

avere la certezza se alle spalle di livelli plasmatici di acido urico che possono apparire innocui si nasconda invece un nemico per il sistema cardiovascolare dei nostri pazienti.

La finalità del Progetto Cristal, che è frutto di una collaborazione multidisciplinare che potrà allargarsi in futuro a chiunque vorrà contribuire, è proprio questa: conoscenza e condivisione. Nessuna volontà di giungere a conclusioni affrettate e unilaterali, nessun desiderio di forzare la mano alla epidemiologia ed alle evidenze, nessuna prevaricazione nei confronti di quanto è consolidato nell'ambito della reumatologia e del rischio cardiovascolare, nessuna volontà di creare un nuovo indirizzo clinico, ma solo il desiderio di generare e concentrare nuovi interessi ed entusiasmo intorno ad una materia che racchiude nei livelli plasmatici di un semplice prodotto del nostro metabolismo un universo di conoscenze complesse che solo in un ambito di collaborazione multidisciplinare possono trovare la loro interpretazione.

Grazie al contributo di tutti stiamo cercando di creare un solido punto di partenza e di appoggio e forse ciò che ci aspetta potrebbe essere di grande utilità per tutti.

Bibliografia essenziale

1. Considerazioni Su goTta, Acido urico e rischio cardiovascolare. Evidenze, aspetti controversi e prospettive future - CRISTAL. SINERGIE Edizioni Scientifiche. 2012.
2. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA, Bielak LF, Sheedy PF II, Kullo JI. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. *Am J Hypertens.* 2007;20(1): 83-89.
3. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. *Semin Nephrol.* 2005;25(1): 39-42.
4. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A, et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur Heart J.* 2006;27(10): 1174-1181.
5. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999; 131: 7-13.
6. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992. *National Health And Nutrition Examination Survey. JAMA* 2000; 283: 2404-10.
7. Hjortnaes J, Algra A, Olijhoek J et al. Serum uric acid levels and risk for vascular diseases in patients with metabolic syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 1882-7.
8. Baker JF, Krishnan E, Chen L, Schumacher HR. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? *Am J Med* 2005; 118: 816-26.
9. Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis.* 2006;65(10):1312-24.

Come orientarsi nella scelta di strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa a domicilio

Eugenio Roberto Cosentino

Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

Tutti i pazienti ipertesi in trattamento cronico dovrebbero essere educati all'automisurazione domiciliare, particolarmente in presenza di danno d'organo

Tra le cause dell'insufficiente controllo della pressione arteriosa, riveste un ruolo particolarmente importante la scarsa o assoluta mancanza di aderenza al trattamento, che comprende, oltre alla regolare assunzione dei farmaci, anche un'ampia serie di cambiamenti di comportamenti e di stile di vita (es. l'attività fisica, la dieta) particolarmente rilevanti nei pazienti ipertesi con associati altri fattori di rischio. Si è visto che l'uso di strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa a domicilio rappresenta uno strumento semplice, ma allo stesso tempo innovativo ed efficace, per rendere i pazienti ipertesi più consapevoli del rischio a cui sono esposti. La conseguenza del coinvolgimento attivo nella gestione della pressione arteriosa sembra aggiungere una maggiore aderenza alle prescrizioni terapeutiche del medico, con un conseguente migliore controllo pressorio in funzione degli obiettivi di pressione arteriosa che è necessario raggiungere per ridurre il rischio cardiovascolare. L'automisurazione a domicilio presenta alcuni vantaggi rispetto alla tradizionale misurazione della pressione arteriosa fatta dal medico in ambulatorio, e consente di raccogliere pre-

ziose informazioni che quest'ultima metodica non è in grado di fornire. Durante una visita ambulatoriale il medico dispone di una informazione limitata sul grado di controllo pressorio del paziente, e non riesce ad identificare con precisione i pazienti che non raggiungono un ottimale controllo pressorio o che all'opposto, sono trattati in eccesso. Studi trasversali hanno dimostrato che il danno d'organo nei pazienti ipertesi correla meglio con i valori automisurati che con quelli rilevati dal proprio medico. Nello studio Ohasama la PA automisurata mostrava un potere predittivo migliore della PA rilevata dal medico rispetto alla mortalità cardiovascolare e totale e prediceva meglio il primo episodio di ictus. L'automisurazione, inoltre, migliora il controllo pressorio nei soggetti che ne fanno uso,

L'uso di strumenti automatici per la misurazione della pressione arteriosa a domicilio rappresenta uno strumento semplice per il paziente che si presenta in farmacia?

Gli apparecchi di ultima generazione presentano una notevole semplicità d'uso: con un solo tasto si avvia la misurazione, la lettura dei valori è chiara e nitida grazie ad un ampio display. Inoltre, sono dotati di un segnale di controllo per il corretto posizionamento del bracciale.

L'automisurazione migliora il controllo pressorio nei soggetti che ne fanno uso, rendendoli maggiormente consapevoli della propria malattia?

Certamente. Un'auto-misurazione più assidua e regolare favorisce un maggior controllo della malattia e la possibilità di creare un aggiustamento della terapia con il medico curante.

La domanda fondamentale che ci si pone è se gli apparecchi elettronici per la misurazione della pressione possano essere considerati affidabili?

Sì, se gli apparecchi in questione sono conformi a precisi protocolli di controllo.

Vantaggi dell'automisurazione pressoria

- A.** Migliore correlazione dell'automisurazione con il danno d'organo
- B.** Migliore capacità di predire morbidità e mortalità
- C.** Maggiore consapevolezza della malattia da parte dei pazienti
- D.** Migliore controllo pressorio
- E.** Migliore compliance dei soggetti che praticano l'automisurazione
- F.** Costo-Efficacia

Tabella 1

rendendoli maggiormente consapevoli della propria malattia (tabella 1). La domanda fondamentale che ci si pone è se gli apparecchi elettronici per la misurazione della pressione possano essere considerati affidabili, se, cioè, essi forniscano una misura sufficientemente esatta della pressione arteriosa, valutata a confronto con un apparecchio a colonna di mercurio che tuttora costituisce lo standard di riferimento. Possiamo rispondere di sì, ma ad una condizione, che essi siano stati validati.

Tutti gli apparecchi automatici attualmente in commercio sono stati sottoposti a questi controlli?

Non tutti, e tra quelli sottoposti a controllo, solo alcuni superano le prove di affidabilità.

Si può dire che, limitatamente agli apparecchi automatici applicabili al braccio ed escludendo quindi quelli "da polso" e "da dito", ne esistono alcuni che offrono garanzie di una affidabile determinazione della pressione arteriosa?

Sì, gli strumenti da braccio sono più precisi di quelli da polso e da dito e alcuni di essi sono paragonabili al classico misuratore a colonnina di mercurio usato dal medico.

Questo termine, "validati", è davvero cruciale, esso fa riferimento al fatto che esistono protocolli precisi che servono a stabilire lo scarto massimo accettabile tra misurazioni effettuate con questi apparecchi e misurazioni effettuate con l'apparecchio a mercurio. Questi protocolli sono stati messi a punto dalla British Hypertension Society (BHS), dalla Association for the Advancement of Medical Instrumentation (AAMI) e dalla European Society of Hypertension (ESH). Bisogna tener conto che non tutti gli apparecchi automatici attualmente in commercio sono stati sottoposti a questi controlli e che tra quelli che

Flow-chart sui diversi tipi di di sfigmomanometri con i relativi vantaggi e svantaggi

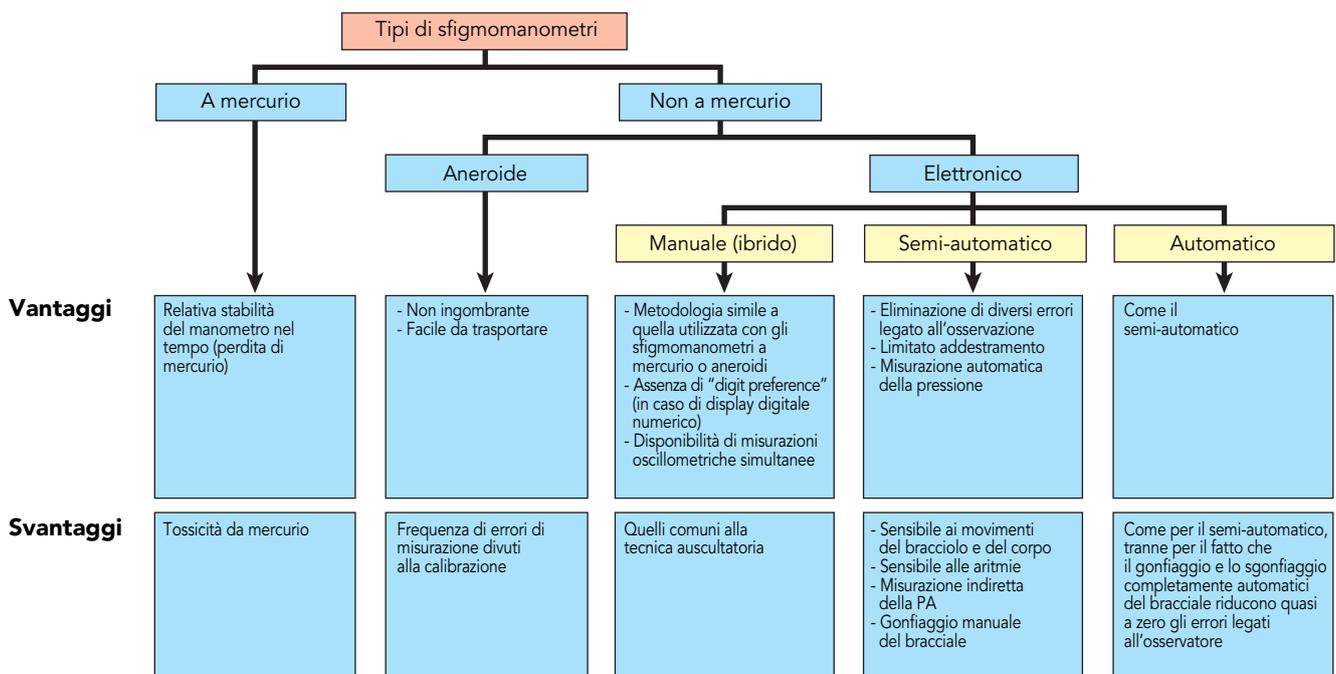


Figura 1

Controindicazioni al monitoraggio automatico della PA

- A.** Fibrillazione atriale o frequenti battiti ectopici o altre aritmie che impediscono la registrazione di una serie regolare di battiti cardiaci
- B.** Soggetti che si sottopongono ad un'intensa attività fisica o che usano frequentemente il braccio monitorato durante la registrazione (operai, atleti, autisti, etc.)
- C.** Scarsa compliance del paziente: particolarmente rilevante per il monitoraggio della PA a domicilio che richiede un coinvolgimento diretto del paziente per la misurazione

Tabella 2

lo sono stati non tutti hanno superato la prova. Si può dire che, limitatamente agli apparecchi automatici applicabili al braccio ed escludendo quindi quelli "da polso" e "da dito", ne esistono alcuni che offrono garanzie di una affidabile determinazione della pressione arteriosa. Il numero degli apparecchi positivamente validati sta rapidamente aumentando, per l'esigenza sempre più sentita dai produttori di commercializzare strumenti in possesso dei requisiti tecnici necessari. Nella pratica, per quanto riguarda gli ipertesi, si osserva in genere che la misurazione con strumenti automatici fornisce valori più bassi rispetto a quelli ottenuti con l'apparecchio classico (a mercurio o aneroide) usato dal medico. Il fatto è che si tratta di due metodi diversi, fondati su due principi fisici diversi che quindi non possono non fornire valori in qualche misura tra loro differenti.

