

La farmacoutilizzazione delle statine nella pratica clinica: risultati di uno studio di popolazione condotto su database amministrativi e di medici di medicina generale



Mirko Di Martino*, Alessandro Capone*, Pierluigi Russo#, Luca Degli Esposti*, Pierluigi Ceccarelli*, Stefano Buda*, Ezio Degli Esposti°, Luciano Caprino#

ABSTRACT

In spite of findings of large-scale clinical trials which showed an overall reduction of morbidity and mortality from coronary heart disease in patients treated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors (statins), relatively little is still known about the real prevalence of treatment in general practice setting, particularly in patients with a high cardiovascular risk. The objective of this study was to investigate among patients with cardiovascular risk profile estimated according to the Framingham Heart Prediction Risk Study, the percentage of those exposed to statins, and the proportion of patients reaching total cholesterol (TC) target levels. A cross-sectional analysis was conducted on a large cohort of patients listed in the administrative databases of the Local Health Unit of Ravenna (total resident population of 356,000). In 2001, every single patient who received a prescription for a statin, and/or with a recorded plasma TC level, and/or with a hospital admission for cardiovascular reasons (identified by ICD-9 code), and/or with a clinical appraisal based on the presence of cardiovascular risk factors, was defined eligible. Subsequently, pharmaceutical, and nosocomial databases, were cross-linked with that of 50 general practitioners in order to assess the pharmacoutilization of statins on a patient-by-patient basis. A cohort of 9,208 patients with a well documented cardiovascular risk profile were analyzed. The mean age of those patients was 57 (SD=17) years and 42% of them was male. On the basis of raised TC levels and cardiovascular risk profiles, patients for whom a statin treatment was suggested amounted to 7,233. However, the number of those who received statins was significantly lower (n = 1,343), corresponding to 18.6%. In those exposed to statins, just a small group of patients reached a level of TC below 190 mg/dl (n = 271), equivalent to 20.2%. In the group of treated who did not achieve recommended TC target levels, 31.7% (n = 340) of patients was at very high cardiovascular risk. Moreover, among all patients with high plasma TC levels (n=5,890), there was a 45.7% (n = 2,690) who did not received any lipid lowering drug even though they had a high cardiovascular risk profile. Results from large population-based administrative databases suggest a remarkable level of undertreatment among patients with cardiovascular risk factors. Furthermore, many patients did not achieve recommended TC target levels with their statin treatment. Pharmacoutilization of statins in general practice reveals the need of a more careful pursuing of therapeutic goals.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (Suppl 1): 15-23

INTRODUZIONE

L'ipercolesterolemia è positivamente associata con un incremento del rischio di cardiopatia coronarica [1-3], uno dei principali problemi di salute pubblica dei paesi occidentali sia per le conseguenze cliniche (angina, infarto miocardio, morte improvvisa) che per gli effetti economici generati.

La terapia farmacologica svolge un ruolo essenziale nel controllo dell'ipercolesterolemia

ed il razionale per la prescrizione degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi (statine) è stato ben delineato. Fin dal 1994, una serie di studi clinici randomizzati, condotti su larga scala, hanno dimostrato che il trattamento con statine determina una riduzione della morbilità e della mortalità coronarica nei pazienti con variabile profilo di rischio cardiovascolare [4-8].

Nel documento redatto dal gruppo americano del *National Cholesterol Education Program* [9] e in quello della task force Euro-

* *CliCon Srl - Health, Economics, and Outcomes Research, Ravenna*
Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma
° *Unità di Valutazione dell'Efficacia Clinica, AUSL 110 di Ravenna*

pea per la prevenzione coronarica [10], si riportano le linee guida per la valutazione e il trattamento dell'ipercolesterolemia, espresse in funzione dei fattori di rischio individuali e comprensive delle concentrazioni plasmatiche raccomandate di colesterolo totale e di LDL. Tuttavia, nonostante i suggerimenti delle principali società scientifiche sulle modalità e sugli obiettivi del trattamento, da vari studi epidemiologici ed osservazionali emerge che una parte consistente di pazienti non risulta adeguatamente controllata e talvolta neppure esposta al trattamento [11,12]. In effetti, la percentuale dei pazienti in cui è stato osservato l'ottenimento dei livelli suggeriti di colesterolemia poteva oscillare in modo considerevole, variando tra il 9 e il 50% [13, 14].

Il quadro risulta ancora più complesso quando si valutano la frequenza e gli effetti della terapia nella medicina generale, un contesto nel quale sono state raccolte ed analizzate soltanto poche informazioni specifiche.

