

# Dalla prevenzione alla riabilitazione cardiovascolare: statine e medicina basata sulle evidenze

Gian Franco Gensini, Andrea A. Conti, Antonio Conti\*, Antonio Panti\*\*

*Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi, Fondazione Don Carlo Gnocchi, \*Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università degli Studi, \*\*Ordine dei Medici, Firenze*

**Key words:**  
Evidence-based medicine;  
Ischemic heart disease;  
Prevention;  
Rehabilitation;  
Statins.

The recent “Lipobay affair” prompted us to review the biomedical literature focusing on statins, in a prevention and rehabilitation perspective, and to prepare a pertinent evidence-based report.

A number of randomized controlled clinical trials have assessed the efficacy and the safety of statins in cardiovascular prevention; these drugs have proved to be effective (number needed to treat values between 20 and 40) and safe (number needed to harm value for myopathy even when in association with fibrates around 833, as deduced from literature data). Fatal rhabdomyolysis is virtually not detectable in current scientific literature when statin therapy is administered in an appropriate fashion and when the patient undergoes periodical check-ups. In the individual patient, the benefits and risks related to his treatment have to be precisely tailored, evaluating his individual risk profile, the strength of the indication to statin therapy, the concomitant presence of other treatments and/or habits and the potential and actual adverse events foreseeable (to an extent) if established risk factors which predispose to myopathy are taken into consideration. The hematological lipids management strategy including a correct diet, physical exercise and statin therapy represents a key component of every evidence-based rehabilitation program too.

Cardiovascular prevention and rehabilitation are major priorities at an individual as well as at a public health level. Both these strategies are based on a careful management of known risk factors, among them hypercholesterolemia, that today can be effectively and safely treated with statins.

(Ital Heart J Suppl 2002; 3 (1): 91-94)

© 2002 CEPI Srl

Ricevuto l'1 ottobre 2001;  
accettato il 28 novembre  
2001.

Per la corrispondenza:

Prof. Gian Franco Gensini

*Clinica Medica Generale  
e Cardiologia*

*Università degli Studi*

*Viale Morgagni, 85*

*50134 Firenze*

*E-mail:*

*g.gensini@dfc.unifi.it*

## Premessa

Il recente “caso Lipobay”, con tutte le sue conseguenze sull’atteggiamento della popolazione nei confronti dell’assunzione delle statine, ci ha spinto a rivedere la letteratura sull’argomento nell’ottica della prevenzione e della riabilitazione cardiovascolare, e a rendere disponibile una sintesi basata sulle evidenze cliniche.

## Le statine e la prevenzione cardiovascolare

Negli anni '90 sono state consegnate alla letteratura biomedica numerose evidenze dell’efficacia delle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari<sup>1,2</sup>. Le statine sono inibitori dell’HMG-CoA reduttasi e la riduzione della colesterolemia, principale effetto della terapia con statine, non è l’unico meccanismo attraverso cui questa classe di farmaci è in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare<sup>3,4</sup>.

Numerosi studi clinici controllati e randomizzati hanno valutato anche la si-

curezza di impiego delle statine; i dati più numerosi al riguardo si riferiscono alla simvastatina, alla pravastatina e alla lovastatina (migliaia di pazienti seguiti in trial di lunga durata)<sup>5</sup>. I farmaci in studio si sono rivelati sostanzialmente sicuri, con un rapporto rischio/beneficio nettamente a favore del beneficio, vantaggio misurato su endpoint clinici di rilievo (“hard”) quali la mortalità e la morbilità. Il rischio di eventi collaterali quali la miopatia è risultato molto contenuto (dallo 0.07 allo 0.54% per la simvastatina – che offre lo spettro più ampio – le altre molecole si pongono all’interno di questo stesso range) e quello di raddomiosi fatale è risultato ancora più ridotto (in letteratura sono presenti solo segnalazioni episodiche in setting non controllati)<sup>6</sup>. La raddomiosi fatale è virtualmente non rintracciabile nella letteratura scientifica quando il trattamento con statine viene somministrato in modo appropriato ed il paziente viene seguito periodicamente con attenzione, anche in presenza di associazione statina-fibrato. La definizione di miopatia nella fattispecie è quella di mialgia in presenza

di un'elevazione della creatinfosfochinasi oltre 10 volte il limite superiore della norma.