Nella pratica, per quanto riguarda gli ipertesi, si osserva in genere che la misurazione con strumenti automatici fornisce valori più bassi rispetto a quelli ottenuti con l'apparecchio classico (a mercurio o aneroide) usato dal medico?

La misurazione della P. A. con apparecchi automatici consente oggi di ottenere risultati molto vicini ai valori degli apparecchi a mercurio. Eventuali differenze sono da attribuire alla diversa natura dei sistemi di misurazione.

Se un paziente presenta una aritmia, come ad esempio la fibrillazione atriale, consigliate la misurazione con strumenti automatici?

La presenza di aritmie molte volte non consente un'appropriate misurazione della P.A. Un intervallo irregolare o un lasso di tempo troppo lungo tra un battito e l'altro porta ad un errore nella misurazione, che è comunque evidenziato sul display.

Ritenete ragionevole, indipendentemente dall'epoca di gestazione, sensibilizzare le donne in gravidanza ad automisurarsi la pressione arteriosa con uno strumento automatico? Penso che sia ragionevole, in special modo durante l'ultimo periodo di gestazione.

La possibilità di memorizzazione digitale dei valori misurati può rappresentare un vantaggio per il paziente iperteso?

La memorizzazione dei valori è fondamentale perché consente al medico, anche a distanza, di poter valutare se cambiare o solamente modificare la terapia da somministrare al paziente iperteso.

Il basso costo e la detraibilità dello strumento automatico possono rappresentare per il paziente un vantaggio dal punto di vista economico?

Sì, se alla semplicità d'uso possiamo affiancare un prezzo accessibile a tutti e l'eventuale detraibilità il paziente sarà sempre più invogliato all'acquisto.

La scelta di un apparecchio elettronico per la misurazione della pressione va fatta nell'ambito di apparecchi automatici, da braccio, validati dagli Enti nominati all'inizio di questo articolo. Il solo marchio CE della Comunità Europea non indica che sia stato superato un procedimento di validazione. In presenza di aritmie (fibrillazione atriale, extrasistoli numerose e "a salve") e nella gravida con pre-eclampsia gli apparecchi elettronici non forniscono valori attendibili. Se un paziente presenta una aritmia, come ad esempio la fibrillazione atriale, esiste una grande variabilità dei valori di pressione da battito a battito, che rende difficile la stima della reale pressione arteriosa. Se il paziente è affetto da una bradicardia o una bradiaritmia bisogna ricordarsi di sgonfiare il manico molto lentamente, al fine di evitare una sottostima della pressione arteriosa sistolica ed una sovrastima della pressione diastolica. Il suggerimento migliore da dare ai pazienti aritmici, è quello di misurare la pressione più di una volta nel corso della giornata, perché è facile rilevare valori pressori molto diversi tra una misurazione e l'altra. Nella tabella 2 sono elencate le principali controindicazioni al monitoraggio automatico. Inoltre, nella stessa tabella sono indicati i vantaggi e gli svantaggi con le diverse scelte strumentali. Per concludere l'automisurazione pressoria domiciliare nel paziente iperteso in trattamento è sostanzialmente assimilabile all'automisurazione dei valori glicemici nel paziente diabetico. Tutti i pazienti ipertesi in trattamento cronico dovrebbero essere educati all'automisurazione domiciliare, particolarmente in presenza di danno d'organo.

Attualità in tema di sicurezza dell'uso delle statine

Lorenzo Ghiadoni
Dipartimento di Medicina Interna, Università di Pisa

L'evidenza degli studi clinici degli ultimi anni che hanno dimostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari nei pazienti sottoposti a trattamento con statina è stata ottenuta su un numero complessivo molto elevato (>50.000) di pazienti che erano stati randomizzati ad una statina o a placebo

La prescrizione delle statine è un atto di elevato valore terapeutico e di prevenzione delle malattie cardiovascolari e contemporaneamente, nella maggioranza dei casi privo di rischi di eventi avversi. Le percentuali di pazienti che vanno incontro a problemi conseguenti all'uso di questi farmaci rimangono tuttora molto basse.

1. Utilità clinica

Numerosi studi clinici hanno evidenziato l'efficacia terapeutica delle statine nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolare, dimostrata efficacia su eventi clinici "hard" coronaropatia, infarto del miocardio, ictus, procedure di rivascolarizzazione e malattia vascolare periferica. Il beneficio di tale classe di farmaci è stato provato sia negli uomini che nelle donne, soprattutto nei soggetti di media età e negli anziani, in interventi di prevenzione primaria e secondaria. L'evidenza degli studi clinici degli ultimi anni che hanno dimostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari nei pazienti sottoposti a trattamento con statina è stata ottenuta su un numero complessivo molto elevato (>50.000) di pazienti che erano stati randomizzati ad una statina o a placebo (in assenza o in presenza di altra terapia ipocosterolemizzante di base). Sulla base delle evidenze cliniche, il National Cholesterol Education Program (NCEP) ha già da alcuni anni pubblicato le linee guida per il trattamento dell'ipercolesterolemia (Adult Treatment Panel III report ATP III), approvate dall'American College of Cardiology e dall'American Heart Association, che identificavano, quale target primario della terapia, il colesterolo LDL elevato, stabilendo i valori da trattare e da raggiungere con la terapia in rapporto alle condizioni di rischio dei pazienti. Erano stati inoltre evidenziati ulteriori gruppi di pazienti, a rischio particolarmente elevato, da sottoporre a trattamento anche per valori di LDL colesterolo considerati in precedenza nella norma, espandendo significativamente il numero dei candidati alla terapia (ad esempio pazienti con malattia coronarica diagnosticata o

altre forme di aterosclerosi, diabetici, con associazione di più fattori di rischio).

Questo ha portato ad un uso maggiore delle statine, sebbene i pazienti trattati siano sempre in percentuale inferiore rispetto a quelli che necessiterebbero tale terapia secondo le citate linee guida e che il bersaglio terapeutico non sia raggiunto in più della metà dei pazienti.

Dall'altro lato questa estensione dell'impiego delle statine ha imposto una maggiore attenzione ad ogni aspetto della terapia, in particolare alla sicurezza. Il monitoraggio sempre più esteso delle terapie con statine ha ben evidenziato il rischio di eventi collaterali, in alcuni casi anche particolarmente gravi, come nel caso di una delle ultime statine messe in commercio, la cerivastatina, ritirata dal commercio in seguito a segnalazioni di un crescente numero di casi gravi di miopatie fino anche alla rhabdomiolisi.

Pertanto è necessario mantenere sempre un'elevata attenzione non solo sulla reale efficacia ipolipemizzante delle diverse statine, ma anche sulla loro tollerabilità e, conseguentemente, sul rapporto costo/efficacia.

2. Gli effetti avversi

a) Epatotossicità

In generale, un aumento dei parametri di funzionalità epatica (transaminasi AST ed ALT) si osserva nello 0,5%-2% dei casi di pazienti trattati con statine ed è dose-dipendente. Non è stato determinato se tale aumento rappresenti una vera epatotossicità. Comunque la progressione a un'insufficienza epatica specificamente indotta da statine è stata documentata molto raramente.

E' necessario mantenere sempre un'elevata attenzione non solo sulla reale efficacia ipolipemizzante delle diverse statine, ma anche sulla loro tollerabilità e, conseguentemente, sul rapporto costo/efficacia.

Di norma riducendo la posologia della statina si riscontra un'inversione dell'aumento delle transaminasi; è anche frequente che con la ripresa del trattamento, o il passaggio ad un'altra statina, l'effetto non ricompaia.

Una colestasi o una malattia epatica attiva rappresentano controindicazioni all'impiego di statine, anche se non esiste una specifica evidenza a dimostrazione che tali farmaci portino ad esacerbazione dell'epatopatia. Non è stato neppure dimostrato che le statine peggiorino la prognosi di soggetti HCV o HBV positivi con valori cronicamente elevati delle transaminasi, mentre è noto che il trattamento dell'iperlipidemia può migliorare l'aumento delle transaminasi in pazienti con steatosi epatica non alcolica.

b) Miopatie

La possibilità che le statine provochino in alcune circostanze miopatia è sicuramente riportata da un buon numero di evidenze scientifiche. I sintomi correlati più frequentemente comprendono indolenzimento muscolare non specifico o dolore articolare e di solito non sono associati a significativi incrementi di CK. Negli studi controllati verso placebo l'incidenza di tali disturbi (generalmente intorno al 5%) è risultata simile sia nei gruppi trattati con statine rispetto a quelli che assumevano il placebo suggerendo che tali sintomi non sono correlabili al trattamento farmacologico. Malgrado ciò, in alcuni pazienti, la correlazione temporale con la terapia a base di statine è comunque tale da stabilire una relazione causa-effetto tra assunzione del farmaco e sintomatologia. Altri pazienti possono presentare un aumento lieve-moderato (inferiore a 3 volte i limiti di normalità) di CK senza presentare disturbi muscolari. In questo caso non occorre la sospensione del trattamento ma è necessario un più frequente controllo clinico-laboratoristico.