Lo scopo di questo studio è valutare la farmacoutilizzazione delle statine nella medicina generale, esaminando il livello di esposizione al trattamento nei soggetti a rischio cardiovascolare e la percentuale di pazienti in cui si registra il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, definito da un livello di colesterolo totale (CT) inferiore a 190 mg/dl.

MATERIALE E METODI

Disegno dello Studio

Studio osservazionale, trasversale, disegnato per analizzare la frequenza con la quale è stato istituito il trattamento con statine in una coorte di pazienti assistiti dall'Azienda Unità Sanitaria Locale (ASL) 110 di Ravenna, in un periodo di osservazione corrispondente all'intero 2001. La valutazione sull'esposizione alle statine è stata condotta sui risultati derivanti dall'incrocio di dati amministrativi e della medicina generale, raccolti nella pratica clinica reale.

Dati

In una prima fase, sono stati esaminati i dati registrati in un archivio strutturato per raccogliere le informazioni originate dalla medicina generale, nel corso della pratica quotidiana. L'archivio in questione contiene le informazioni generate elettronicamente da un campione rappresentativo di 50 medici di medicina generale. Il campione dei medici, corrispondente al 15.6% del totale dei medici di medicina generale in rapporto di convezione con l'ASL di Ravenna, è stato dotato della strumentazione

informatica necessaria a soddisfare quei parametri tecnici predefiniti per garantire la raccolta e la trasmissione automatica dei dati in un server appositamente dedicato. In questo modo, ogni singolo atto prescrittivo è registrato e contribuisce a costruire, per ogni assistito, una memoria sanitaria longitudinale. In effetti, nell'archivio della medicina generale sono contenute informazioni che permettono di caratterizzare il paziente, come l'abitudine al fumo, l'indice di massa corporea, la presenza di patologie concomitanti, ed anche altri dati con i quali definire il profilo di rischio cardiovascolare individuale.

Successivamente, i dati della medicina generale sono stati incrociati con quelli contenuti negli archivi dell'ASL, strutturati con finalità amministrative. Nello specifico, sono stati considerati l'archivio anagrafico, quello del farmaceutico territoriale e quello nosocomiale.

L'ASL di Ravenna ha predisposto, da tempo, un sistema informatizzato capace di rilevare il volume di spesa e il conseguente valore da corrispondere alle farmacie distribuite sul territorio a titolo di rimborso per i farmaci dispensati ai propri assistiti. L'archivio del servizio farmaceutico, in cui si registra ogni singolo atto prescrittivo inoltrato dalle farmacie per i farmaci ammessi alla rimborsabilità, è attivo dal 1° gennaio 1996 e contiene le informazioni riportate di seguito:

- codice sanitario individuale del paziente
- codice del medico prescrittore
- codice ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) del farmaco acquistato
- numero delle confezioni prescritte
- numero delle unità per confezione e relativo dosaggio
- costo unitario della confezione
- data di compilazione della prescrizione

Un datase così strutturato permette di effettuare un'analisi degli eventi sanitari occorsi in ogni paziente individualmente.

In effetti, possono essere formulate opportune interrogazioni sui dati contenuti nei vari archivi, ad esempio in quello anagrafico e nosocomiale (anch'essi attivi dal 1° gennaio 1996), incrociandole con le informazioni residenti in altri archivi come quello farmaceutico o dei medici di medicina generale. Pertanto, il quadro delle prestazioni sanitarie erogate, nella fattispecie le prescrizioni per statine, si completa per ogni paziente con l'integrazione dei dati relativi alla nascita, al sesso e alla presenza di ricoveri ospedalieri, codificati per specifica patologia mediante la classificazione dell'*International Classification of Disease* (ICD-9).

Eleggibilità

I pazienti sono stati considerati eleggibili in funzione della rispondenza ad uno o più dei seguenti criteri di inclusione: prescrizioni per statine, registrazione dei livelli plasmatici di CT, prescrizione di test per definire l'assetto lipidico, diagnosi o ricovero pregresso per cardiopatia ischemica, valutazione clinica del profilo di rischio cardiovascolare effettuata secondo i criteri riportati nel *Framingham Heart Prediction Risk Study* [15]. Le diagnosi di ricovero riportavano i seguenti codici ICD-9: infarto miocardico (410, 412), cardiopatia ischemica (411, 413, 414).