La cerivastatina è stata ritirata dal commercio nella presunzione di un eccesso di casi di rhabdmiolisi nei pazienti in terapia con tale statina in associazione con i fibrati; il rapporto di causalità tra assunzione del farmaco ed effetto collaterale fatale non è stato, fino al momento attuale (settembre 2001), dimostrato. Anche le interazioni tra cerivastatina e altri farmaci nei pazienti che hanno lamentato la comparsa di effetti collaterali gravi possibilmente ascrivibili alla cerivastatina (insufficienza renale secondaria a rhabdmiolisi) devono essere ancora valutate in modo approfondito. Esistono oggi evidenze che suggeriscono che la combinazione terapeutica statine-fibrati deve essere instaurata con cautela, ed al momento questa associazione è controindicata dal foglietto illustrativo della cerivastatina.

Si ritiene comunque che in tutti i pazienti in terapia con cerivastatina con indicazione alla terapia con statine, il trattamento con statine debba continuare ad essere prescritto nel dosaggio appropriato ai livelli di colesterolemia e al profilo di rischio cardiovascolare globale del singolo paziente.

### **Il rapporto rischio/beneficio delle statine in prevenzione**

Il bilancio rischio/beneficio della terapia farmacologica nella popolazione può essere utilmente stimato tramite la definizione quantitativa dei valori di NNT (*number needed to treat*) e di NNH (*number needed to harm*) ricavabili dalle sperimentazioni cliniche controllate e randomizzate<sup>7</sup>. Minore è l'NNT, più efficace è il farmaco; maggiore è l'NNH, più sicuro è il farmaco. In questa visione epidemiologica i valori di NNT per la terapia con statine si collocano globalmente intorno a 20-40, mentre i valori di NNH sono ben superiori, e gli eventi avversi più frequentemente segnalati consistono nella mialgia<sup>8,9</sup>. I valori di NNT e di NNH, espressioni del vantaggio e del danno conseguenti alla terapia in oggetto, devono essere sempre valutati nella prospettiva non solo della quantità del danno (esprimibile da un numero), ma anche della qualità del danno (valutabile attraverso la considerazione della tipologia dell'evento nocivo). Anche in questa luce, il più recente stato dell'arte sulle statine indica un buon profilo di sicurezza delle stesse che, anche quando in combinazione con i fibrati, recano un rischio di miopatia molto ridotto (0.12%, NNH  $\approx$  833), che comunque non supera i benefici provati delle statine su mortalità e morbilità cardiovascolare<sup>6</sup>. Giova ricordare che un NNH > 250 è considerato altamente accettabile; è il caso, per esempio, delle complicanze minori dell'appendicectomia laparoscopica (se confrontata con quella tradizionale), degli eventi avversi da antibiotici nelle infezioni delle vie aeree superiori (se confrontati con placebo), degli effetti collaterali del captopril nella terapia dell'iper-

tensione arteriosa (se confrontato con il controllo)<sup>10</sup>. Allo stato attuale non ci sono evidenze solide che l'aumentato rischio di miopatia, quando le statine sono associate ai fibrati, sia un effetto di classe delle statine; in caso di terapia con pravastatina e fluvastatina in associazione ai fibrati non sono stati segnalati in letteratura casi di miopatia grave, ma solo di mialgia<sup>6</sup>.

### **La popolazione ed il singolo**

Per quanto riguarda il singolo paziente che il medico si trova quotidianamente di fronte, benefici e rischi del trattamento devono essere accuratamente personalizzati, valutando il profilo di rischio individuale, la forza dell'indicazione alla terapia con statine, la concomitanza di altri trattamenti e/o abitudini (è dimostrato che alcune sostanze contenute nel succo di pompelmo sono inibitori del citocromo P450, e pertanto l'assunzione di tale succo in concomitanza con l'assunzione di una statina determina modificazioni nel metabolismo del farmaco stesso), i possibili effetti collaterali del trattamento in quota parte prevedibili considerando i fattori di rischio noti predisponenti alla miopatia (età avanzata, sesso femminile, malattie epatiche e renali, diabete, ipotiroidismo, stato di debilitazione, interventi chirurgici, traumi, eccessivo uso di alcool, esercizio fisico di notevole entità)<sup>6</sup>.

