
**36° CONGRESSO NAZIONALE DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI FARMACOLOGIA**

**Atti del Simposio:
“Gestione farmacologica dei pazienti ad alto
rischio cardiovascolare”
tenutosi a Torino, 24 ottobre 2013**

Indice

Introduzione

a cura di Bianca Rocca

pag. 1

Aderenza terapeutica: impatti clinici

a cura di Roberta Rossini

pag. 8

Aderenza terapeutica: impatti economici

a cura di Luca Degli Esposti

pag. 16

Interazioni farmacologiche

a cura di Franco Bernini

pag. 21

Reazioni avverse (effetti collaterali) e sistema cardiovascolare: due aspetti di una lunga storia

a cura di Paola Cutroneo

pag. 24

Gestione farmacologica dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare

Bianca Rocca

Istituto di Farmacologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la malattia ischemica miocardica (ischemic heart disease) e l'ictus sono le prime due cause di mortalità della popolazione globale nell'anno 2012, ed insieme costituiscono $\frac{1}{4}$ (25.1%) di tutte le cause di mortalità [1]. Tale percentuale è in crescita rispetto alle precedenti stime del 2000. Inoltre, il diabete mellito e l'ipertensione che nel 2000 erano rispettivamente la 10° e la 16° causa di morte, nelle stime del 2012 si collocano rispettivamente come la 8° e la 10° causa di morte [1]. Le stime sono ancora più preoccupanti se si guarda ai dati in Europa, dove insieme ischemia miocardica ed ictus costituiscono il 39% delle cause di morte nel 2012, e, anche in Europa, il diabete e l'ipertensione sono aumentati come cause di morte rispetto alle stime del 2000.

Sono state identificate con il nome di "non-communicable diseases" (NCD) un gruppo di patologie ed in particolare le malattie cardiovascolari (CVD), il diabete, le patologie polmonari croniche ed i tumori, che sono patologie non-infettive la cui incidenza è in continua ed inarrestabile crescita in tutto il mondo, incluse regioni meno industrializzate quali Africa e sud America [2]. Nel 2008, circa la metà (48%) di tutte le morti attribuibili a NCD era dovuto solo a CVD, per un totale di 17 milioni di morti/anno. Tabagismo, errate abitudini alimentari, inattività fisica ed uso indiscriminato di bevande alcoliche sono indicate dall'OMS e da tutte le associazioni mediche in diversi settori come le principali con-cause di NCD [2]. In particolare in Italia, le NCD sono causa del 92% di tutte le morti registrate nel 2010, e, coerentemente con il trend mondiale, le CVD da sole sono causa del 41% di tutte le morti (Figura 1).

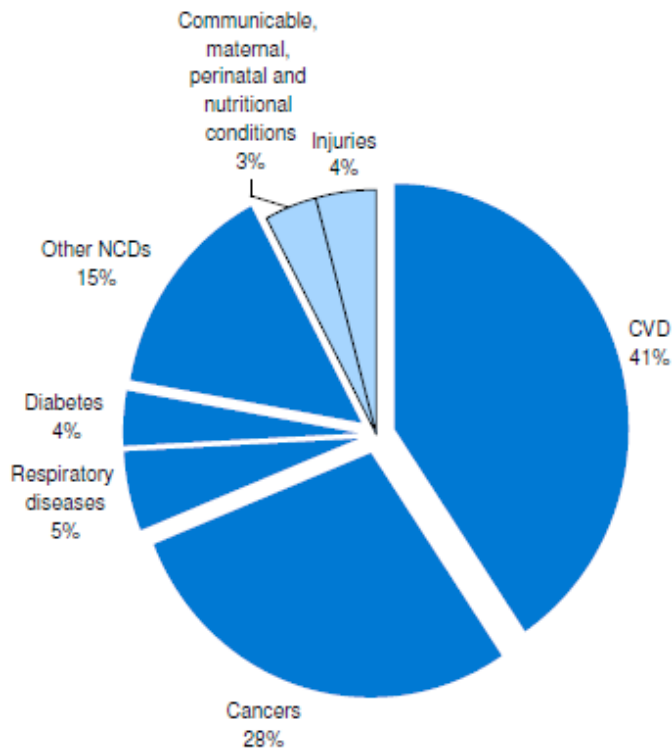


Figura 1. Cause di mortalità totale (%) in Italia nell'anno 2010 [1]. CVD: malattie cardiovascolari; NCD: malattie non comunicabili.

Inoltre, in Italia negli ultimi 25 anni circa si è registrato un aumento dell'indice di massa corporea specie nei soggetti di sesso maschile (Figura 2) e della glicemia media a digiuno (Figura 2), entrambi cause importanti di NCD.