Analisi Statistica

L'effetto delle variabili continue risulta espresso in termini di valore medio \pm deviazione standard. La significatività statistica tra le medie è stata valutata mediante il *t*-test per campioni indipendenti mentre per le variabili categoriali (espresse come proporzioni) è stato utilizzato il test Chi-quadro di Pearson. Tutti i test sono stati eseguiti in un contesto a due code e sono stati ritenuti significativi i p-value

minori di 0.05. Per valutare la correlazione esistente tra la percentuale di esposizione al trattamento e l'età dei pazienti è stato utilizzato il coefficiente *r* di correlazione lineare di Pearson. Le analisi statistiche sono state eseguite con la versione 10.1 di SPSS-Windows (SPSS Inc., Chicago, USA).

RISULTATI

La coorte degli assistiti dai 50 medici di medicina generale era costituita complessivamente da 66.736 pazienti, pari al 18.7% dell'intera popolazione afferente all'ASL di Ravenna nel 2001. L'età media dei pazienti corrispondeva a 52 ± 21 anni, con una percentuale di soggetti maschi del 47.7%. Su questa coorte, è stata registrata una frequenza di cardiopatia ischemica pari al 3.6% (2.421 pazienti), di diabete mellito al 4.1% (2.748 pazienti), mentre la frequenza combinata di cardiopatia e diabete risultava pari a circa lo 0.7% (444 pazienti). Complessivamente, nel periodo considerato, 3.427 pazienti (5.1%) sono stati esposti ad un trattamento con statine.

	Gruppo 1	Gruppo 2	Gruppo 3	p
N pazienti	47.772	9.756	9.208	
Età media (DS)	47 (22)	53 (19)	57 (17)	<0.001 ^a ‡
Sesso (%)				
Maschi	24.058 (50.4)	3.889 (39.9)	3.868 (42.0)	
Femmine	23.714 (49.6)	5.867 (60.1)	5.340 (58.0)	<0.001 ^b †
Totale	47.772 (100.0)	9.756 (100.0)	9.208 (100.0)	0.003 ^b §
Frequenza (%) di				
CHD ¹	1.221 (2.6)	331 (3.4)	425 (4.6)	<0.001 ^b ‡
Diabete	1.502 (3.1)	361 (3.7)	441 (4.8)	<0.001 ^b ‡
CHD + Diabete	283 (0.6)	86 (0.9)	75 (0.8)	ns
Rischio CV ²	nc	nc	3.400 (36.9)	
Colesterolo totale				
>190 mg/dl	nd	nd	3.668 (39.8)	
Nessuna delle				
condizioni precedenti	44.766 (93.7)	8.978 (92.0)	1.199 (13.0)	<0.001 ^b ‡
Totale	47.772 (100.0)	9.756 (100.0)	9.208 (100.0)	
N pazienti esposti al	1.153 (2.41)	931 (9.54)	1.343 (14.6)	<0.001 ^b ‡
trattamento con				
statine (%)				

Tabella 1

Caratteristiche demografiche e cliniche dei tre gruppi di assistiti considerati

a *t*-test per campioni indipendenti; *b* Chi-quadro test.

‡ Tra ogni gruppo; † Rispetto al gruppo 1; § Tra i gruppi 2 e 3

¹ Cardiopatia coronarica;

² Include i pazienti con rischio cardiovascolare <20% e quelli con rischio cardiovascolare \geq 20%.

nc = non calcolabile; nd = non disponibile

Gruppo 1: pazienti senza valore noto di colesterolemia

Gruppo 2: pazienti con richiesta di test di laboratorio di colesterolemia

Gruppo 3: pazienti con valore noto di colesterolemia

Tabella 2

Confronto delle caratteristiche dei pazienti esposti e non esposti al trattamento con statine appartenenti al Gruppo 3 (con colesterolemia nota)

	Trattati	Non Trattati	p
N pazienti	1.343	7.865	
Età media (DS)	66 (9.9)	56 (13)	<0.001 ^a
Sesso (%)			
Maschi	607 (45.2)	3.287 (41.8)	
Femmine	736 (54.8)	4.578 (58.2)	
Totale	1.343 (100.0)	7.865 (100.0)	0.021 ^b
Frequenza (%) di			
CHD	232 (17.3)	193 (2.4)	<0.001 ^b
Diabete	120 (8.9)	321 (4.1)	<0.001 ^b
CHD + Diabete	44 (3.3)	31 (0.4)	<0.001 ^b
Rischio CV < 20%	389 (29.0)	2.531 (32.2)	0.022 ^b
Rischio CV ≥ 20%	90 (6.7)	390 (5.0)	0.012 ^b
Ipercolesterolemia	468 (34.8)	3.200 (40.7)	<0.001 ^b
Nessuna delle condizioni precedenti	0 (--)	1.199 (15.2)	
Totale	1.343 (100.0)	7.865 (100.0)	<0.001 ^b

a t-test per campioni indipendenti; b Chi-quadro test.

