

TERAPIA IPOLIPEMIZZANTE: I targets, la nota 13, l'appropriatezza prescrittiva

Dr. Francesco Loliva

www.cardiofasano.it

Mail: info@cardiofasano.it

Selva di Fasano, 17 ottobre 2009

Il contesto: le squadre in campo



**Ministero
Regioni**



**Soc. scientifiche
(linee guida)
Az. farmaceutiche**

- Le conoscenze acquisite intorno al colesterolo a bassa densità (LDL) hanno consentito, nell'arco di 30 anni, di passare da un'era in cui solo una sparuta minoranza di medici credeva possibile curare la cardiopatia ischemica riducendo il colesterolo, ai giorni nostri, dove il trattamento con farmaci ipocolesterolemizzanti rappresenta probabilmente la più solida **evidence-based therapy** per la prevenzione e la cura della malattia cardiovascolare.

- In questi ultimi anni, sull'onda lunga prodotta dai risultati di una infinità di trials che hanno visto l'impiego di statine in migliaia di pazienti cardiopatici, il target terapeutico per le LDL si è andato progressivamente riducendo;

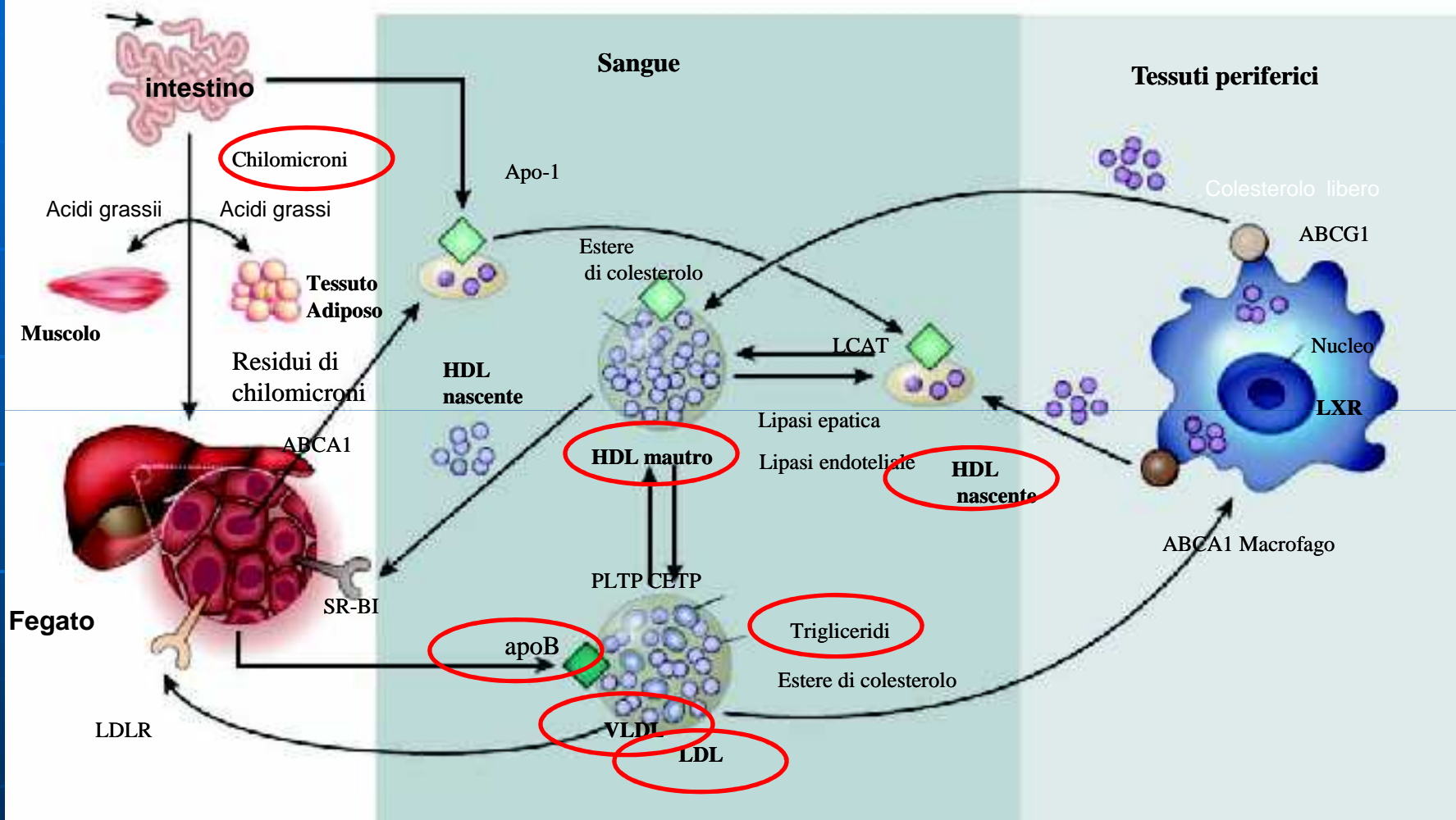
“The lower the better” (più basso è, meglio è)
è divenuto uno slogan **apparentemente** convincente.