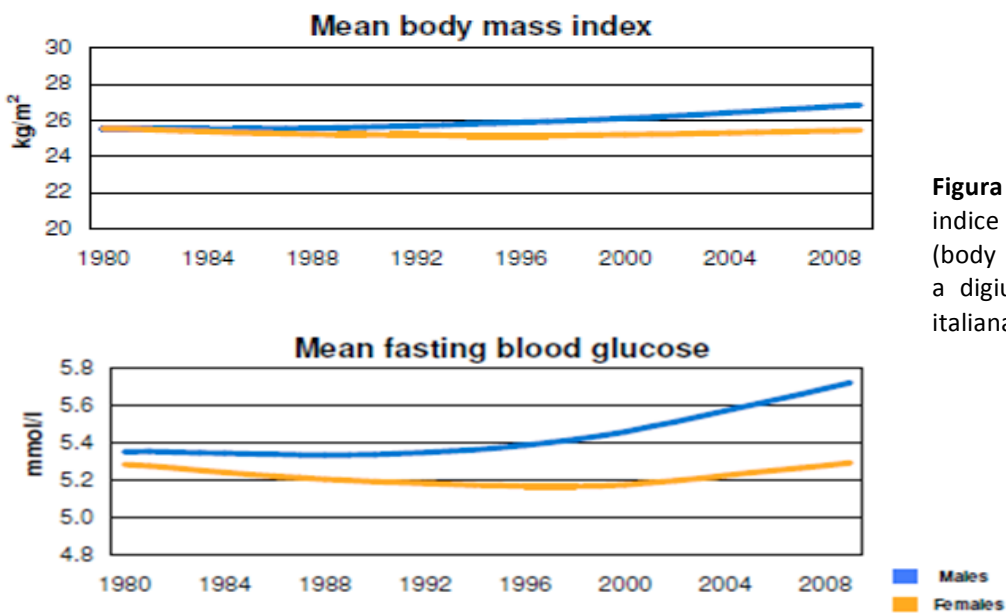


Figura 2. Valori medi di indice di massa corporea (body mass index) e glicemia a digiuno nella popolazione italiana dal 1980 al 2008 [1].

In questo contesto mondiale e nazionale, corretti interventi farmacologici e non, nelle CVD e/o in pazienti considerati ad alto rischio, sia di prevenzione primaria che secondaria, diventano un aspetto fondamentale ed imperativo in termini di riduzione di mortalità, morbilità e, in ultima analisi, riduzione dei costi sanitari diretti ed indiretti derivanti dalle disabilità.

Per quanto riguarda più specificamente la profilassi antitrombotica primaria e secondaria delle CVD, l'aspirina a basse dosi (75-100 mg/die) rimane il farmaco di riferimento nella prevenzione primaria di pazienti ad alto rischio cardiovascolare e nella prevenzione secondaria di pazienti che hanno già avuto un evento cardiovascolare [3]. La liposolubilità del farmaco e la farmacocinetica relativamente semplice lo rendono poco esposto alle interazioni su base farmacocinetica [4].

Sull'ipotesi che l'inibizione di due vie pro-aggreganti piastriniche, ovvero il blocco della cicloossigenasi-1 piastrinica da parte dell'aspirina e il blocco del recettore di membrana per l'ADP P2Y₁₂, potessero fornire un effetto sinergico inibitorio clinicamente evidente, lo studio CURE in 12,562 pazienti con sindrome coronarica acuta ha dimostrato per primo l'efficacia dell'aggiunta del clopidogrel, una tienopiridina inibitore irreversibile del P2Y₁₂, all'aspirina [5].

Questo trial ha quindi introdotto in terapia cardiovascolare la doppia terapia antiaggregante (DAT) in pazienti con sindromi coronariche acute, ad alto rischio, rispetto alla singola antiaggregazione. Dopo approvazione e immissione in commercio del clopidogrel, sono stati studiati e chiariti aspetti di farmacocinetica che contribuiscono in maniera importante alla variabilità inter-individuale di risposta farmacologica e clinica al clopidogrel [6].

In particolare, il clopidogrel è un profarmaco, il cui metabolita attivo è generato nel fegato mediante diversi enzimi del sistema CYP450 quali 2C19, 3A4, 2B6, e 2C9 che partecipano in maniera diversa alla formazione di un composto intermedio inattivo, il 2-oxo-clopidogrel, e poi di un metabolita attivo labile che blocca irreversibilmente il P2Y₁₂ (Figura 3A), tuttavia questa trasformazione è incompleta, perché esterasi intestinali, plasmatiche ed epatiche inattivano circa l'80-90% del clopidogrel assunto *per os* e del suo metabolita intermedio (Figura 3) [7]. Di conseguenza, la variabilità di risposta al clopidogrel dipende anche da interazioni farmacologiche sui citocromi 3A4, 2C9, 2B6, come meglio descritto del capitolo curato da Franco Bernini. Inoltre, parte della variabilità di risposta può derivare da polimorfismi farmacogenetici del 2C19 che influenzano la generazione del metabolita attivo [6].

In base all'ipotesi farmacologica che una maggiore variabilità di risposta fosse associata ad una minore efficacia clinica, sono stati sviluppati in sequenza nuovi composti che avessero come target

farmacologico sempre il blocco del P2Y₁₂, ma con un profilo farmacocinetico e/o farmacodinamico più stabile e prevedibile rispetto a clopidogrel: il prasugrel prima e poi il ticagrelor.