È un evento raro osservare in pazienti trattati con statina una miosite grave caratterizzata da dolori, indolenzimento e debolezza muscolari associata a valori elevati di CK almeno 10 volte al di sopra del limite normale. In situazioni di tale gravità, se la terapia non è interrotta, si può giungere a rhabdomiolisi, mioglobinuria ed insufficienza renale acuta da necrosi tubulare. Sebbene non ci siano predittori di tale complicanza, la miosite sembra manifestarsi più frequentemente in pazienti con problemi clinici complessi e/o sottoposte a una terapia multipla. Raramente quadri clinici di miopatia grave si osservano in monoterapia, mentre possono essere descritti più di frequente quando l'ipocolesterolemizzante è utilizzato con una serie di altri farmaci, tra cui altri ipolipemizzanti come i fibrati o la niacina, e ciclosporina, alcuni antibiotici (macrolidi) ed antifungini. L'utilizzo di una combinazione statina-fibrato appare di un certo interesse clinico in caso di concomitanti valori serici elevati di colesterolo e trigliceridi oppure di persistenza di trigliceridemia elevata dopo il raggiungimento di un target corretto per LDL. Tuttavia, è lecita la preoccupazione che da questa combinazione si possa avere un incrementato rischio di miopatia. Nel passato, tale combinazione era decisamente "controindicata" mentre, più di recente, è stata utilizzata in modo crescente con evidente sicurezza nella maggior parte dei soggetti trattati. La combinazione fibrato (fenofibra-

In generale, un aumento dei parametri di funzionalità epatica (transaminasi AST ed ALT) si osserva nello 0,5%-2% dei casi di pazienti trattati con statine ed è dose-dipendente.

Una colestasi o una malattia epatica attiva rappresentano controindicazioni all'impiego di statine, anche se non esiste una specifica evidenza a dimostrazione che tali farmaci portino ad esacerbazione dell'epatopatia.

Raramente quadri clinici di miopatia grave si osservano in monoterapia, mentre possono essere descritti più di frequente quando l'ipocolesterolemizzante è utilizzato con una serie di altri farmaci, tra cui altri ipolipemizzanti come i fibrati o la niacina, e ciclosporina, alcuni antibiotici (macrolidi) ed antifungini.

to)-statina è ora presentata dall'ATP III come opzionale per alcune forme di dislipidemia, ovviamente da attuarsi con attento monitoraggio del paziente.

3. Il problema delle interazioni

a) citocromo 450

Circa 40 differenti citocromi P (CYP) sono presenti nell'organismo umano, molti dei quali rappresentano degli importanti mediatori del metabolismo dei farmaci. Tutte le statine sono soggette, a livello epatico, al metabolismo di fase 1 mediato dagli isoenzimi del CYP 450, con l'unica eccezione della pravastatina. L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di atorvastatina, lovastatina e simvastatina, mentre fluvastatina è metabolizzata principalmente dall'isoenzima CYP2C9. Anche la rosuvastatina viene metabolizzata da quest'ultimo isoenzima, ma la sua metabolizzazione è minore dato che solo il 10% della dose somministrata viene ritrovata sottoforma di metaboliti.

Le interazioni farmacologiche che coinvolgono il sistema CYP possono manifestarsi sotto forma di:

- inibizione del metabolismo.
- induzione del metabolismo.

Se un isoenzima fondamentale per il metabolismo dei farmaci viene parzialmente o totalmente inibito, i livelli plasmatici di una statina possono aumentare in maniera drammatica, ponendo i pazienti a rischio di eventi avversi. Per contro, i farmaci che inducono l'attività enzimatica possono portare ad una riduzione dei livelli plasmatici delle statine con conseguente riduzione della loro efficacia. Infine, se più farmaci sono metabolizzati dallo stesso isoenzima, questi possono competere per l'enzima e ciò può comportare la riduzione del metabolismo e della clearance di uno o di entrambi i composti. I pazienti che assumono statine, oltre ad essere affetti da ipercolesterolemia, nella maggior parte dei casi presentano patologie

Inibitori clinicamente rilevanti del CYP450

Farmaci	Isoforme del CYP						
	1A2	2C9	2C19	2D6	2E1	2E1	
Macrolidi	Eritromicina						+
	Clindamicina						
	Roxitromicina						
Azoli	Itraconazolo		+				+
	Chetoconazolo			+			+
Chinoloni	Ciprofloxacina	+					
	Norfloxacina	+					+
Antiarritmici	Chinidina				+		
	Amiodarone	+	+		(+)		+
Calcio-antagonisti	Diltiazem						
	Verapamil						+
Inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI)	Fluvoxamine	+					+
	Fluoxetina Parozetina				+		
	Nefazodone						+
Inibitori HIV proteasi	Ritonavir						+
	Disulfiram					+	

Tabella 1

cardiovascolari per le quali sono sottoposti a terapie farmacologiche. In questo senso, particolarmente interessanti sono i calcio antagonisti non diidropiridinici quali verapamil e diltiazem (utilizzati come antianginosi, antiaritmici od antipertensivi) che agiscono da inibitori del CYP3A4 e che quindi possono causare un incremento dei livelli plasmatici di statine. Al contrario le diidropiridine (per es. nifedipina o amlodipina) non alterano la funzionalità di questo isoenzima e quindi non possono provocare interazioni.

Altri farmaci comunemente prescritti che inibiscono il CYP3A sono (Tabella 1) i macrolidi (eritromicina, claritromicina e telitromicina; non l'azitromicina) e gli antimicotici azolici (per es. itraconazolo e ketoconazolo; non il fluconazolo). In effetti, esistono evidenze cliniche che dimostrano che il rischio di miopatia è superiore laddove sono presenti fattori addizionali in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche delle statine, come appunto farmaci metabolizzati dagli isoenzimi del CYP. In altri termini si conferma che il rischio di miopatia può essere correlato a problemi di interazione farmacologica.

Poiché non viene metabolizzata dai CYP, pravastatina (ed in parte rosuvastatina) non può causare

interazioni farmacologiche basate su questo meccanismo d'azione.

b) fibrati

I meccanismi alla base di un maggior rischio di miopatia nella combinazione delle statine con i fibrati non sono del tutto chiari. Tuttavia, non è escluso che anche in questo caso possa svolgere un ruolo l'interazione farmacologica, che sembra essere maggiormente a carico del gemfibrozil piuttosto che del fenofibrato, come già accennato. L'interazione farmacocinetica tra il gemfibrozil e le statine non è dovuta ad effetti metabolici correlati con i CYP, quanto piuttosto alla sua capacità di ridurre l'ossidazione e la glucuronidazione delle statine. Poiché la glucuronidazione è una reazione di coniugazione il cui scopo è quello di incrementare l'idrosolubilità dei farmaci favorendone l'eliminazione attraverso l'emuntorio renale, è chiaro come il fibrato possa causare un'inibizione del metabolismo delle statine e un conseguente incremento degli effetti avversi. Le differenze in termini di rischio osservate per i fibrati potrebbero essere dovute al fatto che il fenofibrato, diversamente dal gemfibrozil, non influenza il meccanismo della glucuronidazione.

E' importante sottolineare che questo meccanismo d'interazione coinvolge maggiormente le statine lipofile (atorvastatina, simvastatina e fluvastatina) e in misura decisamente minore quelle idrofile (pravastatina, rosuvastatina) sulle quali sarebbe meno rilevante il ruolo della glucuronidazione. Inoltre, il differente metabolismo per cui atorvastatina, simvastatina e fluvastatina, sostanze lipofile, necessitano di

essere metabolizzate a prodotti maggiormente polari prima di essere escrete dai reni, mentre pravastatina e rosuvastatina, sostanze idrofile, non subiscono metabolizzazione prima dell'eliminazione per via renale. Sono caratterizzate quindi da una minore distribuzione nelle cellule non epatiche e di conseguenza, anche per questa ragione, dovrebbero più difficilmente causare miopatia.

c) ezetimibe

La combinazione di una statina con l'ezetimibe, un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, può portare ad una maggiore riduzione maggiore del colesterolo LDL. Tuttavia non è

I fattori di rischio per miopatia

Caratteristiche del paziente	Proprietà delle statine
Età	Elevata esposizione sistemica
Sesso femminile	Lipofilia
Insufficienza renale	Alta biodisponibilità
Disfunzioni epatiche	Legame alle proteine plasmatiche
Ipotiroidismo	Potenziale d'interazioni
(Metabolismo attraverso CYP 450)	
Alimentazione (Succo di pompelmo)	

Tabella 2

Farmacocinetica delle statine

	Atorvastatina	Fluvastatina	Pravastatina	Simvastatina
Lipofilia	Lipofilia	Piuttosto idrofila	Idrofila	Lipofilia
Biodisponibilità	30%	24%	17%	<5%
Emivita	19-20 ore	1 ora	2 ore	2-3 ore
Substrato CYP450	CYP 3A4	CYP 2A9	-	CYP 3A4
Eliminazione attraverso le urine	<2% renale	6% renale	47% renale	13% renale
Substrato/inibitore p-glicoproteine	+/-	-	+/-	+/+

Tabella 3

ancora noto se questo porta anche ad un miglioramento degli endpoints clinici primari e non solo di alcuni marker surrogati. La riduzione del colesterolo ottenuta con la sola ezetimibe non si accompagna ad un miglioramento della prognosi cardiovascolare. L'ezetimibe, ad eccezione delle problematiche gastrointestinali, non ha dimostrato quasi nessuna reazione avversa. In particolare, negli studi clinici eseguiti con le statine, non è stato associato ad un aumento dell'incidenza di miopatie. Tuttavia sono stati recentemente riportati casi di miopatie in pazienti che facevano uso d'atorvastatina o fluvastatina in associazione all'ezetimibe. Il meccanismo non è noto, è tuttavia possibile si tratti di un'interazione a livello della glucuronidazione di un trasportatore d'anioni organici cui sono soggetti sia l'ezetimibe che l'atorvastatina. Inoltre sono stati riportati alcuni casi di reazioni avverse epatiche e pancreatiche.

d) ciclosporina

Un caso rilevante è la ciclosporina che interagisce sicuramente con le statine, determinando un problema non indifferente di gestione dei pazienti che devono essere sottoposti ai due trattamenti. È stato osservato che la ciclosporina può aumentare la concentrazione plasmatica dell'atorvastatina fino a 9 volte. Leggermente inferiore è l'aumento per le statine non metabolizzate dal CYP 3A4, per cui la pravastatina aumenta la concentrazione di 7 volte. Quest'interazione clinicamente rilevante tra statine e ciclosporina, viene spiegata dall'inibizione delle proteine di trasporto delle statine (rapido assorbimento negli epatociti) da parte della ciclosporina. Questa problematica sarà sempre più rilevante dal punto di vista clinico, considerando che le patologie reumatologiche che richiedono il trattamento cronico con la ciclosporina si associano con un aumentato rischio cardiovascolare e potrebbero beneficiare dal trattamento con statine.

e) pompelmo

Infine è noto che il succo di pompelmo è in grado di incrementare significativamente il livello plasmatico di alcuni farmaci tra cui alcune statine come atorvastatina, lovastatina, simvastatina. Il meccanismo è nuovamente riconducibile al metabolismo indotto dagli enzimi del CYP e questo spiega perché pravastatina e rosuvastatina non modificano la loro farmacocinetica in presenza dell'alimento.

f) altre possibili interazioni:

- Amiodarone

Le statine si sono dimostrate efficaci, soprattutto nel paziente con cardiopatia ischemica, di ridurre la mortalità da tutte le cause comprese quelle anti-aritmiche come la fibrillazione atriale. Notoriamente l'amiodarone occupa una posizione di rilievo nel trattamento della fibrillazione atriale essendo uno dei farmaci di prima scelta per indurre cardioversione farmacologica. Per questo l'associazione della terapia antiaritmica con amiodarone e la terapia ipolipemizzante con statine potrebbe garantire un sinergismo d'azione ottimale nel trattamento della patologia aritmica.