È noto che il 75% dei sopravvissuti ad un infarto miocardico sotto i 60 anni è affetto da una forma ereditaria di dislipidemia; di questi, un terzo presenta un'ipercolesterolemia, mentre i rimanenti due terzi si dividono tra **soggetti con iperlipidemia mista** e **soggetti con HDL basse** (ipoalfalipoproteinemia)

- La letteratura di questi ultimi tempi ci dà modo di pensare che stiamo superando "l'era del colesterolo e delle LDL" per entrare in quella delle alterazioni di ciò che potremmo a ragione definire il

"Sistema delle lipoproteine"

Grasso assunto con la dieta



Le LDL costituiscono solo **una delle componenti** che partecipano attivamente al complesso sistema di trasporto del colesterolo da e verso i tessuti;

è dunque imprescindibile discutere, nel contesto di nuovi target di LDL, anche di altri fattori, lipidici e non, che spiegano e/o amplificano l'importanza di questa classe di lipoproteine.

Il colesterolo a bassa densità (LDL-C) rappresenta un fattore aterogenico ben definito nella eziopatogenesi della malattia coronarica (CHD), ma in presenza di livelli elevati di Trigliceridi (TG), da solo, non è sufficiente a definire il rischio associato alla dislipidemia aterogenica.

Il colesterolo LDL si calcola sottraendo dal colesterolo totale (CT) il valore del colesterolo HDL (Lipoproteine ad Alta Densità) e 1/5 dei trigliceridi (indicatori delle Lipoproteine a Densità Molto Bassa, VLDL):

FORMULA DI FRIEDEWALD

$$\text{LDL colesterolo} = \text{CT} - [\text{Trigliceridi} / 5] - \text{HDL colesterolo}$$

La formula, applicabile se i trigliceridi non superano i 400 mg/dL,

L'iperlipidemia mista è la condizione più frequente tra le alterazioni lipidiche, infatti il NCEP ATP III, sebbene solo nel 2001, ha introdotto il concetto di

non-HDL-cholesterol

(parametro facilmente ottenibile sottraendo il colesterolo HDL da quello totale) definendo i livelli di trattamento per trigliceridi ed HDL.

Recenti studi osservazionali e di intervento hanno suggerito che il valore predittivo di rischio cardiovascolare (RCV) e mortalità del non-HDL-C è migliore rispetto ai valori di LDL-C e ha **un'elevata correlazione con i livelli di apo-lipoproteina B (apoB)**

The American Journal of Cardiology ha pubblicato una revisione sul ruolo del non-HDL-C come fattore aterogenico predittivo di malattia coronarica, considerando che le linee guida **NCEP ATP III** lo identificano come target secondario nei pazienti con livelli di TG >200 mg/dl dopo aver raggiunto il target primario rappresentato dai livelli di LDL-C e che il non-HDL-C comprende il colesterolo di tutte le lipoproteine contenenti apoB, incluse le lipoproteine ricche di TG, i chilomicroni, le VLDL, le lipoproteine a densità intermedia (IDL), le LDL e la lipoproteina(a).

Adult Treatment Panel III (ATP III): obiettivi terapeutici per lipoproteine a bassa densità (LDL), colesterolo non ad alta densità (non-HDL-C) ed apolipoproteina B (ApoB).

	Obiettivo per LDL	Obiettivo per non HDL-C (solo se i TG sono compresi tra 200 e 500 mg/dl)	Obiettivo per ApoB
Rischio alto: cardiomiopatia ischemica o rischio equivalente (rischio a 10 anni >20%)	<100 mg/dl (ottimale <70 mg/dl)	<130 mg/dl (ottimale <100 mg/dl)	<90 mg/dl (ottimale? <80 mg/dl)
Rischio moderato-alto: più di 2 fattori di rischio (rischio a 10 anni 10-20%)	<130 mg/dl (ottimale <100 mg/dl)	<160 mg/dl (ottimale <130 mg/dl)	<105 mg/dl (ottimale <110 mg/dl)
Rischio moderato: 2 o più fattori di rischio (rischio a 10 anni 10%)	<130 mg/dl	<160 mg/dl	<105 mg/dl
Rischio basso: 0-1 fattori di rischio	<160 mg/dl (ottimale <130 mg/dl)	<190 mg/dl	<120 mg/dl

Dopo aver fatto questa premessa sul mondo della dislipidemia e la loro correlazione col RCV la domanda che nasce spontanea è:
Ma come ci si deve comportare?



Ministero
Regioni



Soc. scientifiche
(linee guida)
Az. farmaceutiche

DOBBIAMO ATTENERCI (per lo meno
ai fini prescrittivi) ALLE LINEE GUIDA
CLASSICHE A CUI FANNO
RIFERIMENTO LA NORMATIVA
NAZIONALE E REGIONALE

Quali devono essere i target di colesterolemia, cioè i valori ideali di cLDL da raggiungere?

Il target non è unico ma cambia da paziente a paziente.