Il prasugrel ha una biodisponibilità di circa il 70% e la sua farmacocinetica risulta in una maggiore formazione di metabolita attivo, dato che, a differenza del clopidogrel, viene dapprima idrolizzato da esterasi in un intermedio tiolattone che è poi trasformato da diverse isoforme del CYP450 (3A4, 3A5, 2B6, 2C9, 2C19) in metabolita attivo, bloccante irreversibile del P2Y₁₂ (Figura 3B) [8]. Lo studio registrativo TRITON-TIMI ha mostrato una superiorità della DAT con prasugrel vs. clopidogrel in pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti ad angioplastica, riducendo del 19% circa il rischio relativo (RR) di eventi vascolari maggiori [9]. Il beneficio era associato ad un concomitante aumento del rischio emorragico, tuttavia ancora accettabile in ragione dell'entità dell'efficacia antitrombotica (NNT=46, NNH=167).

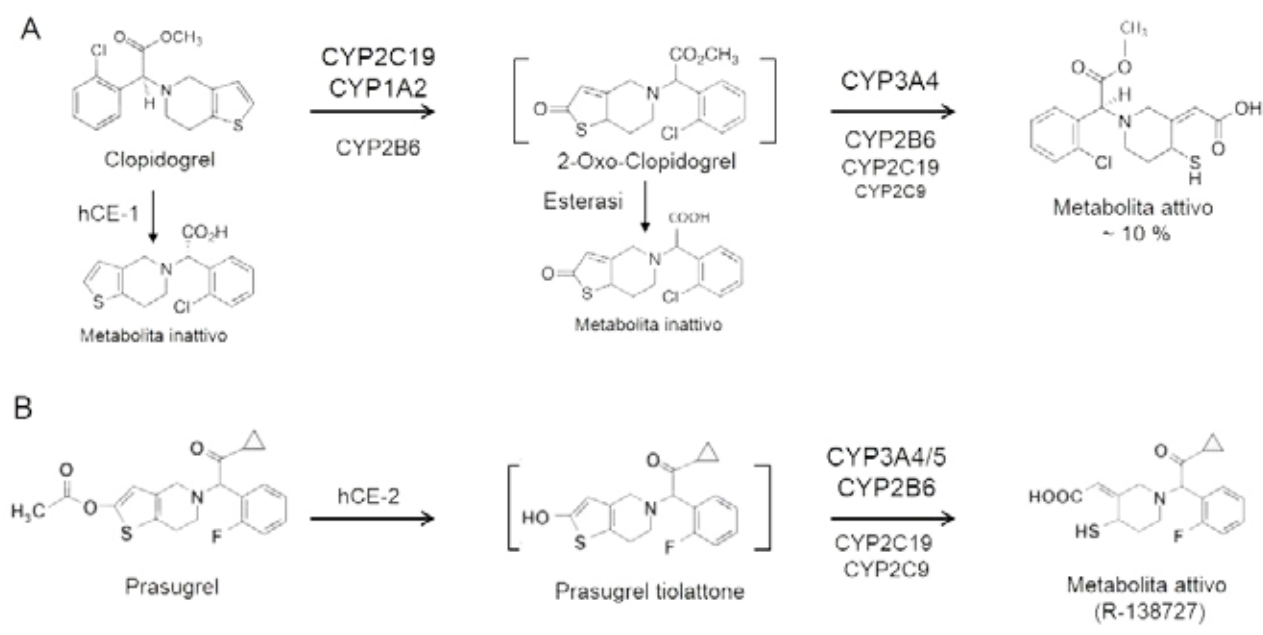


Figura 3. Farmacocinetica di clopidogrel (A) e prasugrel (B). hCE: carbossilesterasi; il contributo enzimatico di ciascuno CYP è indicato dalla grandezza relativa dei caratteri in ciascun passaggio biotrasformativo

Il ticagrelor è una ciclopentiltriazolopirimidina (Figura 4), inibitore orale, diretto, competitivo e reversibile del recettore P2Y₁₂, con sito di legame differente rispetto alle tienopiridine e non è un pro-farmaco [10]. L'approvazione del ticagrelor si basa sullo studio PLATO in cui è stato confrontato a clopidogrel, entrambi in associazione all'aspirina, dimostrando una superiorità nel ridurre del 16% circa il RR di eventi vascolari maggiori in pazienti con sindromi coronariche acute candidati ad angioplastica [11].