Un recente studio prospettico ha valutato l'interazione farmacocinetica tra amiodarone e due statine, pravastatina e simvastatina rispettivamente. I dati ottenuti hanno dimostrato come la cosomministrazione di amiodarone e simvastatina determini un incremento significativo dell'AUC della simvastatina, lasciando invariata l'AUC di pravastatina. L'incremento dell'AUC potrebbe rendersi responsabile di una maggiore incidenza di effetti collaterali indotti dalla simvastatina. Nel paziente in trattamento antiaritmico con amiodarone la scelta per un eventuale trattamento ipolipemizzante con statina dovrebbe quindi essere orientata a favore di pravastatina.

L'isoenzima CYP3A4 è responsabile del metabolismo di atorvastatina, lovastatina e simvastatina, mentre fluvastatina è metabolizzata principalmente dall'isoenzima CYP2C9. Anche la rosuvastatina viene metabolizzata da quest'ultimo isoenzima, ma la sua metabolizzazione è minore dato che solo il 10% della dose somministrata viene ritrovata sottoforma di metaboliti.

In questo senso, particolarmente interessanti sono i calcio antagonisti non diidropiridinici quali verapamil e diltiazem (utilizzati con e antianginosi, antiaritmici od antipertensivi) che agiscono da inibitori del CYP3A4 e che quindi possono causare un incremento dei livelli plasmatici di statine.

L'interazione farmacocinetica tra il gemfibrozil e le statine non è dovuta ad effetti metabolici correlati con i CYP, quanto piuttosto alla sua capacità di ridurre l'ossidazione e la glucuronidazione delle statine.

Pravastatina e rosuvastatina, sostanze idrofile, non subiscono metabolizzazione prima dell'eliminazione per via renale. Sono caratterizzate quindi da una minore distribuzione nelle cellule non epatiche e di conseguenza, anche per questa ragione, dovrebbero più difficilmente causare miopatia.

- Dalcetrapib

Il Dalcetrapib è un inibitore selettivo della colesteril-ester-transferasi (CEPT), l'enzima che favorisce il trasferimento degli esteri di colesterolo dalle HDL antiaterogene alle lipoproteine contenenti l'apolipoproteina B (apoB), comprese le vLDL, le vLDL-remnants e le LDL. È stato dimostrato che un deficit di CEPT è associato ad un profilo anti-aterogeno con un aumento del colesterolo HDL ed una riduzione del colesterolo LDL. La terapia ipolipemizzante con statine, seppur in grado di indurre una riduzione dei livelli di colesterolo totale ed LDL, non è associata ad un incremento nei livelli di colesterolo HDL, che può in alcuni casi subire una lieve riduzione nei valori plasmatici. Un recente studio ha valutato le interazioni nel trattamento combinato tra le principali statine, tra le quali pravastatina, e dalcetrapib. I risultati ottenuti hanno dimostrato come la contemporanea somministrazione delle due classi di farmaci sia ben tollerata, senza evidenze di maggiore incidenza di effetti collaterali classe specifici, e che l'effetto ipolipemizzante risulta nettamente potenziato sia in termini di riduzione della colesterolemia totale ed LDL, che di incremento nei valori di colesterolo HDL.

- Clopidogrel:

Il clopidogrel è un antiaggregante tienopiridinico che agisce sui recettori piastrinici dell'ADP. Il suo uso clinico è in continuo aumento per l'evidenza di una maggiore efficacia rispetto alla terapia con aspirina da sola nelle sindromi coronariche acute e nella rivascolarizzazione coronarica. È inoltre utilizzato in caso di intolleranza ad aspirina e ticlopidina. L'azione antiaggregante del clopidogrel è modulata dalla sua metabolizzazione ad opera del citocromo P450 3A4. Fino a pochi anni fa si riteneva che la terapia con statine, soprattutto quelle lipofile, potesse ridurre l'efficacia della terapia antiaggregante in conseguenza dell'inibizione del CYP450 3A4. Recenti studi, condotti sia in pazienti con sindrome coronarica acuta di nuova insorgenza o già sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea, hanno tuttavia dimostrato come l'azione antiaggregante non venga in realtà influenzata negativamente dalla terapia ipolipemizzante con statine. È stato anche dimostrato che l'efficacia antiaggregante viene mantenuta anche nei soggetti trattati con statina che effettuano una doppia antiaggregazione con clopidogrel ed acido acetilsalicilico. Recentemente l'FDA ha lanciato un'allerta

sulle possibili interazioni farmacologiche del clopidogrel in base a polimorfismi genetici del CYP2C19 che ne possono alterare la metabolizzazione. Sebbene tale "warning" sia stato messo in relazione con l'eventuale terapia concomitante con alcuni inibitori della pompa protonica, poiché la frequenza delle mutazioni eterozigote può arrivare al 30% della popolazione, ciò potrebbe avere rilevanza clinica anche nella interazione con la terapia con statine.

4. Approccio pratico e monitoraggio delle reazioni avverse

Dopo le segnalazioni di miopatie gravi conseguenti all'uso di cerivastatina e il suo ritiro dal commercio, una parte della classe medica ha preferito mantenere un atteggiamento prudente nell'impiego delle statine monitorando i possibili effetti collaterali della terapia con controlli periodici delle CPK, ricordando inoltre al paziente quali disturbi deve prontamente segnalare al proprio medico.

Il comportamento da tenere di fronte ad un rialzo delle CPK è tuttavia problematico poiché questo enzima, pur indicativo di danno muscolare (cardiaco o scheletrico) è influenzato da numerosi fattori fisiologici e clinici come si vede in tabella 4, inoltre sono numerose le segnalazioni di miopatie indotte da altri farmaci (tab. 5 e 6) che possono manifestarsi con rialzo delle CPK e con miopatia grave non esclusa la rhabdomiolisi.

Un fattore fondamentale per le ulteriori decisioni cliniche è l'entità del rialzo delle CPK poiché un aumento delle CPK lieve-moderato fino a 3 volte il limite normale superiore, non richiede in genere sospensione della terapia.

Per affrontare quindi il problema del paziente che, durante trattamento con statine, presenta un rialzo delle CPK, può essere utile un approccio sistematico che, tenendo conto dei fattori elencati, può essere così schematizzato:

- prima di iniziare il trattamento verificare i livelli delle CPK oltre che delle transaminasi,
- stabilire per ogni paziente l'obiettivo terapeutico secondo le linee guida e utilizzare la dose di statina sufficiente al suo raggiungimento,
- tener conto dei fattori clinici e farmacologici in grado di influenzare il metabolismo delle statine e di aumentarne la tossicità; in tali pazienti usare precauzione nella prescrizione, nel dosaggio e monitorare attentamente,
- avvertire il paziente dei sintomi e segni di allarme (dolori muscolari, debolezza, urine rosso scuro) e del rischio di interazioni utilizzando eventualmente istruzioni scritte,
- controllare il paziente a 6 e 12 settimane e in occasione di aumenti di dose, per sintomi e CPK (alcuni autori consigliano di controllare CPK solo in pazienti sintomatici) oltre che AST-ALT e verificare se compaiono sintomi e segni ad ogni visita successiva,

Un caso rilevante è la ciclosporina che interagisce sicuramente con le statine, determinando un problema non indifferente di gestione dei pazienti che devono essere sottoposti ai due trattamenti.

Raccomandazioni pratiche per ridurre il rischio di miopatia da statine

La prevenzione della miopatia da statine può essere realizzata in forma migliore se si presta attenzione ad alcuni fattori di rischio che possono favorirla, e che sono:

- età avanzata (specie se superiore a 80 anni, in particolare nelle donne);
- corporatura piccola e fragile;
- malattie che coinvolgono più sistemi (ad esempio, insufficienza renale cronica, specie se dovuta a diabete);
- terapie multiple;
- periodi perioperatori;
- terapia concomitante ad assunzione di:
 - fibrati (specialmente gemfibrozil, ma anche altri fibrati)
 - acido nicotinico (raramente)
 - ciclosporina
 - antifungini azolici
 - macrolidi
 - inibitori delle proteasi HIV
 - nefazodone
 - verapamil
 - amiodarone
 - grandi quantità di succo di pompelmo (di solito più di un litro al giorno)
 - alcool in abbondanza (che predispone di per sé alla miopatia)

Tabella 4

Situazioni associate ad aumento delle CPK

- Infarto del miocardio (CK > x2 v.n., normalizzazione entro 3 gg. Il quadro clinico-laboratoristico-ecografico in genere non rende problematica la diagnosi differenziale)
- Miopatie primitive
- Traumi muscolari
- Esercizio fisico strenuo
- Iniezioni i.m.
- Ipotiroidismo
- Convulsioni
- Infezioni (influenza, HIV, legionella, streptococco, salmonella)
- Ipo e ipertermia
- Rilevanti squilibri elettrolitici (iponatermia, iperipokaliemia)
- Chetoacidosi, coma diabetico iperosmolare
- Abuso di alcolici

Tabella 5

- se il paziente lamenta dolorabilità, iperestesia o dolore muscolare escludere prima di tutto cause comuni come intensa attività o sforzi fisici, dosare le CPK e confrontarle con i valori pretrattamento, dosare il TSH (l'ipotiroidismo aumenta il rischio di rhabdomiolisi). Se si riscontrano CPK normali o moderatamente elevate (tra 3 e 10 volte i limiti normali superiori) controllare le CPK settimanalmente finché non cessa il pericolo. Se si manifesta un peggioramento dei disturbi interrompere la terapia. Se CPK aumenta nei vari controlli è comunque prudente ridurre la dose o sospendere il trattamento. In ogni caso occorre raccomandare al paziente di ridurre l'attività fisica che potrebbe accentuare il danno muscolare e incrementare ulteriormente gli enzimi,

- se le CPK aumentano in un paziente asintomatico sospendere la statina se i valori sono superiori a 10 volte i valori normali; negli altri casi mantenere un monitoraggio rigoroso,
- nel caso di sospensione del trattamento per sospetta miotossicità attendere la normalizzazione dei sintomi e delle CPK. Nella pratica clinica anche aumenti di entità minore (es. 5 volte) possono prudentemente richiedere la sospensione del farmaco. Successivamente si dovrà valutare accuratamente se riprendere la terapia con lo stesso farmaco o un'altra statina iniziando con una dose ridotta, evitando farmaci interagenti e monitorando attentamente.