Sta al medico calcolarlo sulla base del rischio cardiovascolare globale del paziente, tenendo in considerazione la presenza o meno di comportamenti e condizioni di rischio cardiovascolare: più sono i fattori di rischio, più basso è il livello di cLDL ottimale. Le linee-guida identificano quattro “scalini” di rischio - basso, medio, elevato o molto elevato - a cui corrispondono quattro target da raggiungere:

- **Definire il livello di rischio del paziente**
- Tener presente il col-LDL di partenza
- Definire il livello di col-LDL da raggiungere
- Calcolare la percentuale di riduzione del col-LDL necessaria
- Considerare, ai fini prescrittivi, la capacità di riduzione del col-LDL propria di ogni statina

Pazienti a rischio molto elevato

I **pazienti a rischio molto alto** sono quelli che presentano una **malattia cardiovascolare associata** ad altri fattori di rischio (soprattutto diabete) o a fattori di rischio gravi o scarsamente controllati (es. fumo), o **sindrome metabolica**

Anche i **pazienti ospedalizzati per sindromi coronariche acute o per infarto miocardico** sono da considerare pazienti a rischio elevato.

TARGET: livelli inferiori a 70 mg/dL.

Pazienti a rischio elevato

L'NCEP definisce i **pazienti ad alto rischio** come quelli che hanno malattia coronarica, o malattia vascolare periferica o nel distretto cerebrale, o diabete, o fattori di rischio multipli (es. fumo, ipertensione) con una probabilità superiore al 20% di essere colpiti da infarto miocardico entro 10 anni.

TARGET: inferiore a 100 mg/dL,

Per i pazienti ad **alto rischio**, i dati emersi dagli studi clinici indicano di abbassare la soglia di colesterolo-LDL **al di sotto dei 100 mg/dL** o anche a valori maggiori, con la raccomandazione di trattare farmacologicamente anche i pazienti ad alto rischio il cui valore di colesterolo-LDL è compreso tra 100 e 129 mg/dL.

Nelle precedenti linee guida (ATP III) la soglia di colesterolo-LDL per la terapia farmacologica nei pazienti ad alto rischio era posta a 130 mg/dL. Il trattamento farmacologico tra i valori 100 e 129 mg/dL era opzionale.

Pazienti a rischio medio

I pazienti a rischio moderatamente alto sono quelli che hanno fattori di rischio multipli (due o più) per la malattia coronarica associati ad un rischio del 10-20% di infarto miocardico entro 10 anni.

TARGET: inferiore a 130 mg/dL,

ma i dati emersi dagli studi clinici indicano livelli ancora più bassi, al di sotto di 100 mg/dL.

I soggetti che hanno livelli compresi tra 100 e 129 mg/dL dovrebbero essere trattati farmacologicamente.

Pazienti a rischio basso

Le persone a più **basso rischio** sono quelle con **due o più fattori di rischio** ma con **un rischio di infarto miocardico a 10 anni inferiore al 10%**, o i soggetti con fattori di rischio 0-1,

TARGET: inferiore a 160 mg/dL,

I più recenti studi non indicano cambiamenti delle indicazioni rispetto alle ultime linee guida

- Definire il livello di rischio del paziente
- **Tener presente il col-LDL di partenza**
- Definire il livello di col-LDL da raggiungere
- Calcolare la percentuale di riduzione del col-LDL necessaria
- Considerare, ai fini prescrittivi, la capacità di riduzione del col-LDL propria di ogni statina

- Definire il livello di rischio del paziente
- Tener presente il col-LDL di partenza
- **Definire il livello di col-LDL da raggiungere**
- Calcolare la percentuale di riduzione del col-LDL necessaria
- Considerare, ai fini prescrittivi, la capacità di riduzione del col-LDL propria di ogni statina

- Definire il livello di rischio del paziente
- Tener presente il col-LDL di partenza
- Definire il livello di col-LDL da raggiungere
- **Calcolare la percentuale di riduzione del col-LDL necessaria**
- Considerare, ai fini prescrittivi, la capacità di riduzione del col-LDL propria di ogni statina

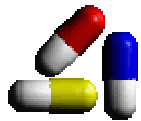
- Definire il livello di rischio del paziente
- Tener presente il col-LDL di partenza
- Definire il livello di col-LDL da raggiungere
- Calcolare la percentuale di riduzione del col-LDL necessaria
- **Considerare, ai fini prescrittivi, la capacità di riduzione del col-LDL propria di ogni statina**

È qui il caso di ricordare come l'efficacia terapeutica delle statine non aumenti linearmente con la dose: **raddoppiare la dose di una statina produce un'ulteriore riduzione solo del 6% di LDL**, a fronte di un peggioramento del rapporto rischio/beneficio [aumentato rischio per miopatia e rabdomiolisi a dosi elevate di statine , che per altro nella pratica clinica sembra essere più elevato di quello riscontrato nei grandi trial

