

Il ruolo del controllo della colesterolemia nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari

Una sintesi operativa delle evidenze disponibili alla luce dei risultati degli studi clinici di intervento

I risultati dei trials clinici condotti mediante farmaci o interventi ipocolesterolemizzanti (essenzialmente, ma non esclusivamente, mediante inibitori dell'HMGCoA Reduttasi, o statine), in pazienti con valori molto differenti della colesterolemia totale ed LDL, sia in presenza che in assenza di segni clinici di malattia aterosclerotica conclamata, hanno documentato l'importanza del controllo della colesterolemia stessa nella prevenzione degli eventi cardiovascolari e delle loro recidive. Gli studi più recenti, riassunti e valutati, per le loro implicazioni teoriche e pratiche, nell'allegato 1, indicano in particolare come anche soggetti di età superiore a 70 anni con segni di danno vascolare coronarico o extracoronarico, i pazienti diabetici in prevenzione primaria, i pazienti con ipertensione ed ipercolesterolemia ed un moderato rischio cardiovascolare globale, ed i pazienti con recente sindrome coronarica acuta, beneficiano di una riduzione della colesterolemia totale ed LDL.

Negli studi con statine, il vantaggio del trattamento, in termini di riduzione del rischio relativo di incorrere in eventi coronarici fatali e non fatali, è risultato approssimativamente costante, e pari al 25-35% circa rispetto al gruppo di controllo in trattamento con il placebo; in termini di rischio assoluto, la riduzione è invece risultata direttamente proporzionale al livello del rischio cardiovascolare globale dei soggetti trattati, crescendo al crescere del rischio stesso. Anche alla luce di questi dati, la comunità medico-scientifica tende a prestare un'attenzione crescente alla stima di questo parametro; una valutazione critica degli strumenti disponibili per

la stima del rischio cardiovascolare globale di un soggetto di nazionalità italiana, che induce con forza a privilegiare carte sviluppate a partire da coorti nazionali, è presentata nell'allegato 2. In molti studi con ipocolesterolemizzanti si è osservata una riduzione, di ampiezza inferiore, ma spesso significativa, anche del rischio di ictus ischemico nei pazienti trattati. Tale riduzione è stata osservata con regolarità negli studi condotti in soggetti con segni clinici di malattia coronarica pregressa.

Nonostante la sua ricordata costanza, se espresso in termini di riduzione relativa del rischio, il vantaggio del trattamento stesso, espresso in termini di riduzione relativa del rischio, è risultato tendenzialmente maggiore negli studi in cui si è osservata una più ampia riduzione della colesterolemia totale ed LDL, mentre è sembrato essere indipendente dal valore della colesterolemia basale.

Il vantaggio del trattamento ipocolesterolemizzante sembra estendersi ai soggetti con qualunque livello di rischio cardiovascolare globale, ed in particolare ad alcuni sottogruppi di specifico interesse, come i diabetici ed i soggetti con malattia cardiovascolare documentata. Nei pazienti ipertesi, a qualunque livello di rischio cardiovascolare globale, il trattamento concomitante con statine e farmaci antipertensivi induce un'ampia riduzione del rischio coronarico e cardiovascolare.

Le maggiori aree di incertezza riguardano i soggetti di età superiore a 70 anni e privi di segni clinici di malattia vascolare, nei per i quali le evidenze, sebbene generalmente positive, sono tuttora forse insufficienti.

Il trattamento di soggetti di età giovanile o relativamente giovanile (< 50 anni di età) può essere penalizzato da criteri legati al livello del rischio cardiovascolare globale. Tale parametro, infatti, è in genere di livello basso nelle prime decadi della vita, nonostante sia in queste decadi che si sviluppano ed evolvono le lesioni anatomiche (placche) che potranno indurre, successivamente, un danno d'organo irreversibile. Alcune linee-guida, per ovviare a questo problema, suggeriscono di "proiettare" il livello di rischio globale del paziente considerato all'età di 60 anni; certamente è opportuno ricordare che gli interventi di correzione dello stile di vita (allegato 3) possono e debbono essere attiva-

ti, fin dalle prime decadi di età, anche in assenza di livelli significativamente aumentati di rischio cardiovascolare globale.