I pazienti con valori pretrattamento di CPK moderatamente aumentati (> 3 volte i valori normali) possono in genere essere trattati con statine anche se sono richiesti un monitoraggio attento dei sintomi e controlli più frequenti degli enzimi.

Non è raro che un paziente in terapia con statina lamenti dolori muscolari senza aumento delle CPK. Nella maggior parte dei casi si tratta di mialgie aspecifiche e transitorie che non richiedono in genere sospensione della terapia. Tuttavia, un recente studio avrebbe dimostrato biotopicamente in alcuni di questi pazienti una miotossicità dovuta al trattamento con valori inferiori alla soglia in grado di aumentare le CPK.

5. Farmacoeconomia

Numerosi studi hanno confermato la validità delle statine se utilizzate in prevenzione secondaria (con riduzione anche della mortalità totale). Il beneficio relativo di questi farmaci, cioè la riduzione relativa dell'incidenza degli eventi cardiovascolari, è indipendente dai livelli iniziali di colesterolo totale ed LDL, ed non è sostanzialmente modificato dalla presenza di comorbidità quali il diabete, il fumo o l'ipertensione arteriosa. Di conseguenza, il beneficio assoluto della terapia con statine è tanto maggiore quanto più è elevato il livello assoluto di rischio, come ben rappresentato dalla loro maggiore efficacia dimostrata negli studi di prevenzione secondaria rispetto a quelli di prevenzione primaria. Il rapporto costo-efficacia (CER) risulta, a sua volta, molto vantaggioso, dimostrandosi addirittura "cost-saving" nelle fasce di età meno avanzate, nelle quali la preven-

Farmaci in grado di alterare CPK

Analgesici	codeina, morfina, eroina
Farmaci stimolanti SNC	cocaina, amfeta, fenciclina
Ipnotici	fenobarbital, benzodiazepina (sovradosaggio)
Neurolettici	aloperidolo, perfenazina, proclorperazina
Antidepressivi	triciclici (imipramina), litio
Ipolipemizzanti	gemfirbozil, clofibrato, fenofibrato
Broncodilatatori	agonisti beta2 adrenergici, teofillina
Immunosoppressori	ciclosporina, tacrolimus, penicilamina
Anestetici e bloccanti neuromuscolari	lidocaina, succinilcolina, alotano
Farmaci che inducono ipokaliemia	diuretici (specie furosemide), lassativi, carbenoxolone, liquirizia
Antibiotici	macrolidi
Veleni	toluene, monossido di C, veleni di animali, erbe medicinali
Antiipertensivi	captopril, clonidina, labetalolo, pindololo, propranololo
Farmaci cardiovascolari	digoxina, chinidina
Antimicotici	amfotericina B
Steroidi	Desametasone
Antiacne	Isotretinoina
Antigottosi	Colchicina

Tabella 6

zione secondaria ha un notevole impatto sulla preservazione della capacità lavorativa del soggetto.

Il risparmio per la spesa sociale della terapia con statine in prevenzione secondaria risulta più efficace se si considerano le statine non più coperte da brevetto, come pravastatina e simvastatina, anche se dotate di un potere ipolipemizzante lievemente inferiore rispetto alle molecole coperte da brevetto come atorvastatina e rosuvastatina. Questa riduzione di spesa contribuirebbe a favorire l'impiego delle statine in misura maggiore all'interno delle diverse ASL, garantendo quindi una maggiore "willingness to pay" (volontà della società di sostenere i costi relativi ad una determinata terapia sulla base della sua efficacia) e ampliando, quindi, la distribuzione della terapia ipolipemizzante nella popolazione a target per una corretta prevenzione secondaria.

Nelle fasce di età inferiori, in cui la prevenzione dei primi eventi cardiovascolari è associata a una maggiore convenienza economica dal punto di vista della perdita di produttività del soggetto, il trattamento comincia a essere costo-efficace per livelli di rischio a 10 anni decisamente inferiori rispetto al consueto 20%, considerato come

Nel paziente in trattamento antiaritmico con amiodarone la scelta per un eventuale trattamento ipolipemizzante con statine dovrebbe quindi essere orientata a favore di pravastatina.

target attuale di elevato rischio. Infatti, una recente analisi ha messo in evidenza che, oltre al rischio coronarico assoluto, la variabile che influenza più incisivamente la costo-efficacia delle statine in prevenzione primaria è rappresentata dal tipo di contesto preventivo in cui viene somministrato il trattamento, e che la presenza di determinati fattori di rischio rende costo-efficace la prevenzione primaria con statine indipendentemente dall'età del paziente e dalle concentrazioni di colesterolo LDL. E' quindi dimostrato che, nel contesto della prevenzione primaria, con l'aumento del livello assoluto di rischio le statine acquisiscono una costo-efficacia più elevata anche nei pazienti più giovani. Questo risultato non è sorprendente se si pensa al pesantissimo impatto futuro, non solo in termini sanitari e sociali, ma anche economici, di un evento coronarico o cerebrovascolare maggiore in un soggetto ancora giovane. L'analisi costo-efficacia anche in questo contesto risente dell'introduzione sul mercato di farmaci con brevetto scaduto ("off-patent"), per i quali l'abbattimento del costo garantisce un rapporto costo-efficacia paragonabile a quello osservato con i composti ancora con brevetto, forse con maggiore efficacia, ma gravati di un maggior costo. Il farmaco "off-patent" rispetto al "generico", pur a costi

simili, offre la sicurezza clinica sui parametri di qualità farmaceutica a cui non sono sottoposti i "generici".

Conclusioni

La prescrizione delle statine è un atto di elevato valore terapeutico e di prevenzione delle malattie cardiovascolari e contemporaneamente, nella maggioranza dei casi privo di rischi di eventi avversi. Le percentuali di pazienti che vanno incontro a problemi conseguenti all'uso di questi farmaci rimangono tuttora molto basse. Tuttavia come segnalato in questa trattazione vi sono condizioni che possono aumentare la probabilità che alcuni effetti collaterali si manifestino. Queste condizioni possono riguardare le caratteristiche del paziente o le combinazioni farmacologiche, che costituiscono la premessa per potenziali interazioni. Come qualsiasi altra terapia anche le statine vanno attentamente monitorate con particolare attenzione laddove si ritiene che persistano condizioni di maggiore rischio. Le più frequenti reazioni avverse riportate in letteratura riguardano i potenziali effetti a livello epatico e muscolare.

Recenti studi, condotti sia in pazienti con sindrome coronarica acuta di nuova insorgenza o già sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea, hanno tuttavia dimostrato come l'azione antiaggregante di clopidogrel non venga in realtà influenzata negativamente dalla terapia ipolipemizzante con statine.

Un fattore fondamentale per le ulteriori decisioni cliniche è l'entità del rialzo delle CPK poiché un aumento delle CPK lieve-moderato fino a 3 volte il limite normale superiore, non richiede in genere sospensione della terapia.

Va infine ricordato che non tutte le statine hanno comportamenti simili dal punto di vista delle loro caratteristiche di sicurezza e tollerabilità e delle potenziali interazioni con altri farmaci. La pravastatina non è metabolizzata dal CYP 450 e questo riduce significativamente il rischio di interazione e quindi di reazioni avverse. Inoltre, in quanto sostanza idrofila e non lipofila, è meno coinvolta nel meccanismo d'interazione con i fibrati che aumenta il rischio di miopatie. Infine, non è metabolizzata prima della sua eliminazione per via renale e quindi è sicuramente meno presente nelle cellule non epatiche, con minore possibilità di causare disturbi muscolari. L'efficacia dimostrata negli studi di prevenzione secondaria e primaria, l'ottimo profilo di sicurezza e le considerazioni economiche delineate in questa trattazione, indicano che la pravastatina rimane tra le statine di prima scelta per la prevenzione cardiovascolare.

Bibliografia

- Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, LeLorier J. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998 May 13;279(18):1458-62.
- Ballantyne CM, et al. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med*. 2003;163:55
- Becquemont L. Amiodarone interacts with simvastatin but not with pravastatin disposition kinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81: 679-84.
- Bellosa S, et al. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation*. 2004;109(suppl III):III50-III-57.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002 Jul 24-31;288(4):455-61.
- Bottorff M, Hansten P. Long-term safety of hepatic hydroxymethyl glutaryl coenzyme A reductase inhibitors: the role of metabolism—monograph for physicians. *Arch Intern Med*. 2000;160:2273-80.
- Clarke TA and Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:53-59.
- Corsini A, et al. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharm Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279: 1acool Ther. 1999;84:413-28.
- Downs JR et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998; 279: 1615.
- Fux R, Morike K, Gundel UF, Hartmann R, Gleiter CH Ezetimibe and statin-associated myopathy. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20;140(8):671-2.
- Gladding P, et al. Potentially fatal interaction between diltiazem and statins. *Ann Intern Med*. 2004;140:20.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004 Jul 13;110(2):227-39.
- Hamelin BA, Turgeon J. Hydrophilicity/lipophilicity: relevance for the pharmacology and clinical effects of HMG-CoA reductase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci*. 1998;19:26-37.
- Hedman M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pravastatin in pediatric and adolescent cardiac transplant recipients on regimen of triple immunosuppression. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;75:101-109.
- Hermann M, et al. Substantially elevated levels of atorvastatin and metabolites in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76:388-91.

E' quindi dimostrato che, nel contesto della prevenzione primaria, con l'aumento del livello assoluto di rischio le statine acquisiscono una costo-efficacia più elevata anche nei pazienti più giovani.

Il farmaco "off-patent" rispetto al "generico", pur a costi simili, offre la sicurezza clinica sui parametri di qualità farmaceutica a cui non sono sottoposti i "generici".