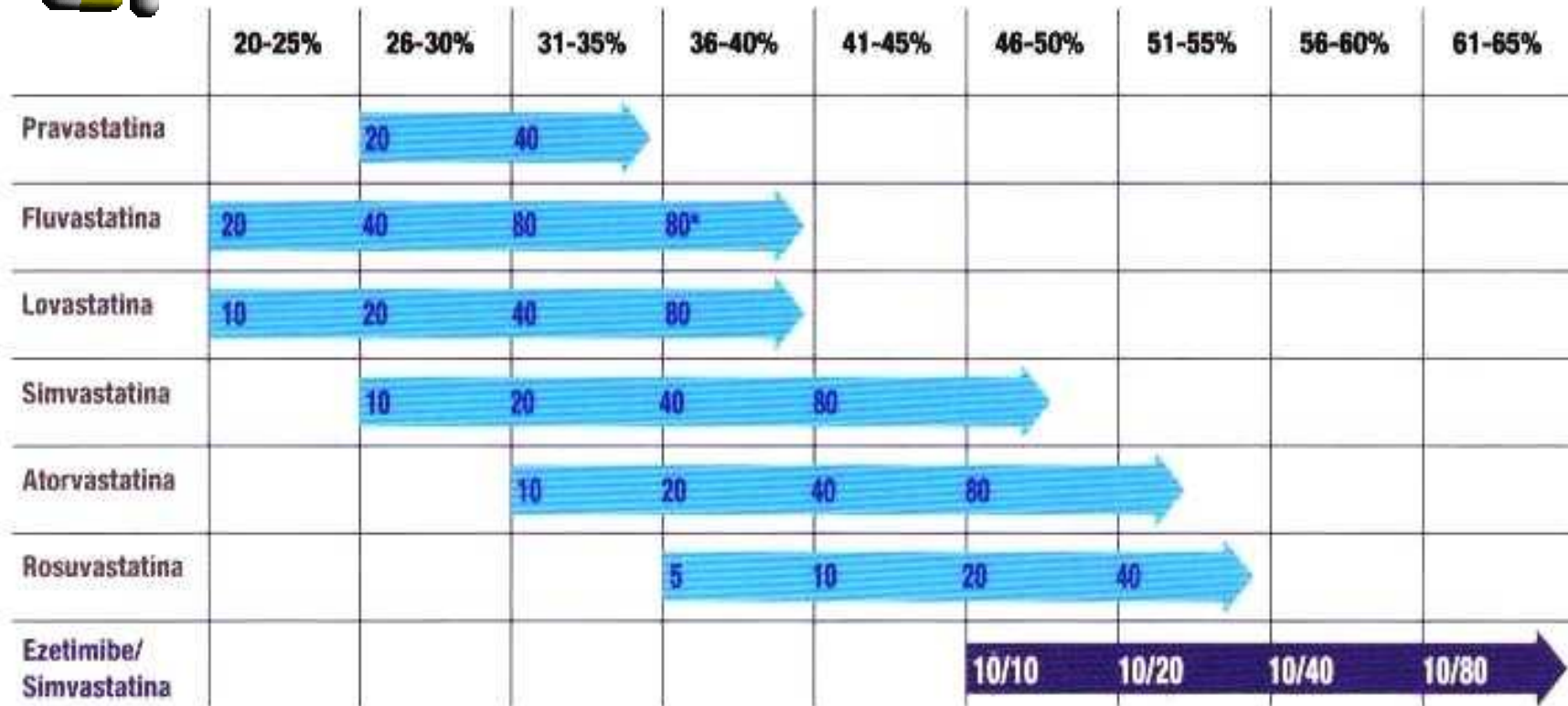
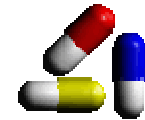
**PAZIENTI A RISCHIO ELEVATO
TARGET C-LDL < 100 MG/DL**



C-LDL basale	Riduzione richiesta
≥ 200	$\geq 50\%$
180 - 200	45 - 50%
160 - 180	40 - 45%
140 - 160	30 - 40%
120 - 140	20 - 30%



**Range di riduzione percentuale del colesterolo LDL
che è possibile ottenere con i dosaggi (in mg) indicati per i singoli farmaci ⁽⁴⁾**



* si riferisce alla forma a rilascio controllato

IPERTRIGLICERIDEMIA

I problemi del Medico di Medicina Generale:

- a) quali sono i livelli d'ipertrigliceridemia meritevoli di attenzione in relazione ai contesti clinici in cui vengono a collocarsi;
- b) quali sono le misure dietetiche (e di stile di vita) che debbono essere utilizzate prima della prescrizione del farmaco e, comunque, continuate anche successivamente;
- c) esistono altre misure farmacologiche alternative.

Classificazione dell'ipertrigliceridemia.

- Trigliceridi normali <150mg/dl
- Trigliceridi border-line 150-199mg/dl
- Trigliceridi elevati 200-499mg/dl
- Trigliceridi molto elevati > 500mg/dl

Cause principali di ipertrigliceridemia.