In funzione della disponibilità del dato registrato della colesterolemia plasmatica e di quello relativo alla richiesta di esecuzione dei test di laboratorio per definire l'assetto lipidico, gli assistiti sono stati suddivisi in tre gruppi: 1) pazienti senza valore noto di colesterolemia (n = 47.772); 2) pazienti con richiesta di colesterolemia (n = 9.756); 3) pazienti con valore noto di colesterolemia (n = 9.208). Nell'ultimo gruppo, poiché il livello di incrocio delle informazioni era tale da consentire una valutazione completa del profilo di rischio cardiovascolare (CV), il pattern di farmacoutilizzazione è stato analizzato in dettaglio. In questa specifica coorte di pazienti,

l'età media era maggiore rispetto a quella degli altri gruppi (57±17 anni vs 47±22 e 53±19, in confronto rispettivamente al gruppo 1 e al 2), mentre la percentuale di maschi, equivalente al 42%, si attestava ad un livello molto vicino, sebbene superiore, a quello del 40% registrato nel gruppo 2 e nettamente inferiore a quello del 50% del gruppo 1 (Tabella 1). Entrambi i parametri analizzati risultavano, nei vari confronti, sempre statisticamente significativi. Relativamente alla diffusione di patologie, nel gruppo 3 è stato evidenziato che la cardiopatia coronarica e il diabete si riscontravano con una frequenza significativamente più elevata rispetto agli altri due gruppi (4.6% vs 3.4% e

Tabella 3

Confronto del profilo dei pazienti trattati che raggiungono e non raggiungono l'obiettivo terapeutico raccomandato di colesterolemia

	Obiettivo raggiunto	Obiettivo non raggiunto	P
N pazienti	271	1.072	
Età media (DS)	66.6 (9.4)	65.7 (10.0)	0.181 ^a
Sesso (%)			
Maschi	184 (67.9)	422 (39.4)	
Femmine	87 (32.1)	650 (60.6)	
Totale	271 (100.0)	1.072 (100.0)	<0.001 ^b
Frequenza (%) di			
CHD	92 (33.9)	140 (13.1)	
Diabete	24 (8.9)	96 (8.9)	
CHD + Diabete	23 (8.5)	21 (2.0)	
Rischio CV < 20%	57 (21.0)	332 (31.0)	
Rischio CV ≥ 20%	7 (2.6)	83 (7.7)	
Ipercolesterolemia	68 (25.1)	400 (37.3)	
Totale	271 (100.0)	1.072 (100.0)	<0.001 ^b

a t-test per campioni indipendenti; b Chi-quadro test.

2.6% per la cardiopatia coronarica, $p < 0.001$; 4.8% vs 3.7% e 3.1% per il diabete, $p < 0.001$). Inoltre, è da notare che il livello stimato di rischio cardiovascolare $< 20\%$ interessava il 31.7% dei pazienti ($n = 2.920$), quello $\geq 20\%$ il 5.2% ($n = 480$) ed infine che valori di colesterolemia totale superiori a 190 mg/dl si rilevavano nel 39.8% dei pazienti. Ciò contribuisce anche a rendere ragione della più elevata e statisticamente significativa percentuale di pazienti esposti al trattamento con statine osservata nel gruppo 3 (14.6% vs 9.54% del gruppo 2 e 2.41% del gruppo 1, $p < 0.001$).

Nella Tabella 2 sono riportate le principali caratteristiche dei pazienti che nel gruppo 3 sono stati esposti al trattamento, in confronto a quelle dei pazienti non trattati e appartenenti allo stesso gruppo. I 1.343 pazienti trattati evidenziavano un'età media e una percentuale di maschi significativamente più alta, con valori che corrispondevano a 66 ± 9.9 vs 56 ± 13 anni ($p < 0.001$) e a 45.2% vs 41.8% ($p = 0.021$), rispettivamente per il primo e per il secondo dato. Inoltre, sono state rilevate differenze statisticamente significative anche in relazione al modo in cui si distribuivano percentualmente i pazienti per i vari livelli di rischio o per le varie patologie, con una netta preponderanza di soggetti affetti da cardiopatia coronarica, diabete e rischio CV $\geq 20\%$ registrata nel gruppo dei trattati rispetto ai non trattati.