- Jacobson TA. Comparative pharmacokinetic interaction profiles of pravastatin, simvastatin, and atorvastatin when coadministered with cytochrome P450 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2004;94:1140-6.
- Kanathur N, et al. Simvastatin-diltiazem drug interaction resulting in rhabdomyolysis and hepatitis. *Tennessee Med*. 2001;94:339-41.
- Kasbekar N, Acharya PS. Telithromycin: the first ketolide for the treatment of respiratory infection. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62:905-16.
- LaRosa JC et al. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-6.
- Marez D, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997;7:193-202.
- Moosmann B, et al. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. *Lancet*. 2004;363: 892-4.
- Neubauer H, et al. Lipophilic statins interfere with the inhibitory effects of clopidogrel on platelet function- a flow cytometry study, *European Heart Journal*. 2003; 24:1744-49.
- Omar MA, et al. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2001;35: 1096-1107
- Paoletti R, et al. Pharmacological interactions of statins. *Atheroscler Suppl*. 2002;3:35-40.
- Pasternak RC et al. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation*. 2002; 106: 102
- Prevention of cardiovascular events with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
- Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Rätz Bravo AE, et al. Prevalence of potentially severe drug-drug interactions in ambulatory patients with dyslipidaemia receiving HMG-CoA reductase inhibitor
- Rosenson RS, Current Overview of Statin-Induced Myopathy, *Am. J. Med*. 2004; 116: 408-416.
- Sacks FM 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.
- Segaert MF, De Soete C, Vandewiele I, Verbanck J. Drug-interaction induced rhabdomyolysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:1846-7
- Sever PS, 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.
- Shek A, et al. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother*. 2001;35: 908-917.
- Shepherd J 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.
- Shepherd J, West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. 1995. *Atheroscler Suppl*. 2004; 5:91-7.
- Sica DA, Gehr TWB. Rhabdomyolysis and statin therapy: relevance to the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2002;11:48-55.
- Staffa JA, et al. Cerivastatin and Reports of Fatal Rhabdomyolysis. *N Engl J Med*. 2002;346: 539-540.
- Thompson PD. Statin-associated myopathy. *JAMA*. 2003;289: 1681-1690.
- Wenaweser P et al. Effect of atorvastatin and pravastatin on platelet inhibition by aspirin and clopidogrel treatment in patients with coronary stent thrombosis. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 353-6.

SPREAD: Linee Guida Italiane per l'ictus cerebrale. Le novità della 7^a edizione

Gian Franco Gensini e Augusto Zaninelli a nome de "SPREAD Collaborative Group"
Università di Firenze

Il costo totale di una degenza per ictus è stato calcolato in € 12.282,00 di cui € 6.875,00 di costi diretti sanitari e € 5.497,00 di costi indiretti, compreso un calcolo per ridotta produttività, dovuta allo stato di malattia

Epidemiologia

L'incremento dell'età media e l'attuazione di maggiori e migliori misure di prevenzione, ha permesso di spostare ad età più avanzate, come al di sopra degli 85 anni, la percentuale di maggior prevalenza della malattia e di valutare come l'età, che da sempre è considerata il maggior fattore di rischio per la comparsa di ictus, inizi ad incidere significativamente al di sopra dei 74 anni (Figura 1), anche se l'incidenza e l'impatto sociale della malattia e delle sue conseguenze in Italia, continua ad essere importante e molto pesante (ogni anno circa 213.000 Pazienti, 1 caso ogni 2 minuti e mezzo circa).

Prevenzione

Con riferimento alla fibrillazione atriale, viene abolito il termine "fibrillazione atriale cronica" in quanto obsoleto e non più utilizzato, lasciando solo "fibrillazione atriale", essendo la distinzione principale fra "parossistica", "permanente" e "persistente". E' stata, poi,

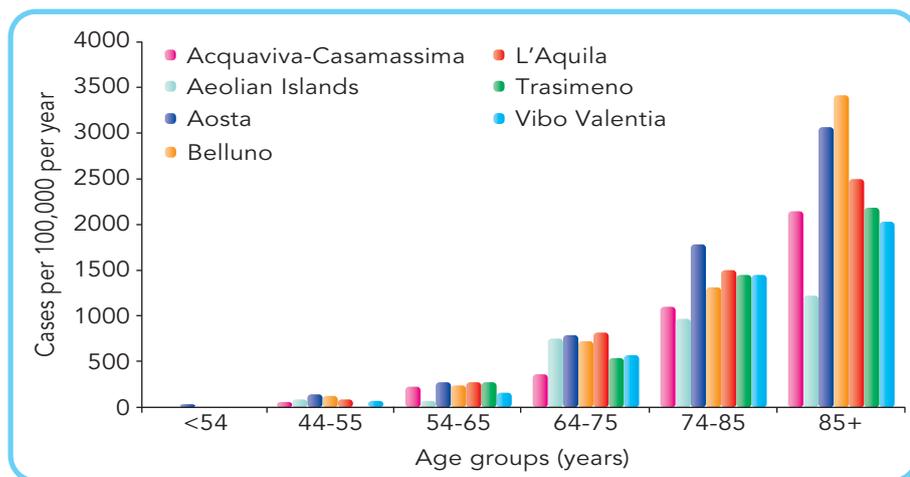


Figura 1

L'incidenza e l'impatto sociale dell'ictus e delle sue conseguenze in Italia, continua ad essere importante e molto pesante (ogni anno circa 213.000 Pazienti, 1 caso ogni 2 minuti e mezzo circa).

E' stata, poi, aggiunta una raccomandazione che include lo score CHA₂DS₂VASc come indicatore di riferimento per la stratificazione del rischio di ictus cardioembolico.

aggiunta una raccomandazione che include lo score CHA₂DS₂VASc come indicatore di riferimento per la stratificazione del rischio di ictus cardioembolico.

Il tema dei nuovi anticoagulanti orali viene sintetizzato nelle tabelle 1, 2 e 3 nelle quali in modo sistematico, si definiscono le caratteristiche farmacologiche di dabigatran, rivaroxaban e apixaban e i risultati non comparativi dei tre studi di riferimento (RE-LY, ROCKET-AF e ARISTOTILE).

Ictus acuto

Si sottolinea l'opportunità per le varie autorità sanitarie locali dedicate alla gestione dell'emergenza, di adottare un "codice ictus" che identifichi al momento dell'arrivo dei mezzi di soccorso, i Pazienti candidati per arrivare il più presto possibile in una Stroke Unit, evitando di perdere tempo prezioso per il passaggio dal Pronto Soccorso del Presidio geograficamente più vicino, ma sprovvisto della struttura adeguata per l'emergenza cerebrovascolare.

I risultati dello studio ECASS III inducono una sostanziale modifica della raccomandazione relativa alla tempistica indicata per la somministrazione della trombolisi, con l'ampliamento della finestra per la somministrazione del farmaco dalle 3 alle 4,5 ore.

In caso di stenosi carotidea superiore al 50% e di TIA o ictus minore è indicata l'endoarteriectomia precoce, cioè entro le prime due settimane dall'evento ischemico minore.

I nuovi farmaci anticoagulanti orali: Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Target	Ila (thrombin)	Xa	Xa
Cmax (ore)	0,5-2 (2)	2-4 (4)	1-3 (4)
Biodisponibilità	6,5%	80-100%	66%
Matabolismo (Cit. P450)	No	32%	15%
Emivita (ore)	17	11	11-14
Profarmaco	SI	NO	NO
Eliminazione renale	80%	33%	25%
Interazione farmacologica	Rifampicina, chinidina, amiodarone, potenti inibitori P-gp	CYP3A4 e P-gp	CYP3A4 e P-gp
Monitoraggio (routine)	NO	NO	NO

Tabella 1

Caratteristiche popolazione degli studi registrativi di Dabigatran, Rivaroxaban e Apixaban

	RE-LY Dabigatran	ROCKET-AF Rivaroxaban	ARISTOTLE Apixaban
Dose	150, 110 BID	20 (15*) QD	5 (2,5*) BID
Campione	18,113	14,264	18,201
Età (aa)	71	73	70
Maschi (%)	64	60	64
Precedente ictus (%)	20	55	(19)
Disegno	PROBE	Double blind	Double blind
VKA naïve	50%	38%	43%
TTR (mediana)	64%	58%	66%
CHADS2	110 mg 150 mg	Rivaroxaban	Apixaban
medio	2,1 2,2	3,5	2,1
0-1 (%)	32,6 32,2	0	34,0
2 (%)	34,7 35,2	13	35,8
>3 (%)	32,7 32,6	87	30,2

* Dose testata nei pazienti con insufficienza renale. Per rivaroxaban in soggetti con CrCl 30-50 mL/min; per Apixaban in soggetti con due o più dei seguenti criteri: almeno 80 anni, peso inferiore a 60 Kg o creatinina sierica \geq 1,5 mg/dL

Tabella 2

Inoltre, i risultati, ormai consolidati, dello studio ECASS III inducono una sostanziale modifica della raccomandazione relativa alla tempistica indicata per la somministrazione della trombolisi, con l'ampliamento della finestra per la somministrazione del farmaco dalle 3 alle 4,5 ore. Recentemente, la pubblicazione dei risultati dello studio IST3 propone il trattamento con r-tPA e.v fra le 4,5 e le 6 ore come statisticamente migliorativo sugli esiti funzionali, con un beneficio che non sembra essere diminuito anche per i Pazienti di età >80 anni.

Terapia Chirurgica

Viene rimarcata la superiorità della tromboendoarteriectomia carotidea (TEA), rispetto allo stenting carotideo. Inoltre, in caso di stenosi carotidea superiore al 50% e di TIA o ictus minore è indicata l'endoarteriectomia precoce, cioè entro le prime due settimane dall'evento ischemico minore. E' presumibile che l'endoarteriectomia offra il massimo beneficio se eseguita nei primi giorni dal sintomo, probabilmente entro 48 ore dal sintomo, e in ogni caso alla stabilizzazione dell'evento ischemico cerebrale. Tale procedura è utile anche nei Pazienti di età sopra i 70 anni.

Riabilitazione e continuità dell'assistenza

Particolare attenzione è rivolta alla fase della riabilitazione della deglutizione: è raccomandato, infatti, un precoce screening delle competenze deglutorie, dello stato cognitivo ed il calcolo del punteggio alla scala di Rankin al fine di ridurre il rischio di polmoniti nei pazienti con stroke. E' indicato, inoltre, un programma riabilitativo che includa esercizi per l'incremento della funzione motoria orofaringea in associazione alle tecniche specifiche (manovre di compenso, posturali e di modificazioni reologiche del cibo).

Complicanze psico-cognitive

È stato recentemente segnalato che nei pazienti con depressione, una buona risposta al trattamento antidepressivo è associata a maggiore indipendenza a 12 settimane. Recenti evidenze suggeriscono che un trattamento antidepressivo in "add-on" con fluoxetina possa potenziare il recupero motorio.

Ruolo della ricerca nell'ictus

Osservazioni precliniche e cliniche hanno suggerito elevate potenzialità antiaritmiche della ranolazina nella fibrillazione atriale ricorrente e in quella di nuova insorgenza nei pazienti con patologia coronarica acuta.

Riassunto dei risultati

	Dabigatran 110mgx2	150mgx2	Rivaroxaban 20mgx1	Apixaban 5mgx2
efficacia % /a	1,53 non inferiore p<0,001	1,11 superiore p<0,001	2,1 (ITT) non inferiore p<0,001	1,27 (ITT) superiore p<0,01
mortalità % /a	3,75 p=0,13	3,64 p=0,051	1,9 p=0,07	3,52 p=0,047
emorragie mag. % /a	2,71 p=0,003	3,11 p=0,31	3,6 p=0,58	2,13 p<0,001
emorragie cerebr. % /a	0,23 p<0,005	0,30 p<0,005	0,5 p=0,02	0,33 p<0,001

Si rammenta che non è possibile nessun confronto né diretto, né indiretto tra le tre molecole a causa del diverso disegno dei tre studi (doppio cieco per rivaroxaban e apixaban, in aperto per dagitran e con un diverso periodo di osservazione incluso nell'analisi ITT) e, a causa delle differenze nella popolazione arruolata, come ad esempio il CHADS₂ score notevolmente più elevato per rivaroxaban

Tre trials clinici hanno dimostrato l'efficacia di vernakalant nella conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale sostenuta e in quella successiva ad intervento cardiocirurgico.