Ipertrigliceridemia border-line: 150-199 mg/dl

- Soprappeso ed obesità
- Inattività fisica
- Fumo di sigaretta
- Eccessivo consumo di alcolici
- Diete molto ricche in carboidrati (> 60% dell'energia totale)
- Altre malattie: diabete, insufficienza renale cronica, sindrome nefrosica
- Alcuni farmaci: corticosteroidi, inibitori delle proteasi (terapia per HIV), beta-bloccanti, estrogeni per via orale, tamoxifene, retinoidi
- Fattori genetici (vari polimorfismi genetici)

Ipertrigliceridemia elevata: 200-499 mg/dl

- Come per ipertrigliceridemia border-line
- Iperlipidemia familiare combinata
- Ipertrigliceridemia familiare
- Disbetalipoproteinemia familiare

Ipertrigliceridemia molto elevata: ≥ 500 mg/dl

- Come per ipertrigliceridemia elevata, spesso con associazione tra le componenti genetiche sopra menzionate e fattori legati a terapie, malattie concomitanti e abitudini di vita errate
- Deficit familiare di lipoproteinlipasi
- Deficit familiare di apolipoproteina CII

Tanto maggiori sono i livelli di trigliceridi, tanto più rilevante è la componente genetica.

• **Ipertrigliceridemia elevata: 200-500 mg/dl**

- Marker per dislipidemia aterogena e sindrome metabolica
- Marker per possibili forme genetiche
- **Obiettivo primario: raggiungere adeguati livelli di colesterolo (LDL) secondo linee guida**, soprattutto in caso di forme familiari ad elevato rischio cardiovascolare, dislipidemia aterogena e sindrome metabolica
- **Obiettivo secondario: ridurre trigliceridemia**, soprattutto in caso di forme familiari ad elevato rischio cardiovascolare, dislipidemia aterogena e sindrome metabolica
- **Adottare adeguati stili di vita con massima attenzione a peso ed esercizio fisico**
- **Terapia farmacologica per ipertrigliceridemia se l'approccio non farmacologico non risulta adeguato: fibrati, olio di pesce**

Ipertrigliceridemia molto elevata: > 500mg/dl

- Marker di sindrome metabolica
- Marker di diabete mellito tipo 2
- **Obiettivo primario: ridurre trigliceridi per evitare la pancreatite** (quando si supera il valore di 1000 mg/dl il rischio diviene proporzionale all'incremento dei trigliceridi; valori > 2000 mg/dl costituiscono una situazione d'urgenza)
- **Obiettivo secondario: prevenzione della malattia coronarica**, soprattutto in caso di sindrome metabolica
- **Misure non farmacologiche e, generalmente, farmacologiche**
- Se trigliceridi > 1000 mg/dl dieta con < 15% di calorie da lipidi e terapia farmacologica, anche in associazione

Nell'ipertrigliceridemia molto elevata l'obiettivo è la prevenzione primaria CV per i pazienti ad alto rischio (alcune forme familiari, diabete, sindrome metabolica, ecc.). **La prevenzione della pancreatite è invece l'obiettivo primario in presenza di trigliceridi > 1000 mg/dl e l'intervento prevede rigorose misure non farmacologiche e dosaggio di PUFA fino a 3 capsule al dì.** In tutte queste indicazioni, i fibrati possono rappresentare un'alternativa (con l'attenzione del caso se si considera l'associazione con statine) e sono generalmente il farmaco di prima scelta nelle linee guida americane; è possibile l'associazione fibrati-PUFA nelle forme d'ipertrigliceridemia molto elevata.

Può essere utile ricordare che aglio, farmaci "alternativi" o di erboristeria non hanno, attualmente, sufficienti prove di efficacia per essere utilizzati in questi casi.

Nella pratica clinica, pensare di applicare in modo didascalico gli step consigliati dal NCEP (ridurre le LDL con una statina, controllare i trigliceridi, aumentare le HDL con l'aggiunta di un fibrato o di acido nicotinico), sembra essere decisamente una forzatura di fronte ad un malato reale.

Fatte salve le considerazioni sulla necessità di "personalizzare" la terapia lipidologica, risulta piuttosto evidente come l'applicazione rigida di certi schemi, e senza una previa attenta valutazione del quadro lipidico, possa indirizzare in vicoli ciechi. Per esempio, non è infrequente osservare una iperlipidemia mista in cui il raggiungimento del target ottimale di LDL (<50 mg/dl) è stato ottenuto a discapito di un innalzamento incontrollato dei trigliceridi; è auspicabile, dunque, guardare con minor pregiudizio alla terapia combinata con farmaci ipolipemizzanti

Nota 13

18-11-2005

GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA

Serie generale - n. 2

ALLEGATO 1

Nota 13

	<p><i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i></p>
	<p>dislipidemie familiari:</p>
	<p>bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil, simfibrato; atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe; omega-3-estere</p>
	<p>ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:</p>
	<ul style="list-style-type: none">• in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni > 20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (prevenzione primaria);■ in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria);
Ipolipemizzanti:	
Fibrati: bezafibrato fenofibrato gemfibrozil	atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe;
Statine: atorvastatina fluvastatina lovastatina pravastatina rosuvastatina simvastatina simvastatina + ezetimibe	
Altri ipolipemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti: omega-3-estere	
	<p>in soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria);</p>
	<p>omega-3-estere</p>
	<p><u>Limitatamente all'utilizzazione degli alti dosaggi di atorvastatina (40 mg) e di rosuvastatina (40 mg) e delle associazioni di simvastatina + ezetimibe, la prescrizione e la rimborsabilità sono consentite, solo su diagnosi e piano terapeutico di strutture specialistiche delle Aziende Sanitarie, allo scopo di una più adeguata valutazione della tollerabilità e del profilo di beneficio-rischio.</u></p>

Revisione Nota 13

10 Gennaio 2007

Le novità essenziali della revisione della nota 13 sono:

1. **l'abolizione della necessità della diagnosi e piano terapeutico** per la prescrizione di atorvastatina e rosuvastatina ad alto dosaggio (confezioni da 40 mg) e dell'associazione simvastatina/ezetimibe,
2. la possibilità di prescrizione di farmaci ipolipemizzanti in fascia A nell'iperlipemia associata a insufficienza renale e nell'iperlipemia da causa iatrogena (da immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi).