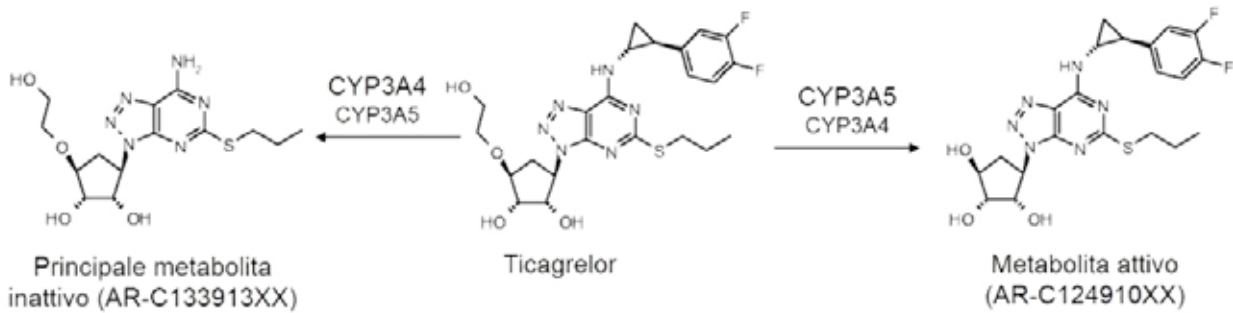


Figura 4. Farmacocinetica del ticagrelor. Il contributo enzimatico di ciascuno CYP è indicato dalla grandezza relativa dei caratteri in ciascun passaggio biotrasformativo

Infine, in ambito antitrombotico, più di recente è stata testata anche l'ipotesi che associando una inibizione della coagulazione plasmatica all'inibizione piastrinica con DAT, si potessero ridurre ulteriormente le complicanze cardiovascolari maggiori in pazienti con sindromi coronariche acute ad alto rischio. Questo è stato possibile grazie allo sviluppo di nuovi farmaci anticoagulanti orali, non-vitamina K-dipendenti, che presentano una minore variabilità di risposta anticoagulante e non necessitano di monitoraggio di routine rispetto al 'vecchio' warfarin. Nello studio ATLAS ACS 2-TIMI 51, in 15,526 pazienti con sindrome coronarica acuta senza precedente ictus, il rivaroxaban (2.5 mg x2/die) in aggiunta alla DAT con clopidogrel ha ridotto del 16% circa il RR di eventi cardiovascolari maggiori, aumentando tuttavia il rischio di emorragie non associate a bypass [12]. In base a questo trial il rivaroxaban ha ricevuto approvazione regolatoria.

Pertanto, l'introduzione e l'impiego di un numero crescente di farmaci antiaggreganti con o senza anticoagulanti, sicuramente più efficaci sotto il profilo antitrombotico, ha tuttavia diverse conseguenze farmacologicamente e clinicamente rilevanti. Un aspetto è legato alla compliance che in presenza di poli-farmacoterapia diventa sempre più critica nel successo (o insuccesso) terapeutico, specie in 'speciali' popolazioni a rischio quali i pazienti anziani. La rilevanza dell'aderenza terapeutica verrà approfondita nel paragrafo a cura di Roberta Rossini. Un altro aspetto importante riguarda l'incidenza e la gestione delle complicanze o degli effetti indesiderati associati ai nuovi farmaci e/o alle terapie combinate. Il potenziale emorragico associato alle terapie antitrombotiche combinate è aumentato, inoltre vi sono specifici effetti collaterali associati ad alcuni composti (es. dispnea nel ticagrelor). Ancora, le potenziali interazioni farmacocinetiche o farmacogenetiche (es. clopidogrel) sono aumentate in poli-farmacoterapia, e possono avere effetti clinicamente importanti. La sicurezza e l'efficacia delle nuove terapie sono garantite quindi anche da una accurata conoscenza delle possibili interazioni farmacologiche dei

singoli composti, come meglio chiarito da Franco Berni nella sezione 'Interazioni farmacologiche'. La sicurezza e la farmacovigilanza assumono un ruolo sempre più rilevante in questo contesto, come meglio approfondito da Paola Cutroneo nel paragrafo 'Farmacovigilanza in ambito cardiovascolare'. La appropriatezza prescrittiva, possibilmente in ottemperanza alle linee guida correnti e continuamente aggiornate, è un altro aspetto fondamentale per massimizzare i benefici e minimizzare i rischi. Inoltre, la terapia antitrombotica dovrebbe essere personalizzata in popolazioni 'speciali' quali anziani, nefropatici, obesi, diabetici dove le evidenze derivate da trials clinici sono più incerte (o inesistenti come negli anziani) o il rischio emorragico può essere particolarmente elevato, come ad esempio negli anziani o nei nefropatici.

Infine, la corretta conoscenza e gestione di terapie antitrombotiche specie se combinate, ha importanti ricadute non solo su sicurezza ed efficacia, ma anche su una migliore gestione delle (limitate) risorse finanziarie in campo nella sanità pubblica, dove una gestione farmacologica corretta, ragionata e aderente a linee guida si riflette in ultima analisi in un minore impatto economico per tutta la comunità (cfr paragrafo a cura di Luca Degli Espositi).