Il costo totale di una degenza per ictus è stato calcolato in € 12.282,00 di cui € 6.875,00 di costi diretti sanitari e € 5.497,00 di costi indiretti.

Tre trials clinici hanno dimostrato l'efficacia di vernakalant nella conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale sostenuta e in quella successiva ad intervento cardiocirurgico. Inoltre, vernakalant si è dimostrato superiore rispetto ad amiodarone nella conversione a ritmo sinusale della fibrillazione atriale di recente comparsa.

Economia e impiego delle risorse

Si è valutato che il costo medio in Italia per il ricovero ospedaliero per la fase acuta per il DRG 14, applicato all'ictus, è di € 3.927,00. Il costo totale di una degenza per ictus è stato calcolato in € 12.282,00 di cui € 6.875,00 di costi diretti sanitari e € 5.497,00 di costi indiretti, compreso un calcolo per ridotta produttività, dovuta allo stato di malattia.

Processi gestionali basati sull'evidenza

Uno dei problemi principali di tutte le linee guida è l'implementazione sul territorio nella pratica clinica. La Comunità Economica Europea nel suo 7th Framework Programme - European Implementation Score, Work Package 2, ha identificato alcune strategie per l'implementazione delle linee guida (Figura 2). Queste strategie prevedono ai primi posti la distribuzione di materiale formativo e le azioni degli Esperti. Le linee guida SPREAD, per la diffusione e la numerosità degli accessi al portale e per le chiare prese di posizione dei suoi Autori anche in situazioni di aree grigie e aspetti controversi, sicuramente rispettano questi standard e si posizionano fra quelle più applicabili nel lavoro quotidiano del Medico e di altre Figure Professionali che si occupano e dedicano il loro lavoro e la loro missione alla prevenzione della malattia cerebrovascolare e alla cura dei malati di ictus.

Bibliografia di riferimento

Gensini GF & Zaninelli A (editors): SPREAD - Linee Guida Italiane di Prevenzione e Trattamento dell'Ictus Cerebrale. Versione on line: www.spread.it. Versione cartacea: pubblicazioni Pierrel Research Italy SpA, Milano, 14 marzo 2012.

Ringraziamenti

La 7ª Edizione di SPREAD è stata realizzata grazie ad un contributo incondizionato di Bayer Italia.

Tabella 3

**Summary of implementation methods:
National Level**

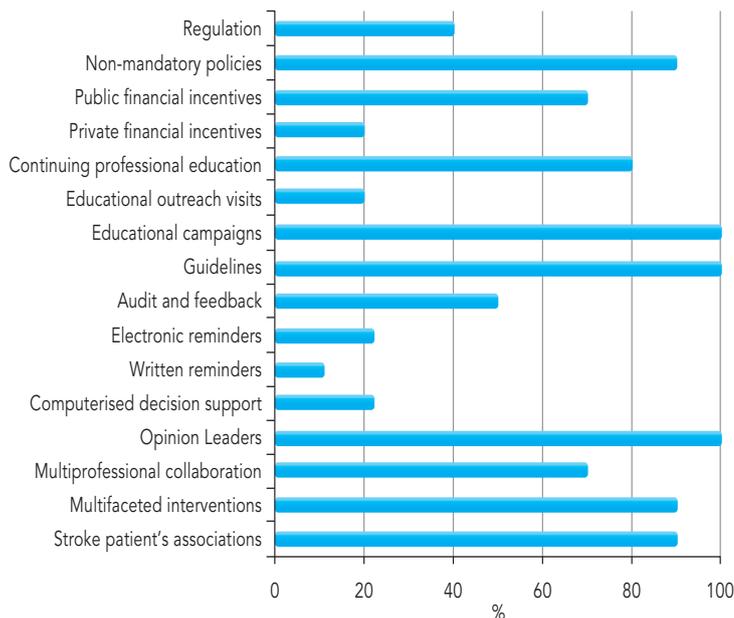


Figura 2

E' raccomandato un precoce screening delle competenze deglutorie, dello stato cognitivo ed il calcolo del punteggio alla scala di Rankin al fine di ridurre il rischio di polmoniti nei pazienti con stroke.

Tiotropio e sicurezza cardiovascolare

Eugenio Roberto Cosentino, Claudio Borghi

Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento e Malattie Nefrologiche dell'Università di Bologna

L'anticolinergico a lunga durata d'azione tiotropio, è il primo farmaco per via inalatoria in somministrazione unica giornaliera che determina miglioramenti significativi della funzione respiratoria nei pazienti affetti da BPCO

La BPCO è una delle principali cause di morbidità e mortalità nel mondo e comporta un costo economico e sociale consistente e crescente (1). La prevalenza, la morbidità e la mortalità della BPCO variano tra i diversi Paesi e tra diversi gruppi di popolazione nell'ambito di una stessa nazione. La BPCO è una delle cause più importanti di morte in molti Paesi. Il Global Burden of Disease Study ha previsto che la BPCO, che era al sesto posto come causa di morte nel 1990, diventerà la terza causa di morte nel mondo entro il 2020, mentre una proiezione più recente stima che la BPCO potrà essere la quarta causa di morte nel 2030 (2). La BPCO è legata a un significativo costo sociale. In Europa, i costi diretti complessivi delle malattie respiratorie ammontano a circa il 6% del budget sanitario totale, su cui la BPCO grava per il 56% (38.6 miliardi di Euro) (3). Negli Stati Uniti, nel 2002 i costi diretti per BPCO sono stati di 29.5 miliardi di Dollari e i costi indiretti di 20.4 miliardi di Dollari (4). Nel 1990, la BPCO era la 12 tra le principali cause di perdita di DALY nel mondo. Secondo le proiezioni, la malattia sarà la settima causa di perdita di DALY nel mondo nel 2030 (2). La terapia farmacologica per la BPCO è volta a ridurre i sintomi, a ridurre la frequenza e la gravità delle riacutizzazioni, a migliorare lo stato di salute e la tolleranza allo sforzo. I farmaci che aumentano il VEMS o modificano altri parametri spirometrici e che agiscono sul tono della muscolatura liscia bronchiale sono denominati broncodilatatori, in quanto il miglioramento del flusso espiratorio è riconducibile alla dilatazione delle vie aeree piuttosto che a modificazioni del ritorno elastico polmonare. Questi farmaci migliorano lo svuotamento del polmone, tendono a ridurre l'iperinsufflazione a riposo e durante lo sforzo, e migliorano l'attività fisica (5). Tra i farmaci per via inalatoria più frequentemente prescritti per questo disturbo ci sono gli agenti anticolinergici, come

l'ipratropio bromuro a breve durata d'azione, disponibile da 20 anni, e il Tiotropio bromuro a lunga durata d'azione, introdotto nel 2002, che ha dimostrato di migliorare il flusso d'aria, l'iperinsufflazione, la tolleranza allo sforzo, la riacutizzazione della BPCO e il miglioramento della qualità di vita correlata alla salute con una monosomministrazione giornaliera in pazienti con BPCO. Il tiotropio possiede selettività farmacocinetica per i recettori M3 e M1 (6). Nelle vie aeree, tiotropio bromuro antagonizza in modo competitivo e reversibile i recettori M3 inducendo rilassamento della muscolatura liscia bronchiale. L'effetto è risultato dose-dipendente ed è durato per più di 24 ore. La lunga durata è probabilmente dovuta alla sua dissociazione molto lenta dai recettori M3, mostrando un'emivita di dissociazione significativamente maggiore rispetto a quella di ipratropio. Essendo un anticolinergico N-quaternario tiotropio bromuro è (bronco-) selettivo se somministrato per via inalatoria (topica), dimostrando un intervallo terapeutico accettabile prima dell'insorgenza di effetti sistemici anticolinergici. La broncodilatazione è principalmente un effetto locale (sulle vie aeree), e non un effetto sistemico. La dissociazione dai recettori M2 è più rapida rispetto ai recettori M3 e ciò ha determinato negli studi funzionali in-vitro, una selettività (cineticamente controllata) per il sottotipo recettoriale M3 rispetto al sottotipo M2. L'elevata efficacia e la lenta dissociazione dal recettore si riflettono clinicamente in una broncodilatazione significativa e di lunga durata nei pazienti con BPCO. Lo studio UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium), della durata di 4 anni, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, ha confrontato gli effetti del Tiotropio rispetto al placebo in 810 (13.5%) in pazienti con BPCO non in trattamento di mantenimento con altre terapie al momento della randomizzazione. Un totale di 403 pazienti (età media: 63 anni, FEV1 post-broncodilatazione 53% del predetto) sono stati trattati con Tiotropio, e 407 placebo

Il Global Burden of Disease Study ha previsto che la BPCO, che era al sesto posto come causa di morte nel 1990, diventerà la terza causa di morte nel mondo entro il 2020.

Secondo le proiezioni, la malattia sarà la settima causa di perdita di DALY nel mondo nel 2030.

Tiotropio bromuro a lunga durata d'azione ha dimostrato di migliorare il flusso d'aria, l'iperinsufflazione, la tolleranza allo sforzo, la riacutizzazione della BPCO e il miglioramento della qualità di vita correlata alla salute.

(64 anni, FEV1 post-broncodilatatore 51% del predetto). Il calo del FEV1 post-broncodilatatore è stato pari a 42 mL/anno nel gruppo Tiotropio e 53 mL/anno nel gruppo placebo (P=0.026). A 48 mesi, il FEV1 mattutino predose è stato più elevato nel gruppo Tiotropio 134 ml, rispetto al placebo (P minore di 0.001). Il punteggio totale al questionario SGRQ (St George's Respiratory Questionnaire) è diminuito più lentamente nel gruppo Tiotropio (differenza: 1.05 unità/anno; P=0.002). A 48 mesi, la differenza nel punteggio SGRQ totale è stata di 4.6 unità (P minore di 0.001) con Tiotropio rispetto al placebo (7). L'end-point primario non è risultato diverso tra i due gruppi. I sintomi respiratori sono stati migliori nel gruppo tiotropio. Il tiotropio è risultato pure associato ad una riduzione del rischio di riacutizzazioni, di ospedalizzazioni correlate e di insufficienza respiratoria (Figura 1). Gli eventi avversi totali (SAEs) di tipo cardiaco e respiratorio sono stati meno frequenti nel gruppo tiotropio (Figura 1). Gli autori dello studio hanno concluso che il tiotropio migliora i sintomi respiratori e la qualità di vita e riduce il rischio di riacutizzazioni, ma non la velocità del declino del FEV1. In conclusione, nei pazienti con BPCO che non sono in terapia di mantenimento, il Tiotropio è associato a significativi benefici nella progressione della malattia (8). Per quanto riguarda gli studi di controllo verso altri farmaci broncodilatatori, lo studio POET ha dimostrato risultati confortevoli con tiotropio rispetto a salmeterolo. Lo studio POET-COPDTM è un ampio studio di confronto testa a testa, durato un anno, disegnato per confrontare gli effetti dell'anticolinergico a lunga durata d'azione tiotropio e del beta agonista a lunga durata d'azione salmeterolo sulle riacutizzazioni della BPCO di grado da moderato a grave (Figura 2). Le riacutizzazioni che, a causa delle loro severe ripercussioni sulla salute dei pazienti vengono anche chiamate

Nello studio UPLIFT a 48 mesi, il FEV1 mattutino predose è stato più elevato nel gruppo Tiotropio 134 ml, rispetto al placebo (P< 0.001).