Tra tutti i pazienti esposti a trattamento con statine, soltanto in 271, un valore corrispondente al 20.2% dei casi, è stato raggiunto un livello plasmatico ottimale di CT (Tabella 3). Nel confronto tra esposti a statine che raggiungevano l'obiettivo terapeutico e coloro che non lo raggiungevano, non sono emerse significative differenze di età. Per contro, sono state osservate variazioni significative nella

composizione percentuale espressa in funzione del sesso e della suddivisione per patologie. In particolare, tra i pazienti con raggiungimento dell'obiettivo terapeutico, si riscontrava una percentuale nettamente superiore di maschi (67.9% vs 39.4%), di pazienti affetti da cardiopatia coronarica (33.9% vs 13.1%) e di coloro in cui coesistevano cardiopatia coronarica e diabete (8.5% vs 2.0%).

Relativamente ai pazienti con rischio CV $\geq 20\%$, con rischio CV $< 20\%$ e in quelli con sola ipercolesterolemia, i valori percentuali della distribuzione dei pazienti con ottenimento dell'obiettivo terapeutico risultavano sempre nettamente inferiori rispetto ai valori di coloro che non raggiungevano il livello raccomandato. È da sottolineare che tra i pazienti che non raggiungevano il livello plasmatico desiderato di CT, il 31.7% ($n = 340$) era costituito da soggetti ad alto rischio CV.

Per completare il quadro delle informazioni sui soggetti trattati è opportuno analizzare i dati riportati nella Tabella 4. Sul totale dei pazienti con cardiopatia coronarica esposti a statine, soltanto il 40% circa riportava il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico. Valori percentuali ancora più bassi sono stati registrati nei pazienti affetti da diabete (20.0%), in quelli con rischio CV $< 20\%$ (14.7%) e in quelli con ipercolesterolemia (14.5%). Un fenomeno particolarmente interessante è dato dalla dicotomia dei risultati riportati nei soggetti con un profilo di rischio CV più elevato. Infatti, mentre nei pazienti affetti contemporaneamente da cardiopatia coronarica e diabete la proporzione dei soggetti che ottenevano l'obiettivo terapeutico era pari al 52.3%, in quelli con rischio CV $\geq 20\%$ la percentuale scendeva al 7.8%. Il ricorso ad una terapia di associazione, rappresentata essenzialmente dall'impiego

Patologie	Percentuale di pazienti con obiettivo raggiunto (n)	Percentuale di pazienti con obiettivo non raggiunto (n)	Totale (n)	Pazienti con obiettivo raggiunto esposti a terapia di associazione ¹ % (n)	Pazienti con obiettivo non raggiunto esposti a terapia di associazione ¹ % (n)
CHD	39.7 (92)	60.3 (140)	100.0 (232)	2.2 (2)	2.9 (4)
Diabete	20.0 (24)	80.0 (96)	100.0 (120)	8.3 (2)	10.4 (10)
CHD + Diabete	52.3 (23)	47.7 (21)	100.0 (44)	- (0)	- (0)
Rischio CV $< 20\%$	14.7 (57)	85.3 (332)	100.0 (389)	3.5 (2)	2.1 (7)
Rischio CV $\geq 20\%$	7.8 (7)	92.2 (83)	100.0 (90)	- (0)	2.4 (2)
Ipercolesterolemia	14.5 (68)	85.5 (400)	100.0 (468)	2.9 (2)	3.3 (13)

¹ Pazienti trattati con statine a cui si associavano generalmente sequestranti biliari o meno, frequentemente, fibrati.

Tabella 4

Percentuali di raggiungimento dell'obiettivo terapeutico registrate nei pazienti trattati con statine e suddivise per patologia

	Colesterolemia totale =190 mg/dl	Colesterolemia totale >190 mg/dl	P
N pazienti	1.975	5.890	
Età media (DS)	48.9 (15.0)	58.9 (12.0)	<0.001 ^a
Sesso (%)			
Maschi	934 (47.3)	2.356 (40.0)	
Femmine	1.041 (52.7)	3.534 (60.0)	
Totale	1.975 (100.0)	5.890 (100.0)	<0.001 ^b
Frequenza (%) di			
CHD	46 (2.3)	147 (2.5)	
Diabete	84 (4.3)	237 (4.0)	
CHD + Diabete	8 (0.4)	23 (0.4)	
Rischio CV < 20%	601 (30.4)	1.930 (32.8)	
Rischio CV ≥ 20%	37 (1.9)	353 (6.0)	
Ipercolesterolemia	0 (--)	3.200 (54.3)	
Nessuna delle condizioni precedenti	1.199 (60.7)	0 (--)	
Totale	1.975 (100.0)	(100.0)	<0.001 ^b

Tabella 5

Confronto del profilo dei pazienti non trattati con livelli normali o elevati di colesterolemia

a t-test per campioni indipendenti; b Chi-quadro test.

concomitante di statine e sequestranti biliari, o più raramente da statine e fibrati, è stato osservato con una frequenza che oscillava tra il 3.0 e il 3.4% dei casi, rispettivamente nei pazienti con e senza il raggiungimento del livello ottimale di CT.