Bibliografia

1. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en
2. http://www.who.int/nmh/events/un_ncd_summit2011/WHO_NCDs_Outline_of_SG_report.pdf
3. Patrono, C., et al., Antiplatelet agents for the treatment and prevention of atherothrombosis. *Eur Heart J*, 2011. 32(23): p. 2922-32.
4. Patrono, C. and B. Rocca, Aspirin, 110 years later. *J Thromb Haemost*, 2009. 7 Suppl 1: p. 258-61.
5. Peters, R.J., et al., Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation*, 2003. 108(14): p. 1682-7.
6. Patrono, C., The P2Y12 receptor: no active metabolite, no party. *Nat Rev Cardiol*, 2009. 6(4): p. 271-2.
7. Rocca, B. and G. Petrucci, Personalized medicine, pharmacogenetics, and clopidogrel: unraveling variability of response. *Mol Interv*, 2010. 10(1): p. 12-9.
8. Patrono, C. and B. Rocca, The future of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Annu Rev Med*, 2010. 61: p. 49-61.
9. Wiviott, S.D., et al., Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007. 357(20): p. 2001-15.

-
10. Husted, S., et al., Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. *Eur Heart J*, 2006. 27(9): p. 1038-47.
 11. Wallentin, L., et al., Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009. 361(11): p. 1045-57.
 12. Mega, J.L., et al., Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*, 2012. 366(1): p. 9-19.

Aderenza terapeutica: impatti clinici

Roberta Rossini

MD, PhD, Dipartimento Cardiovascolare, AO Papa Giovanni XXIII, Bergamo

La mancata aderenza alla terapia rappresenta uno dei principali meccanismi di mancata efficacia della terapia farmacologica.

L'aderenza alla terapia può essere definita come “il coinvolgimento attivo, volontario e collaborativo del paziente, finalizzato a produrre un risultato terapeutico” [1,2]. La mancata aderenza alla terapia farmacologica è divenuto, negli ultimi anni, un problema crescente nei pazienti affetti da cardiopatia, sia per l'importante impatto epidemiologico che per le gravi conseguenze cliniche [3]. Il numero di pazienti che disattendono le prescrizioni terapeutiche è, purtroppo, destinato a crescere nei prossimi anni per l'innalzamento dell'età dei soggetti cardiopatici e per la sempre maggiore complessità della terapia farmacologica prescritta [4]. La mancata aderenza alla terapia farmacologica si è rivelata particolarmente elevata nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica e, mentre la fase più critica risulta essere quella immediatamente successiva alla dimissione, l'aderenza alla terapia continua a ridursi progressivamente negli anni. È stato documentato che, tra i pazienti dimessi dopo un infarto miocardico acuto in terapia con aspirina, statine e beta-bloccanti, circa il 34% dei pazienti sospende almeno 1 dei 3 farmaci ed il 12% li sospende tutti e 3 entro il primo mese dalla dimissione [5]. Dopo la dimissione, si assiste nel tempo ad una progressiva riduzione dell'aderenza alla terapia cardioattiva (specialmente per statine, beta-bloccanti ed antiaggreganti). Newby e colleghi hanno riportato una scarsa aderenza alla terapia tra 6 e 12 mesi dopo la diagnosi angiografica di cardiopatia ischemica [6]. Il 71% dei pazienti prosegue la terapia con aspirina, mentre meno della metà mantiene la terapia con beta-bloccanti (46%), ipolipemizzanti (44%), e solo il 21% continua la terapia con tutti e 3 i farmaci. Un altro studio ha dimostrato che solo il 40% dei pazienti continua l'assunzione di statine 2 anni dopo l'ospedalizzazione per sindrome coronarica acuta e l'aderenza risulta ancora più bassa nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica [7].

È ormai accertato che la mancata aderenza alla terapia cardioattiva si associa ad un aumentato rischio di morbilità e mortalità. I pazienti che non seguono nessuna terapia prescritta alla dimissione nei primi 120 giorni dopo un infarto miocardico acuto hanno un rischio di mortalità più alto dell'80%, mentre quelli che assumono solo parte della terapia prescritta presentano un rischio

di mortalità del 44% più alto rispetto a quelli che seguono la terapia prescritta [8]. La mancata prosecuzione della terapia con statine nell'anno successivo alla ospedalizzazione si associa ad un aumento della mortalità che varia dal 12 al 25% [9]. Anche nella cardiopatia ischemica cronica, la mancata aderenza alla terapia cardioattiva (beta-bloccanti, e/o inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina) si associa ad un aumento significativo (10-40%) delle ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari e ad un aumento del 50-80% del rischio di mortalità [10].

La duplice terapia antiaggregante orale con aspirina e clopidogrel o prasugrel o ticagrelor ha significativamente ridotto l'incidenza di nuovi eventi ischemici dopo impianto di stent coronarici e dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST [11,12]. Ciò nonostante, tale terapia non è in grado di eliminare totalmente il rischio di nuovi eventi ischemici e questo è stato attribuito spesso a fenomeni di resistenza [13]. È stato tuttavia dimostrato che la mancata aderenza alla terapia antiaggregante è elevata, a fronte di un'incidenza di resistenza piuttosto bassa nei pazienti che assumono regolarmente la terapia [14].