Nel commento alla nota, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) inserisce alcuni **criteri diagnostici (clinici e di laboratorio)** delle forme più comuni di dislipidemia familiare, al fine di facilitare il loro riconoscimento: queste rappresentano condizioni a elevato rischio cardiovascolare che presuppongono sempre una terapia farmacologica ipolipemizzante.

Revisione Nota 13

10 Gennaio 2007

Sono individuati come priorità terapeutica, in accordo con tutte le Linee Guida per la Prevenzione Cardiovascolare: i pazienti con **dislipidemie familiari**, con **coronaropatia documentata** o **pregresso ictus** o **arteriopatia obliterante**, con **diabete mellito**, con **insufficienza renale cronica**. con **dislipidemia secondaria** a immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori dell'aromatasi accedono alla piena rimborsabilità dei farmaci sopraindicati.

Revisione Nota 13

10 Gennaio 2007

In aggiunta a queste categorie cliniche ben definite è stata garantita la rimborsabilità ad una categoria epidemiologica, la **ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta ed associata ad alto Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto** (rischio di primo evento cardiovascolare uguale o superiore al 20 % in 10 anni)

La corretta alimentazione rappresenta, insieme all'aumento dell'attività fisica ed alla sospensione del fumo, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare.

Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto, dopo aver escluso le cause di dislipidemia secondaria ad altra patologia, si può valutare il rischio cardiovascolare, ai fini della prescrizione di farmaci.

Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica insieme con la sospensione del fumo devono essere mantenuti anche quando viene iniziata la terapia farmacologica

Pazienti con dislipidemia Familiare

Le Dislipidemie Familiari, sono malattie ereditarie, che coinvolgono uno o più geni interessati nel metabolismo lipidico e si caratterizzano per l'aumento di alcune frazioni lipidiche nel sangue e per una grave e precoce insorgenza di malattia cardiovascolare.

Le principali dislipidemie familiari conosciute sono:

- Le ipercolesterolemie familiari dominante e recessiva
- La iperlipidemia combinata familiare
- La iperlipidemia di tipo III o Disbetalipoproteinemia
- La ipertrigliceridemia familiare
- La chilomicronemia (non è aumentato il rischio cardiovascolare ma quello di pancreatite)
- Le ipoalfalipoproteinemie
- La ipercolesterolemia poligenica

Ipercolesterolemia familiare

(autosomica dominante)

Criteri per la diagnosi:

-Nel probando: **LDL-Colesterolo > 200 mg/dL** Trigliceridi < 200 mg /dL

+

-**Trasmissione verticale della malattia**, documentata dalla presenza nei familiari consanguinei (padre, madre, figli, fratelli) di concentrazioni lipidemiche analoghe a quello del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 200 mg /dL sono presenti

- Xantomatosi tendinea nel probando e documentazione molecolare di deficit recettoriale o genetico

Oppure:

-Anamnesi positiva per Cardiopatia ischemica prematura (prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne) nei familiari consanguinei o anche se è presente grave ipercolesterolemia in bambini prepuberi (LDL Colesterolo > 175 mg/dL)

Iperlipidemia combinata familiare

(prevalenza 1:100)

E' una dislipidemia, probabilmente collegata a molteplici alterazioni geniche, caratterizzata da un aumento della colesterolemia e/o della trigliceridemia in più componenti della stessa famiglia, con livelli di colesterolo HDL in genere più bassi della norma.

La frequenza della Iperlipidemia Combinata Familiare è abbastanza alta (tra lo 0,5 e il 2% della popolazione generale). Nelle famiglie che presentano questa forma di iperlipidemia circa il 20% presenta cardiopatia ischemica manifesta, il più delle volte prima dei 50 anni, talora prima dei 40 anni e con mortalità cardiovascolare molto elevata.

Iperlipidemia combinata familiare

(prevalenza 1:100)

Criteri per la diagnosi

-Nel probando: **LDL-Colesterolo > 160 mg/dL e/o Trigliceridi > 200 mg/dL**

+

Documentazione nella stessa famiglia (familiari consanguinei: padre, madre, figli, fratelli) **di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia**, fenotipi multipli (diversi da quello del probando o uguali se il probando presenta iperlipidemia mista).

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla dislipidemia vi sono segni clinici (Angina pectoris, pregresso TIA, Claudicatio intermittens), anamnestici (Cardiopatía ischemica prematura, prima dei 55 anni negli uomini e prima dei 60 anni nelle donne, nei familiari consanguinei) o strumentali (rapporto pressorio caviglia / braccio o indice di Winsor, inferiore a 0,90 o placca arteriosa all'esame ultrasonografico di spessore superiore a 2,00 mm) di arteriosclerosi prematura.