Nella Tabella 5 è descritto il profilo dei pazienti non esposti a trattamento con statine, suddivisi secondo il valore registrato della colesterolemia. È risultato che 5.890 pazienti, pur presentando un livello di CT maggiore di 190 mg/dl, non sono stati sottoposti ad alcuna terapia, sebbene il 45.7% di essi (n = 2.690) avesse un profilo di rischio CV elevato. In effetti, il totale dei pazienti che presentavano l'indicazione al trattamento, calcolato sulla base della valutazione del rischio CV e del livello di CT >190 mg/dl, corrispondeva a 7.233 soggetti (5.890 + 1.343), il 78.6% della coorte considerata. In questo gruppo di soggetti, con precisa indicazione al trattamento, è stato rilevato che 1.246 (17.2%) risultavano avere cardiopatia

coronarica, diabete, entrambe le patologie o un rischio CV ≥20%, mentre 2.319 (32.1%) un profilo di rischio CV <20% (Tabella 6).

L'esame dettagliato delle percentuali di esposizione alla terapia nei pazienti con indicazione al trattamento, suddivise per patologia e riportate nella Tabella 6, evidenzia un progressivo incremento dell'impiego delle statine in rapporto allo stato di complessità delle condizioni cliniche. Nei pazienti affetti contemporaneamente da cardiopatia coronarica e diabete, e in quelli con sola cardiopatia coronarica, la proporzione di soggetti trattati era rispettivamente del 65.7% e del 61.2%. Queste percentuali si riducevano drasticamente nei soggetti con diabete (33.6%) e in quelli con rischio CV ≥20% (20.3%), per raggiungere la quota più bassa che è stata registrata nei pazienti con sola ipercolesterolemia (12.8%). Oltre alle condizioni cliniche, la percentuale di esposizione alle statine è risultata essere significativamente correlata all'età dei pazienti, come di-

Patologie	Percentuale di pazienti non esposti (n)	Percentuale di pazienti esposti (n)	Totale (n)
CHD	38.8 (147)	61.2 (232)	100.0 (379)
Diabete	66.4 (237)	33.6 (120)	100.0 (357)
CHD + Diabete	34.3 (23)	65.7 (44)	100.0 (67)
Rischio CV < 20%	83.2 (1.930)	16.8 (389)	100.0 (2.319)
Rischio CV ≥ 20%	79.7 (353)	20.3 (90)	100.0 (443)
Ipercolesterolemia	87.2 (3.200)	12.8 (468)	100.0 (3.668)

Tabella 6

Distribuzione percentuale, suddivisa per patologia, di pazienti con livelli elevati di colesterolemia totale esposti e non esposti al trattamento con statine

mostrato dalla Figura 1 ($r = 0.86$, $p = 0.028$). Infatti, rispetto ai pazienti con rischio CV <20% o con ipercolesterolemia, nei soggetti con cardiopatia coronarica e diabete, in quelli con sola cardiopatia coronarica e in quelli con un profilo di rischio CV $\geq 20\%$, sono state evidenziate un'età e una percentuale di trattamento mediamente più elevate.

DISCUSSIONE

L'uso delle statine, anche nella pratica clinica, non è finalizzato al mero ed esclusivo controllo dei livelli di una o più frazioni lipidiche, ma più incisivamente alla riduzione del rischio di comparsa di un evento cardiovascolare. Pur tenendo sempre presente questo obiettivo, l'attuazione di una adatta strategia terapeutica non è un fenomeno semplice da realizzare. In particolare perché le condizioni in cui opera il medico di medicina generale sono profondamente differenti da quelle che si predispongono nell'esecuzione degli studi randomizzati e controllati. La mancanza di informazioni specifiche sull'impiego delle statine, con le quali poter ridurre le distanze esistenti tra le condizioni sperimentali e quelle reali, contribuisce a spiegare i motivi di un uso, talvolta non esattamente appropriato, della risorsa farmaco [16]. Le conseguenze che ne derivano sono rappresentate da un incremento dei costi che non si associa ad alcun dimostrato vantaggio clinico per il paziente.