Con l'avvento degli stent coronarici, ed ancora di più di quelli medicati, l'importanza all'aderenza alla terapia antiaggregante è divenuta ancor più determinante. La doppia terapia antiaggregante orale è di cruciale importanza nei mesi che seguono ad una angioplastica coronarica ed una loro prematura sospensione si associa ad un rischio decisamente più alto di trombosi dello stent, evento drammatico, gravato da un'alta mortalità [15]. Spertus *et al.* [16,17] hanno dimostrato che, un mese dopo l'impianto di DES, quasi 1 paziente su 7 sospende prematuramente la tienopiridina, ed il rischio di mortalità risulta essere di circa 9 volte superiore rispetto ai pazienti che mantengono la doppia terapia antiaggregante. Tuttavia, mentre diversi studi hanno dimostrato una stretta associazione tra sospensione prematura della terapia antiaggregante ed una prognosi sfavorevole, solo recentemente sono emerse le cause ed i predittori di tale sospensione [18]. In uno studio condotto su oltre 1300 pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato, interventi chirurgici, odontoiatrici e decisioni mediche in generale sono emerse come le principali cause di sospensione prematura della terapia antiaggregante [18].

I pazienti trattati con terapia antiaggregante piastrinica, candidati a chirurgia cardiaca e non cardiaca rappresentano una considerevole e crescente proporzione di pazienti (il 4-8% dei pazienti necessita di chirurgia non cardiaca inaspettata entro il primo anno dalla procedura di impianto di uno stent coronarico). La gestione perioperatoria della terapia antiaggregante in questi pazienti non è stata chiaramente e sistematicamente definita. Infatti, le attuali linee guida non forniscono indicazioni ed algoritmi decisionali precisi, ma piuttosto suggeriscono di effettuare una valutazione

multidisciplinare caso per caso, in relazione al rischio ischemico ed emorragico individuale, che non viene quindi a sua volta ben definito e stratificato. Questo approccio, non codificato da protocolli chiari e standardizzati per le diverse tipologie di interventi chirurgici, ha condotto ad una notevole variabilità e individualità di gestione perioperatoria della terapia antiaggregante piastrinica.

Per colmare questa necessità è stato recentemente realizzato un documento di consenso multidisciplinare, stilato dalle sezioni lombarde della Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE) e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e sottoscritto dalle stesse società nazionali, dalla Società Italiana degli Anestesisti Rianimatori (SIAARTI) e da ben 15 Società Chirurgiche o Medico/Odontoiatriche con subspecialità invasive. Il consenso è stato pubblicato in lingua italiana sul Giornale Italiano di Cardiologia [19] e in lingua inglese sulla rivista Eurointervention [20].

In particolare, il Documento di consenso si compone di 14 semplici tabelle 3 x 3 (una per ogni specialità chirurgica), dove sulle ascisse è indicato il rischio trombotico del paziente e sulle ordinate sono suddivisi i singoli interventi chirurgici in base al rischio emorragico basso, intermedio e alto associato all'esecuzione dello specifico intervento. In questo modo, in ogni casella corrispondente all'incrocio delle colonne del rischio trombotico e di quelle del rischio emorragico, si trova l'indicazione sulla gestione più ottimale della terapia antiaggregante da somministrare al nostro paziente nel periodo che precede e segue un intervento chirurgico. Il risultato è quindi un protocollo standardizzato che rappresenta uno strumento pratico di aiuto per tutte le figure professionali coinvolte nella gestione clinica quotidiana del paziente cardiopatico portatore di stent nel periodo perioperatorio. È, inoltre, disponibile un'applicazione gratuita per iPhone/iPad (Stent&Surgery di Araneum Group srl. <http://itunes.apple.com/it/app/stent-surgery/id551350096?mt=8>), e per Android (<https://play.google.com/store/apps/details?id=com.araneum.stentsurgery>) che permette di consultare in modo semplice ed intuitivo il Documento.

Tale applicazione consente di visualizzare la terapia antiaggregante ottimale per ogni paziente, sulla base del suo rischio trombotico e di quello emorragico, legato all'intervento chirurgico che dovrà sostenere, e di inviare una mail con questi suggerimenti.

La terapia con statine ad alto dosaggio risulta più efficace rispetto ad un trattamento con dosaggi più bassi nel ridurre gli eventi cardiovascolari dopo una sindrome coronarica acuta [21-23]. Lo *switch* da un regime ad alto dosaggio ad uno moderato nei 12 mesi successivi ad una sindrome

coronarica acuta si associa ad una maggiore incidenza di eventi avversi [24]. Anche la sospensione del trattamento con statine dopo infarto miocardico acuto si associa ad una mortalità significativamente aumentata [25]. Tale osservazione solleva alcune perplessità sull'attuale tendenza a ridurre in modo indiscriminato il dosaggio delle statine nei mesi successivi all'ospedalizzazione, senza considerare attentamente la situazione clinica ed il rischio cardiovascolare del singolo paziente.

Negli ultimi anni si è assistito ad un aumento significativo della fragilità dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica, per coesistenti comorbidità, e spesso la terapia farmacologica può determinare gravi complicanze (tra le più temibili, quelle emorragiche legate alla terapia antiaggregante). Inoltre, l'aumentata complessità, e talvolta la scarsa maneggevolezza della terapia farmacologica poco si concilia con una ospedalizzazione sempre più breve, in cui il paziente non raggiunge la piena consapevolezza della patologia in atto ed il medico non riesce ad istruirlo in modo adeguato.