Non esistono dimostrazioni chiare di differenze nell'azione preventiva dei vari farmaci ipocolesterolemizzanti e delle varie statine, al di là di quelle derivanti dalla loro differente efficacia nel ridurre la colesterolemia totale ed LDL. L'esatto ruolo clinico della capacità di alcune di queste molecole di aumentare i livelli della colesterolemia HDL e di ridurre i livelli dei trigliceridi plasmatici, così come dei cosiddetti effetti "pleiotropici" delle statine (probabilmente in larga parte mediati dalla riduzione della colesterolemia), è infatti ancora da definire con chiarezza.

Alla luce delle evidenze disponibili, le statine possono essere considerate una "classe omogenea" per quanto concerne il loro meccanismo d'azione; la scelta della statina da impiegare nel singolo paziente può essere operativamente guidata dai seguenti criteri:

- 1) differenze nell'efficacia ipocolesterolemizzante delle molecole considerate, tenendo conto dell'obiettivo terapeutico definito nel paziente in esame;
- 2) profilo di sicurezza delle molecole impiegate, anche alla luce del possibile sviluppo di interazioni farmacologiche con altri farmaci somministrati al paziente in esame;
- 3) disponibilità, per la molecola in esame, di studi di intervento con end-points clinici.

Le considerazioni sopra esposte trovano conferma e supporto nelle più recenti ed autorevoli linee guida internazionali relative alla prevenzione coronarica, e specificamente nella recente revisione delle linee guida dell'ATP-III, che, alla luce dei risultati dei più recenti trials clinici controllati nell'area della prevenzione cardiovascolare legata alla riduzione della colesterolemia, ha rivisto in modo significativo le indicazioni precedentemente rese pubbliche, spostandole (seppure per ora solamente come "opzione terapeutica") verso una maggiore aggressività nei riguardi della colesterolemia totale ed LDL, e proponendo un obiettivo terapeutico di 70 mg/dL per la colesterolemia LDL nei pazienti a rischio particolarmente elevato. Questa visione è supportata anche da ulteriori evidenze cli-

niche e sperimentali pubblicate successivamente alla revisione dell'ATP-III stesso.

Gli strumenti terapeutici attualmente disponibili (statine, fibrati, bloccanti dell'assorbimento del colesterolo e loro combinazioni - una loro cui valutazione critica è presentata nell'allegato 4), permettono di raggiungere, nella maggior parte dei pazienti, gli obiettivi fissati dalle linee guida. E' in particolare opportuno sottolineare che le evidenze disponibili tendono ad escludere, sulla base di considerazioni di varia natura, la possibilità che riduzioni anche molto ampie della colesterolemia possano causare problemi specifici (aumento del rischio di ictus emorragico, di neoplasie ecc.).

Pertanto, alla luce dei risultati degli studi di intervento, sembrano raccomandabili le seguenti linee generali di gestione operativa della colesterolemia:

- 1) il controllo della colesterolemia totale ed LDL rappresenta uno degli interventi di più meglio documentata efficacia nella prevenzione cardiovascolare.
- 2) la gestione clinica della colesterolemia stessa deve essere flessibile, e modulata in base al rischio Cardiovascolare globale del paziente considerato.
- 3) al crescere del rischio cardiovascolare globale, in particolare, la strategia di controllo della colesterolemia dovrà essere caratterizzata da maggiore aggressività, prevedendo un inizio della terapia, sia farmacologica che non farmacologica, per valori più bassi della colesterolemia totale ed LDL.
- 4) gli effetti aggiuntivi dei trattamenti ipocolesterolemizzanti su altri parametri lipidici, o su altri determinanti del rischio vascolare, pur se di ovvio interesse teorico, non appaiono attualmente di efficacia documentata nel ridurre il rischio vascolare, e non dovrebbero pertanto influenzare la scelta di un farmaco o di un trattamento rispetto ad un altro.
- 5) il trattamento deve mirare a raggiungere valori progressivamente più bassi della colesterolemia LDL al crescere del Rischio Cardiovascolare globale; un impiego oculato degli strumenti farmacologici disponibili (anche in associazione) può permettere di raggiungere tali obiettivi in una notevole percentuale dei pazienti.