I risultati derivanti dall'analisi integrata di database amministrativi e della medicina generale offrono molti spunti di riflessione, ma soprattutto hanno permesso di tracciare un primo quadro informativo dettagliato sulle reali modalità di utilizzo delle statine nei soggetti a rischio cardiovascolare. Un simile approccio metodologico, incentrato sulle analisi di popolazione, è stato largamente applicato in precedenza dal nostro gruppo per lo studio della farmacoutilizzazione relativa ad altre patologie [17-20].

Dal presente studio sono emerse due informazioni di primaria rilevanza: nonostante sussistesse la precisa indicazione al trattamento, un numero molto ridotto di pazienti è stato esposto ad una terapia con statine ed, inoltre, il livello plasmatico ottimale di CT è stato ottenuto solo nel 20% circa dei soggetti trattati.

Il controllo di un fattore di rischio cardiovascolare indipendente come l'ipercolesterolemia, in soggetti che abbiano già dimostrato la vulnerabilità o l'esistenza del rischio a carico del distretto circolatorio coronarico, è sicuramente un fenomeno complesso che si basa sulla consapevolezza del medico di medicina generale di perseguire tre obiettivi strettamente interdipendenti: a) iden-

tificare il paziente (screening); b) avviare e mantenere un trattamento necessariamente cronico (persistenza); c) ottenere il raggiungimento dei livelli raccomandati di colesterolemia (target terapeutico).

Se l'attenzione per lo screening del paziente può essere ritenuta soddisfacente, in effetti in 18.964 pazienti (pari al 28,4% del totale assistiti) è stata registrata una prescrizione di test per definire l'assetto lipidico, la proporzione di pazienti non esposti a trattamento, pari all'81,4%, potrebbe tendere a far sollevare delle fondate questioni. Tuttavia, se il dato concernente la frequenza complessiva di trattamento istituito nei soli pazienti con cardiopatia coronarica, rilevato in questo studio, si confronta con quelli riportati in una serie di studi condotti negli Stati Uniti [13, 14, 21] e in Europa [11, 12], si nota una generale sovrapposizione dei valori. In questi studi, la percentuale di pazienti con cardiopatia coronarica che risultava esposta a trattamento con statine variava, in media, tra il 30 e il 35%; un dato solo di poco superiore a quello rilevato nella presente pubblicazione, che corrispondeva al 28,7% ($567 \div 1.977$). Una ridotta frequenza di esposizione al trattamento trova una plausibile spiegazione anche nel tentativo, posto in essere nella medicina generale, di soddisfare il bisogno di razionalizzare l'impiego delle risorse differendo nel tempo l'inizio dell'intervento terapeutico. Difatti, come evidenziato dalla correlazione esistente tra percentuale di trattati ed età, la terapia con statine risulta più frequentemente istituita nei pazienti con un'età mediamente più elevata e in quelli in cui le condizioni cliniche sono rese complesse dalla contemporanea presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare o di patologie concomitanti.

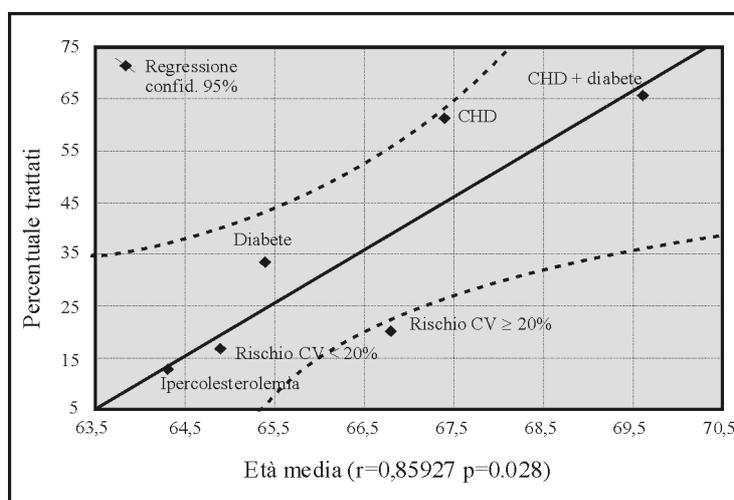


Figura 1
Correlazione tra esposizione al trattamento con statine ed età dei pazienti ripartiti per patologia

La percentuale di pazienti trattati che non raggiunge i livelli suggeriti di CT è un dato che sottolinea la necessità di attuare nella medicina generale dei programmi, anche di tipo formativo, che mirino ad un più attento perseguimento dell'obiettivo terapeutico. È da notare che il ricorso ad una terapia di associazione, composta da statine e sequestranti biliari (considerando che quella con i fibrati può risultare controindicata), è stato registrato in una percentuale decisamente molto modesta di casi (complessivamente 3.3%) e ciò potrebbe aver contribuito da una parte a contenere le spese per i farmaci ma, dall'altra, a ridurre l'auspicato raggiungimento dei livelli suggeriti di colesterolo.