I principi di cautela e di non maleficenza devono sempre ispirare la pratica clinica, terapeutica in particolare, soprattutto nella prescrizione di farmaci "più recenti", le cui evidenze di efficacia e sicurezza sono, per forza di cose, più limitate di quelle disponibili per farmaci da maggior tempo valutati e commercializzati<sup>11</sup>. È infatti corretto e possibile diffondere solo le informazioni scientifiche di cui si è consapevoli, e la comunicazione – eticamente corretta – delle evidenze disponibili non preclude che presto si rendano disponibili evidenze non consensuali con le precedenti. Anche lo studio di migliaia di soggetti ai fini della valutazione del profilo di sicurezza di un farmaco (modalità attualmente seguita nella ricerca clinica) non garantisce comunque mai la sicurezza di averne rintracciato tutti i possibili effetti collaterali. Tale certezza, abbinate all'analisi della relativa gravità dei diversi effetti collaterali, deve essere posta di fronte alla consapevolezza che la negazione alla popolazione di un farmaco di provata efficacia (quale la statina) equivale a disattendere inappropriatamente una priorità medico-sociale consolidata.

Precisato che il paziente, nell'ottica di una piena concordanza medico-paziente<sup>12,13</sup>, deve essere correttamente, estesamente e tempestivamente informato delle possibili reazioni avverse alla terapia, ed invitato a segnalarle al medico referente, si ribadisce che il rapporto rischio/beneficio delle statine, per quanto attualmente noto e documentato nella letteratura internazionale, è decisamente a favore del vantaggio che questa classe di

farmaci conferisce ai soggetti che li assumono in base ad un'indicazione terapeutica appropriata<sup>14</sup>.

La prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari è una priorità assoluta a livello individuale, epidemiologico e di sanità pubblica, e pertanto si ritiene che i soggetti in terapia con simvastatina, pravastatina, fluvastatina, lovastatina e atorvastatina non dovrebbero sospendere tale trattamento in modo autonomo senza avere prima consultato il medico referente.

### Le statine e la riabilitazione cardiovascolare

Anche per quanto riguarda la riabilitazione cardiovascolare, che modernamente può essere considerata un'estensione della prevenzione secondaria, il controllo del profilo lipidico ematico riveste un ruolo di primo piano, come ribadito dalle più recenti linee guida e dalle più recenti revisioni critiche del tema<sup>15,16</sup>. Gli attuali programmi di riabilitazione cardiovascolare prevedono la valutazione e la gestione globale di più componenti sullo stesso piano: dal controllo dell'ipertensione arteriosa alla cessazione dell'abitudine al fumo, dal trattamento del diabete mellito alla prescrizione dell'esercizio fisico, dalla consulenza psicosociale alla riduzione del peso corporeo, dalla consulenza dietologica al controllo dei valori lipidici.

Nello specifico, obiettivi primari della gestione dei lipidi ematici sono la riduzione dei livelli di colesterolo LDL al di sotto di 100 mg/dl, ed obiettivi secondari la riduzione della trigliceridemia al di sotto di 200 mg/dl, con innalzamento del colesterolo HDL ad almeno 45 mg/dl. La modificazione della dieta, la prescrizione dell'attività fisica e la terapia farmacologica con statine sono gli interventi cardine impiegati ai fini del raggiungimento degli obiettivi delineati<sup>17</sup>.

È oggi dimostrato che il rilievo della lipidemia al momento dell'arruolamento in un programma di riabilitazione cardiovascolare strutturato, concordato con i medici di medicina generale, ed il suo trattamento stretto attraverso la dieta, l'esercizio fisico e la terapia con statine, riducono in modo significativo i valori di colesterolo LDL ed aumentano quelli di colesterolo HDL<sup>18</sup>. Per raggiungere tali obiettivi la cultura delle evidenze, non solo farmacologiche, dovrebbe essere estesa sempre di più ed indirizzarsi a tutti i numerosi operatori sanitari coinvolti nel lavoro di squadra della riabilitazione cardiovascolare basata sulle evidenze.

### Considerazioni conclusive

La prevenzione e la riabilitazione cardiovascolare si configurano come due ambiti che richiedono la massima integrazione tra tutti i professionisti della salute che seguono il singolo utente del Servizio Sanitario Nazionale. La precisa definizione degli obiettivi degli interventi (clinici, psicologici, comportamentali, relazionale)

li) deve passare attraverso la valutazione globale del rischio cardiovascolare di base, di quello dopo l'evento acuto e di quello atteso nel futuro.

Il controllo dei fattori di rischio in prevenzione primaria e secondaria richiede pertanto la massima attenzione alle evidenze disponibili, che devono essere ritagliate sul singolo soggetto/paziente. L'analisi del profilo di rischio non può essere disgiunta dalla valutazione del rapporto rischio/beneficio degli interventi applicati, rapporto che, per quel che concerne il trattamento con statine in prevenzione primaria, secondaria ed in riabilitazione cardiovascolare, è a favore del beneficio, attuale ed atteso<sup>19</sup>.