Le principali cause di mancata aderenza alla terapia possono essere suddivise in 3 categorie principali: 1- fattori socioeconomici, 2- inefficace comunicazione, 3- mancanza di motivazione adeguata [3].

I fattori socio-economici derivano dall'incapacità o difficoltà dei pazienti di proseguire la terapia farmacologica e sono sicuramente più rilevanti negli Stati Uniti, dove il sistema sanitario penalizza maggiormente i pazienti che non possono permettersi una adeguata copertura assicurativa. Una efficace comunicazione richiede istruzioni precise da fornire al paziente sulla terapia prescritta e l'impiego di una terminologia idonea al livello culturale del singolo individuo, che sia tale da poter essere compresa. Una scarsa cultura medica sta divenendo un problema crescente che poco si concilia con un'intensità di cure sempre maggiore e più complessa [24]. Una inadeguata comunicazione è spesso multifattoriale e dipende dal livello di alfabetizzazione del paziente, dalla presenza di concomitanti patologie mentali e da problemi linguistici. La mancanza di motivazione spesso è legata alla mancata comprensione della gravità della malattia o del beneficio che può conferire la terapia farmacologica, e si può associare alla paura di potenziali effetti collaterali o di tossicità della terapia prescritta. In questo caso i pazienti sono, peraltro, in grado di comprendere le informazioni fornite dai medici e di sostenere le spese sanitarie.

La National Patient Survey ha dimostrato che i pazienti assumono con maggiore difficoltà la terapia prescritta se questa non è correlata ad un evidente beneficio clinico soggettivo [3]. Ad eccezione di farmaci antidolorifici, antiemetici oppure antibiotici, un gran numero di farmaci

impiegati nelle patologie cardiovascolari hanno un effetto prevalentemente preventivo, che non si associa ad una riduzione significativa dei sintomi. L'impiego di agenti antiaggreganti per prevenire la trombosi dello stent, di statine ad alto dosaggio dopo una sindrome coronarica acuta oppure di agenti antiipertensivi in pazienti asintomatici possono essere percepiti dal paziente come farmaci senza beneficio semplicemente perché non fanno “sentire meglio”.

Fino ad oggi le strategie finalizzate a migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica hanno prodotto un effetto molto limitato [27]. In generale, hanno avuto maggiore successo gli interventi focalizzati su più fronti rispetto a strategie monomodali, poichè le cause della sospensione della terapia farmacologica sono spesso multifattoriali [28-33]. Tuttavia, l'applicazione di tali strategie nella pratica clinica risulta complessa, data la necessità di coinvolgere diverse figure professionali e di coordinarle in un progetto comune.

Esistono alcune semplici misure che potrebbero favorire una maggiore aderenza (vedi tabella). Se la terapia viene iniziata nel corso della degenza, prima della dimissione, si aumenta la percezione da parte del paziente della relazione tra la sua patologia e la terapia farmacologica, si verifica la tollerabilità di tale terapia e si può rassicurare il paziente rispetto ad eventuali effetti indesiderati. Il periodo dell'ospedalizzazione rappresenta un momento importante di cura, ma anche una occasione fondamentale per istruire il paziente rispetto alla sua patologia, all'importanza di assumere la terapia che gli verrà prescritta ed a misure comportamentali da adottare per modificare lo stile di vita. Da parte del cardiologo, è importante stratificare a priori il rischio di eventuale sospensione prematura della terapia, specie antiaggregante, prima di sottoporre il paziente ad una rivascolarizzazione percutanea. La terapia deve essere semplificata il più possibile e, specie nei pazienti ad alto rischio di prematura sospensione, è importante la prescrizione solo di farmaci che hanno un alto impatto sulla prognosi. Una particolare sensibilizzazione rispetto all'importanza della terapia farmacologica deve, infine, essere effettuata tra tutte le figure mediche, specie nelle discipline chirurgiche, ed un'attenta valutazione sul singolo paziente deve essere fatta insieme al cardiologo prima di decidere un'eventuale sospensione farmacologica.

In conclusione, la scarsa aderenza alla terapia è un problema crescente, che non dipende solo dalla volontà del paziente, ma coinvolge anche figure mediche delle diverse discipline ed il sistema sanitario. Gli sforzi per migliorare la prognosi dei pazienti affetti da cardiopatia devono essere indirizzati non soltanto alla creazione di farmaci più potenti, ma anche (forse soprattutto) ad implementare l'aderenza alla terapia prescritta e a modificare lo stile di vita.