Lo studio attuale richiede che taluni aspetti siano presi in esame. In primo luogo, non sono stati valutati gli effetti indotti dal trattamento con statine in termini di esito (frequenza di decesso o ricovero per motivi cardiovascolari). Ciò, tuttavia, sarebbe stato possibile soltanto con un protocollo di studio che prevedesse l'osservazione longitudinale della coorte considerata per un periodo di tempo sufficientemente lungo, anche per studiare l'influenza esercitata da fattori condizionanti

quali la continuità e la durata del trattamento. L'obiettivo essenziale dello studio era completamente differente; infatti è stato appositamente scelto un approccio analitico *cross-sectional*, proprio per poter valutare la prevalenza del trattamento nei soggetti a rischio cardiovascolare nella medicina generale. Comunque, la carenza di alcune informazioni risulta di secondaria importanza in confronto alla inequivocabile dimensione della ridotta esposizione al trattamento e della bassa percentuale di raggiungimento dell'obiettivo terapeutico osservate nei pazienti a rischio cardiovascolare.

L'analisi dei dati contenuti in database amministrativi e di medicina generale ha consentito di valutare l'impiego degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi nella pratica clinica e di stabilire la necessità di porre una maggiore attenzione nella pianificazione e nell'ottenimento dell'obiettivo che il trattamento si prefigge. Alla luce dei risultati emersi in questa valutazione, la conduzione di ulteriori studi osservazionali, volti a sostenere il progressivo miglioramento della gestione e del trattamento dei pazienti a rischio cardiovascolare nella medicina generale, è fortemente suggerita.

BIBLIOGRAFIA

1. Chen Z, Peto R, Collins R, et al. *Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations*. BMJ 1991; 303: 276-282
2. Jacobs D, Blackburn H, Higgings M, et al. for participants in the conference on low cholesterol:mortality association. *Report of the conference on low cholesterol:mortality association*. Circulation 1992; 86: 1046-1060
3. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial*. Diabetes Care 1993; 16: 434-444
4. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. Lancet 1994; 344: 1383-1389
5. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307
6. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels*. N Engl J Med 1998; 339: 1349-1357
7. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. JAMA 1998; 279: 1615-1622.
8. *MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial*. Lancet 2002; 360: 7-22
9. *Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*. JAMA 2001; 285:2486-2497

10. Wood D, De-Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyroala K. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary of recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention*. J Hypertens 1998; 16: 1407-1414
11. EUROASPIRE Study Group. *A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results*. Eur Heart J 1997; 18: 1569-1582
12. Ruof J, Klein G, Marz W, Wollschlager H, Neiss A, and Wehling M. *Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in a German outpatient population: the gap between treatment guidelines and real life treatment patterns*. Preventive Medicine 2002; 35: 48-53
13. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S, for the HERS Research Group. *Adherence to National Cholesterol Education Program Treatment goals in postmenopausal women with heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)*. JAMA 1997; 277: 1281-1286
14. Schechtman G, Hiatt J. *Drug therapy for hypercholesterolemia in patients with cardiovascular disease: factors limiting achievement of lipid goals*. Am J Med 1996; 100: 197-204
15. Wilson P, D'Agostino R, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories* Circulation 1998; 97: 1837-1847
16. Abookire SA, Karson AS, Fiskio J, and Bates DW. *Use and monitoring of statin lipid lowering drugs compared with guidelines*. Arch Intern Med 2001; 161: 53-58
17. Degli Esposti E, Sturani A, Degli Esposti L, et al. *Pharmacoutilization of antihypertensive drugs: a model of analysis*. Int J Clin Pharmacol Ther 2001;39:251-8
18. Cocchi R, Degli Esposti E, Ruffo P, Buda S, Valpiani G. *Cardiovascular risk in hypertensive patients: results of the Pandora project*. J Nephrol 2002;15:29-35
19. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al. *Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients*. J Hum Hypertens 2002;16:439-44
20. Russo P, Capone A, Attanasio E, et al. *Pharmacoutilization and costs of osteoarthritis: changes induced by the introduction of a cyclooxygenase-2 inhibitor into clinical practice*. Rheumatology 2003; 42: 258-266
21. Marcelino JJ, and Feingold KR. *Inadequate treatment with HMG-CoA reductase inhibitors by health care providers*. Am J Med 1996; 100: 605-610