Disbetalipoproteinemia familiare

Patologia molto rara che si manifesta nei soggetti portatori dell' isoforma apoE2 in forma omozigote.

Criteria per la diagnosi

-Colesterolemia e trigliceridemia entrambi intorno a 400 mg/dl

+

Presenza di larga banda beta all'elettroforesi del siero o diagnosi molecolare

La presenza di uno o più di questi segni clinici aumenta l' accuratezza diagnostica:

- Xantomi tuberosi
- Xantomi tuberosi palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani)

Coronaropatia clinicamente manifesta

La documentazione di coronaropatia dovrebbe includere o una **coronarografia** o evidenti **segni elettrocardiografici** di cardiopatia ischemica o una **prova da sforzo ECG** o **scintigrafia** miocardica positiva, o un esame **eco-stress** positivo.

I pazienti con cardiopatia ischemica clinicamente manifesta hanno un rischio aumentato di 6-10 volte di sviluppare un nuovo infarto o un ictus. Per questo accedono alla piena rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti, senza che si renda necessaria una stima del rischio cardiovascolare. Rientrano nella definizione di Cardiopatia ischemica della nota 13 i pazienti con pregresso infarto miocardico ed i pazienti con documentazione angiografica di coronariopatia.

Tutti i pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica o rivascolarizzazione chirurgica hanno sempre documentazione angiografica di coronariopatia, per cui accedono alla piena rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti (atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina, simvastatina + ezetimibe).

Progresso ictus o arteriopatia obliterante periferica

I pazienti con esiti permanenti da ictus o danno cerebrale documentato hanno accesso al rimborso gratuito dei farmaci ipocolesterolemizzanti, al fine di prevenire nuovi episodi cardiovascolari.

Il rimborso al momento non è concesso ai pazienti, che siano andati incontro ad attacchi ischemici transitori, in assenza di danno cerebrale documentato.

L'arteriopatia obliterante degli arti, un'altra categoria clinica che gode della piena rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti, è sintomatica e clinicamente manifesta (claudicatio intermittens, gangrena) nel 25% circa dei casi. Nel restante 75 % dei casi la diagnosi di arteriopatia obliterante asintomatica richiede una documentata riduzione della pressione sistolica alla caviglia, misurata con Esame Doppler (le Linee guida internazionali considerano diagnostico un rapporto presso rio caviglia / braccio inferiore ad almeno 0,90).

Pazienti con Diabete Mellito

I pazienti con Diabete mellito (criteri ADA /EASD) accedono secondo la nota 13 alla piena rimborsabilità dei farmaci ipocolesterolemizzanti .
Ciò e' stato motivato sulla base dell' alto rischio di eventi cardiovascolari dei pazienti diabetici, rischio comparabile a quello dei pazienti che siano già andati incontro ad infarto miocardico.

Pazienti con I.R.C.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte dei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC). La National Kidney Foundation, nello stabilire le Linee Guida per il trattamento dell' IRC, ritiene che l'incidenza di danno aterosclerotico in pazienti con IRC sia superiore a quello della popolazione generale. Per tale motivo richiede un accurato controllo dei fattori di rischio, tra cui la dislipidemia.

Il criterio diagnostico per definire l'Insufficienza renale cronica è la velocità di filtrazione glomerulare (GFR), che può essere calcolata a partire dalla creatininemia con una semplice formula matematica di Cockcroft e Gault $CrCl (ml/min) = (140 - età) \times \text{PesoCorporeo}(Kg) / [72 \times \text{creatininemia} (mg/dl)]$ Il valore ottenuto viene moltiplicato per 0.85 se il paziente è di sesso femminile.

Le statine sono rimborsabili per la prevenzione di eventi vascolari in pazienti ipercolesterolemici, con moderata Insufficienza renale cronica (GFR < 60 mL/min) e proteinuria (> 500 mg/24 ore) da danno renale, e vasculopatia (rapporto pressorio caviglia / braccio o indice di Winsor, inferiore a 0,90 o placca arteriosa all' esame ultrasonografico di spessore superiore a 2,00 mm).

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 luglio 2008, n. 1384

Interventi in materia farmaceutica in attuazione dell'art. 3, c. 26 della legge regionale 31.12.2007, n. 40.

- **SOGGETTI A RISCHIO ELEVATO** (iperlipidemie familiari; soggetti con rischio CV a 10 anni > 20% secondo le Carte del Rischio del Progetto Cuore; soggetti con pregresso IMA o ictus ischemico, arteriopatia ostruttiva periferica, diabete mellito; soggetti con ipercolesterolemia secondaria a farmaci o insufficienza renale cronica):
 - 1) con valori di colesterolo LDL uguali o inferiori a 150 mg/dl : prescrizione, come prima scelta, di un farmaco equivalente e/o non coperto da brevetto;
 - 2) con valori di colesterolo LDL superiori a 150 mg/dl: prescrizione, come prima scelta, di una statina scelta tra quelle a più elevata attività intrinseca, ad un dosaggio adeguato a conseguire una riduzione del colesterolo LDL superiore al 40 % ;

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 luglio 2008, n. 1384

- **SOGGETTI A RISCHIO MOLTO ELEVATO** (sindrome coronarica acuta, icuts ischemico recente, Rivascolarizzazione coronarica recente, presenza di comorbidity – ad es. diabete+ coronaropatia documentata) prescrizione, come prima scelta, di una statina scelta tra quelle a più elevata attività intrinseca, ad un dosaggio adeguato alle condizioni cliniche.

DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 luglio 2008, n. 1384

Procedure di prescrizione:

- Il medico specialista, ospedaliero o ambulatoriale di struttura pubblica o privata accreditata, redige la scheda di monitoraggio riportando la diagnosi ed il valore di C-LDL al fine della condivisione della scelta terapeutica da parte del medico di medicina generale. La scheda di monitoraggio va redatta in duplice copia, una da archiviare presso la struttura che le formula ed una da consegnare all'assistito.
- Il medico di medicina generale annota sulla scheda sanitaria individuale la diagnosi ed il valore di C-LDL e le motivazioni di eventuali diverse scelte terapeutiche.

- soggetto a rischio elevato (iperlipidemie familiari; soggetti con rischio CV a 10 anni > 20% secondo la Carte del Rischio del Progetto Cuore; soggetti con pregresso IMA o ictus ischemico, arteriopatia ostruttiva periferica, diabete mellito; soggetti con ipercolesterolemia secondaria a farmaci o insufficienza renale cronica);
 - soggetti con colesterolo LDL \leq 150
 - soggetti con colesterolo LDL > 150

- soggetto a rischio molto elevato (sindrome coronarica acuta, ictus ischemico recente, rivascolarizzazione coronarica recente, presenza di comorbidità - ad es. diabete+ coronaropatia documentata)

Molecola _____ Dose/die _____

Data ____/____/____

Timbro e firma del clinico prescrittore

N.B. Il ricorso ai farmaci appartenenti alla classe ATC C10BA02 (simvastatine + ezetimibe) è riservato ai soggetti con ipercolesterolemia primaria o iperlipidemia mista non adeguatamente controllati con una statina da sola

Pazienti con indicazioni o problemi particolari



Bambini dislipidemicici



Se il bambino fa parte di una famiglia con dislipidemia familiare saranno date indicazioni per un controllo/riduzione di grassi animali e zuccheri semplici. Solo nel caso di Colesterolemia superiore a 300 mg/dL potrà essere consigliata la associazione di farmaci non assorbibili (tipo colestiramina alla dose giornaliera di 10-15 g/die).

Non solo l'assunzione cronica di colestiramina, ma anche la dieta ipolipidica si associano potenzialmente a deficit di apporto di vitamine liposolubili ed oligoelementi, per cui é necessario uno stretto monitoraggio di crescita e sviluppo, in stretta collaborazione con lo Specialista Pediatra

Pazienti con indicazioni o problemi particolari

Individui di 70 anni o più in prevenzione primaria



Le carte del rischio dell' ISS danno indicazioni fino ai 69 anni. Esistono evidenze scientifiche che, almeno fino a 75 anni, le statine siano efficaci. Pertanto è prudente stimare il rischio cardiovascolare degli anziani, basandosi sulle tabelle riguardanti l'età 60/69 e includendo nell'alto rischio quantomeno la tabella 15-20%.

(Es un soggetto di sesso maschile non fumatore con colesterolo compreso tra 252 e 291 e pressione sistolica compresa tra i 130 ed i 150 mmHg avrà un rischio 15-20% se di età inferiore ai 70, ma superiore a 20% se di età uguale o superiore a 70 anni).

Pazienti con indicazioni o problemi particolari

Terapia ipocolesterolemizzante nelle donne con
Dislipidemia in età fertile



E' da **evitare** che una gravidanza inizi mentre è in corso una
terapia farmacologica per la Dislipidemia

*"La maggior parte di noi nasce con
l'aiuto del medico e muore allo
stesso modo"*

[G.B. Shaw (1856 - 1950)]

settimanale del **CORRIERE DELLA SERA**

Sette

GUERRA PREVENTIVA

MA SIAMO SICURI DI VOLERLA?

INTERVISTA A SERGIO ROMANO
DI EDOARDO VICINA

TRECENTO MILIONI DI
PERSONE TROPPO GRASSE.
UN ALTRO MILIARDO
SOVRAPPESO. E IN ITALIA
PIÙ DI UN BAMBINO
SU 3 È EXTRALARGE.
COSÌ QUELLO CHE
SEMBRAVA SOLO
UN PROBLEMA ESTETICO
SI STA TRASFORMANDO
IN UN'EPIDEMIA MONDIALE.
CHE METTE A RISCHIO
MOLTE VITE. MA CHE
SI PUÒ COMBATTERE
FIN DA PICCOLI.

OBESITÀ

**COME SI VINCE
LA MALATTIA
DEL DUEMILA**

DI SARA CANDOLFI

*Grazie
per l'attenzione*