### Riassunto

Il recente "caso Lipobay" ci ha indotto a rivedere la letteratura sulle statine nell'ottica della prevenzione e della riabilitazione cardiovascolare, e a preparare una sintesi basata sulle evidenze cliniche.

Numerosi studi clinici controllati e randomizzati hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di impiego delle statine in prevenzione, farmaci risultati efficaci (*number needed to treat* tra 20 e 40 circa) e sicuri (*number needed to harm* per la miopatia anche in associazione con i fibrati circa 833, come desumibile dai dati disponibili in letteratura). La rhabdomiolisi fatale è virtualmente non rintracciabile nella letteratura scientifica disponibile quando il trattamento con statine viene somministrato in modo appropriato ed il paziente viene seguito periodicamente. Nel singolo paziente benefici e rischi del trattamento devono essere accuratamente personalizzati, valutando il profilo di rischio individuale, la forza dell'indicazione alla terapia con statine, la concomitanza di altri trattamenti e/o abitudini, i possibili effetti collaterali del trattamento in quota parte prevedibili considerando i fattori di rischio noti predisponenti alla miopatia. Anche in riabilitazione cardiovascolare il controllo del profilo lipidico ematico con la dieta, l'esercizio fisico e la terapia con statine rappresenta una componente essenziale di ogni programma riabilitativo basato sulle evidenze.

La prevenzione e la riabilitazione delle malattie cardiovascolari sono priorità assolute a livello individuale e di sanità pubblica. Entrambe queste strategie si fondano su un'attenta gestione dei fattori di rischio, tra cui l'ipercolesterolemia, il cui trattamento con statine risulta, per gli standard attuali, efficace e sicuro.

*Parole chiave:* Malattia ischemica; Medicina basata sulle evidenze; Prevenzione; Riabilitazione; Statine.

### Bibliografia

1. Foody JM, Nissen SE. Effectiveness of statins in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88 (Suppl 4): 31F-35F.

2. Clinical evidence: a compendium of the best available evidence for effective health care. London: BMJ Publishing Group, 2001.
3. Plana JC, Jones PH. The use of statins in acute coronary syndromes: the mechanisms behind the outcomes. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 355-64.
4. Waters DD. What do the statin trials tell us? *Am J Manag Care* 2001; 7 (Suppl 5): S138-S143.
5. Lièvre M, Cucherat M, Ebrahim S, Davey Smith G, Conti AA, Gensini GF. Lipid lowering drug treatments for secondary prevention of cardiovascular disease. *The Cochrane Library*, Oxford Update Software, 2001.
6. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 908-17.
7. Gensini GF, Conti AA. Glossario. *Evidence-Based Medicine* 2000; 4: 70.
8. Vogel R, Schaefer E. Should all patients with cardiovascular disease receive statin therapy? *Am J Manag Care* 2001; 7 (Suppl 5): S117-S124.
9. Welty FK. Cardiovascular disease and dyslipidemia in women. *Arch Intern Med* 2001; 161: 514-22.
10. Gensini GF, Conti AA. EBM e pratica clinica: quanto è simile il paziente dello studio clinico al paziente della realtà quotidiana? *Evidence-Based Medicine* 1999; 3: 3-4.
11. Beauchamps TL, Childress JF. Principles of medical ethics. 3rd edition. New York, NY: Oxford University Press, 1989.
12. Chen J. "Medication concordance" is best helped by improving consultation skills. *BMJ* 1999; 318: 670-1.
13. Dickinson D, Wilkie P, Harris M. Taking medicines: concordance is not compliance. (letter) *BMJ* 1999; 319: 787.
14. Rackley CE. Cardiovascular basis for cholesterol therapy. *Cardiol Rev* 2000; 8: 124-31.
15. Balady G, Ades PA, Comoss P, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Writing Group. *Circulation* 2000; 102: 1069-73.
16. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 892-902.
17. Hooper L. Dietetic guidelines: diet in secondary prevention of cardiovascular disease. *J Hum Nutr Diet* 2001; 14: 297-305.
18. Ades PA, Savage PD, Poehlman ET, Brochu M, Fragnoli-Munn K, Carhart RL Jr. Lipid lowering in the cardiac rehabilitation setting. *J Cardiopulm Rehabil* 1999; 19: 255-60.
19. Brown WV. Novel approaches to lipid lowering: what is on the horizon? *Am J Cardiol* 2001; 87: 23B-27B.