I risultati dello studio POET-COPDTM, dimostrano che tiotropio ha ritardato in maniera significativa la comparsa della prima riacutizzazione della BPCO, con una riduzione del rischio del 17% (p<0,001) rispetto a salmeterolo.

'crisi respiratorie', sono un chiaro indicatore della progressione della malattia e del deterioramento della funzione respiratoria. Per questo motivo la loro prevenzione è uno dei maggiori obiettivi terapeutici. I risultati dello studio POET-COPDTM (9), che ha coinvolto 7.376 pazienti affetti da BPCO di grado da moderato a grave e una storia di riacutizzazioni, dimostrano che tiotropio ha ritardato in maniera significativa la comparsa della prima riacutizzazione della BPCO, con una riduzione del rischio del 17% (p<0,001) rispetto a salmeterolo. Tiotropio ha ridotto il rischio di riacutizzazioni di grado moderato del 14% (p=0,001) e il rischio di riacutizzazioni gravi, che hanno reso necessario l'ospedalizzazione, del 28% (p<0,001) rispetto al beta agonista a lunga durata d'azione salmeterolo (Figura 3). Inoltre, tiotropio ha ridotto dell'11% in un anno il numero di riacutizzazioni nei pazienti con BPCO (p=0,002) e diminuito il rischio di riacutizzazioni che richiedono trattamento con steroidi sistemici, antibiotici, o entrambi, rispettivamente del 23%, del 15% e del 24% (p<0,001) rispetto a salmeterolo. Nell'ambito dello studio, si sono verificate 4.411 riacutizzazioni di

VALUTARE RALLENTAMENTO DECLINO FUNZIONE RESP. **STUDIO UPLIFT**

	Tiotropio n=2986	Placebo n=3006	Rate Ratio (Tio/Con)	95% CI
Eventi Cardiaci	3.56	4.21	0.84	0.73, 0.98*
Angina	0.51	0.36	1.44	0.91, 2.26
Fibrillazione Atriale	0.74	0.77	0.95	0.68, 1.33
Insufficienza cardiaca	0.61	0.48	1.25	0.84, 1.87
Insuff. cardiaca congestizia	0.29	0.48	0.59	0.37, 0.96*
Coronaropatia	0.21	0.37	0.58	0.33, 1.01
Infarto del Miocardio	0.69	0.97	0.71	0.52, 0.99*
Eventi Respiratori (basse vie)	11.32	13.47	0.84	0.77, 0.92*
Bronchite	0.37	0.31	1.20	0.73, 1.98
Riacutizzazioni	8.19	9.70	0.84	0.76, 0.94*
Dispnea	0.38	0.62	0.61	0.40, 0.94*
Polmoniti	3.28	3.46	0.95	0.81, 1.11
Insufficienza Respiratoria	0.90	1.31	0.69	0.52, 0.92*

4 anni 5992 paz. Aggiunta TIOTROPIO ad altra terapia
Miglioramento della funzione polmonare, qualità vita, riduz. riacutizzazioni
Ma non ha ridotto significativamente il declino del FEV1.
TIOTROPIO HA RIDOTTO LA MORBILITA' RESPIRATORIA E CARDIACA

Figura 1

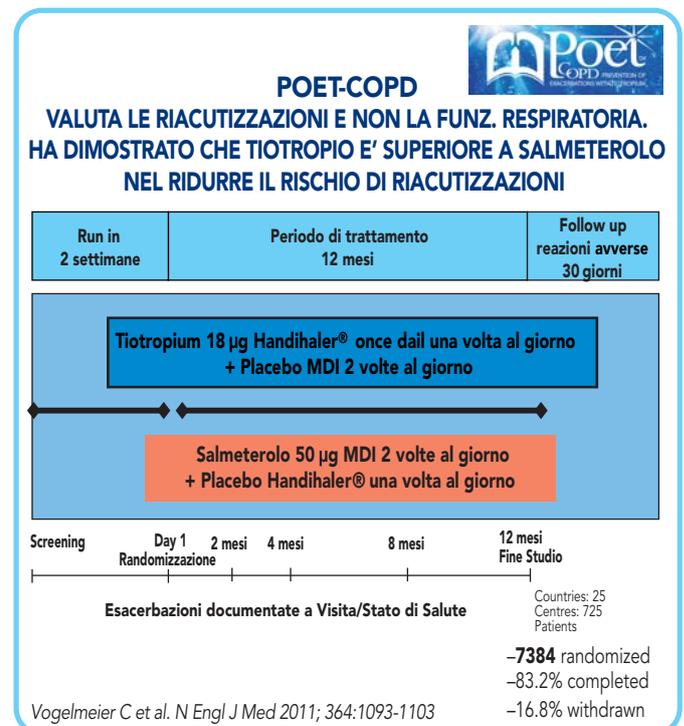


Figura 2



Figura 3

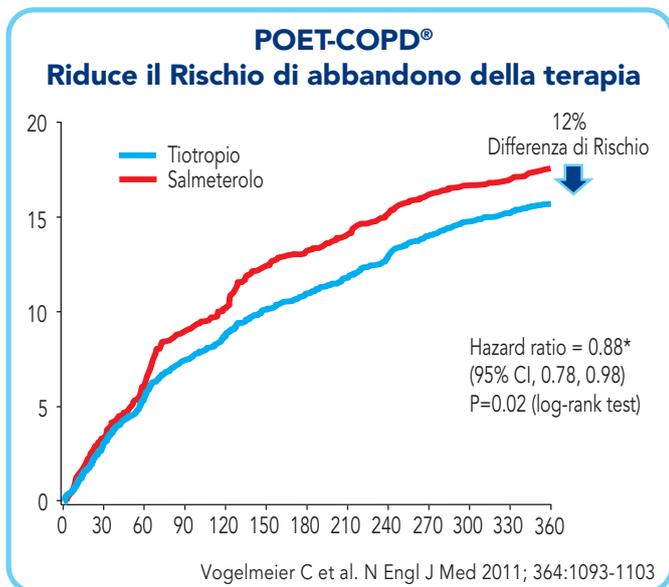


Figura 4

BPCO in 2.691 pazienti. Il 44% dei pazienti che hanno manifestato una riacutizzazione erano affetti da BPCO di grado moderato (es. Stadio II GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease). Inoltre, i benefici di tiotropio, rispetto al beta agonista a lunga durata d'azione salmeterolo, sono risultati evidenti già dopo il primo mese di terapia e sono stati mantenuti per l'intero anno di durata dello studio. Tiotropio, inoltre ha dimostrato di ridurre il rischio di abbandono della terapia del 12% rispetto a salmeterolo (Figura 4). Lo studio, non ha mostrato differenze nella frequenza di eventi CV tra tiotropio HandiHaler e salmeterolo dopo un anno di trattamento. La nuova formulazione Tiotropio RESPIMAT® (2 erogazioni una sola volta al giorno) amplia l'opzione pre-

Inoltre, i benefici di tiotropio rispetto al beta agonista a lunga durata d'azione salmeterolo sono risultati evidenti già dopo il primo mese di terapia e sono stati mantenuti per l'intero anno di durata dello studio.

Lo studio POET-COPDTM, non ha mostrato differenze nella frequenza di eventi CV tra tiotropio HandiHaler e salmeterolo dopo un anno di trattamento.

La nuova formulazione Tiotropio RESPIMAT® amplia l'opzione prescrittiva del farmaco, affiancando la formulazione tiotropio HandiHaler.

scrittiva del farmaco, affiancando la formulazione tiotropio HandiHaler (18mg). Tiotropio RESPIMAT® privo di propellenti, sfrutta l'energia meccanica di una molla per generare una nube lenta di particelle fini di soluzione Soft Mist™. Grazie al suo design innovativo, RESPIMAT® è facile da usare e riduce la deposizione del farmaco nel cavo orale o nella gola rispetto a un inalatore pre-dosato pressurizzato (pMDI) senza distanziatore. E' in corso un RCT di "non inferiorità" che si propone di confrontare la sicurezza CV del tiotropio somministrato con i due diversi dispositivi i cui risultati non dovrebbero essere noti prima del 2014. Per concludere, l'anticolinergico tiotropio, fino ad oggi il farmaco per la BPCO più prescritto al mondo, vanta un uso clinico di più di nove anni, la cui sicurezza ed efficacia sono state dimostrate dai risultati di un vasto programma di sviluppo clinico che ha riguardato circa 20.000 pazienti. L'anticolinergico a lunga durata d'azione tiotropio, è il primo farmaco per via inalatoria in somministrazione unica giornaliera che determina miglioramenti significativi della funzione respiratoria nei pazienti affetti da Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva. Il suo favorevole impatto sul decorso clinico della patologia, inoltre, contribuisce a cambiare il modo in cui i pazienti convivono con essa.

Bibliografia

1. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. Eur Respir J 2006;27:397-412.
2. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Plos Med 2006;3:e442.
3. European Respiratory Society European Lung White Book: Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd, 2003
4. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and mortality chartbook on cardiovascular, lung and blood diseases. Bethesda, Maryland: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health
5. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. Eur Respir J 2004; 23:832-40.
6. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr, Hammer R. Tiotropium: mechanical considerations a clinical profile in obstructive lung disease. Life Sci 1999; 64:457-64.
7. Tashkin DP et al. for the UPLIFT Study Investigators. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. N Engl J Med 2008 Oct 9; 359:1543-1554.
8. Troosters T et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. Eur Respir J 2010; 36 : 65-73.
9. N Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T, Schmidt H, Rutten-van Molken MP, Beeh KM, Rabe KF, Fabbri LM; POET-COPD Investigators. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. Engl J Med. 2011 Mar 24;364(12):1093-1103.