Strategie per migliorare l'aderenza alla terapia

- Iniziare la terapia nella fase intraospedaliera
- Istruire il paziente durante l'ospedalizzazione
- Stratificare il rischio di sospensione prematura della terapia farmacologica
- Semplificare la terapia
- Sensibilizzare gli altri Specialisti ed i Medici di Medicina Generale

Bibliografia

1. Delamater AM. Improving patient adherence. *Clin Diabetes*. 2006;24:71–77.
2. Meichenbaum D, Turk DC. *Facilitating Treatment Adherence: A Practitioner's Guidebook*. New York, NY: Plenum Press; 1987.
3. Baroletti S. and Dell'Orfano H. Medication Adherence in Cardiovascular Disease. *Circulation* 2010;121:1455-1458.
4. Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107–1116.
5. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2006;166:1842–1847.
6. Newby LK, LaPointe NMA, Chen AY et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:203–212.
7. Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA*. 2002;288:462– 467.
8. Jackevicius CA, Li P, Tu JV. Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1028 –1036.
9. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA*. 2007;297:177–186.
10. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2008;155:772–779.
11. Wijns W, Kolh P, Danchin N et al. Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Heart Journal* 2010;doi:10.1093/eurheartj/ehq277.
12. Berger P.B and Steinhubl S. Clinical Implications of Percutaneous Coronary Intervention-Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (PCI-CURE) Study: A US Perspective. *Circulation* 2002;106:2284-2287.

13. Sanderson S, Emery J, Baglin T, Kinmonth AL. Narrative review: aspirin resistance and its clinical implications. *Ann Intern Med.* 2005 1;142:370-380.
14. Cuisset T, Cuisset T, Frere C et al. Aspirin noncompliance is the major cause of "aspirin resistance" in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J.* 2009;157:889-893.
15. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA.* 2005;293: 2126–2130.
16. De la Torre-Hernandez JM, Alfonso F, Hernandez F et al. Drug-Eluting Stent Thrombosis results From the Multicenter Spanish Registry ESTROFA (Estudio ESpañol sobre TROMbosis de stents FArmacoactivos) *JACC* 2008 11;51:986-990.
17. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113:2803–2809.
18. Rossini R, Capodanno D, Lettieri C, Musumeci G, Nijaradze T, Romano M, Lortkipanidze N, Cicorella N, Biondi Zoccai G, Sirbu V, Izzo A, Guagliumi G, Valsecchi O, Gavazzi A, Angiolillo DJ. Prevalence, Predictors, and Long-Term Prognosis of Premature Discontinuation of Oral Antiplatelet Therapy after Drug Eluting Stent Implantation. *Am J Cardiol.* 2011 Jan 15;107(2):186-94.
19. Rossini R, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Musumeci G, Visconti LO, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattoni D, Buffoli F, Angiolillo DJ, Bovenzi F, Cremonesi A, Scherillo M, Guagliumi G; Società Italiana di Cardiologia Invasiva (GISE); Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO). Coronary stenting and surgery: perioperative management of antiplatelet therapy in patients undergoing surgery after coronary stent implantation. *G ItalCardiol* 2012;13(7-8):528-51.
20. Rossini R, Musumeci G, Visconti LO, Bramucci E, Castiglioni B, De Servi S, Lettieri C, Lettino M, Piccaluga E, Savonitto S, Trabattoni D, Capodanno D, Buffoli F, Parolari A, Dionigi G, Boni L, Biglioli F, Valdatta L, Droghetti A, Bozzani A, Setacci C, Ravelli P, Crescini C, Staurengi G, Scarone P, Francetti L, D'Angelo F, Gadda F, Comel A, Salvi L, Lorini L, Antonelli M, Bovenzi F, Cremonesi A, Angiolillo DJ, Guagliumi G. Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *EuroIntervention.* 2014;10(1):38-46.
21. Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:438–45.
22. Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(8):1405-10.
23. LaRosa JC, Grundy SM, Kastelein JJ, Kostis JB, Greten H; Treating to New Targets (TNT) Steering Committee and Investigators. Safety and efficacy of Atorvastatin-induced very low-density lipoprotein cholesterol levels in Patients with coronary heart disease (a post hoc analysis of the treating to new targets [TNT] study). *Am J Cardiol.* 2007;100(5):747-52

-
24. Colivicchi F, Tubaro M, Santini M. Clinical implications of switching from intensive to moderate statin therapy after acute coronary syndromes, *Int J Cardiol.* 2010 Jul 30 Epub ahead of print.
 25. Daskalopoulou SS, Delaney JA, Filion KB, Brophy JM, Mayo NE, Suissa S. Discontinuation of statin therapy following an acute myocardial infarction: a population-based study. *Eur Heart J.* 2008;29(17):2083-91.
 26. Oates DJ, Paasche-Orlow MK. Health literacy: communication strategies to improve patient comprehension of cardiovascular health. *Circulation* 2009;119:1049–1051.
 27. Ho MP, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-3035.
 28. Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16:CD000011.
 29. Heneghan CJ, Glasziou P, Petra R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25:CD005025.
 30. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2004;164:722–732.
 31. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA.* 2002;288:2868–2879.
 32. Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2007;167:540–550.
 33. Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH. Evidence-based interventions to improve compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract.* 2005;59:1441–1451.

Aderenza terapeutica: impatti economici

Luca Degli Esposti

CliCon S.r.l. – Health, Economics & Outcomes Research, Ravenna

Una prescrizione farmacologica può essere considerata appropriata se effettuata all'interno delle indicazioni cliniche per le quali il farmaco è stato dimostrato essere efficace e all'interno delle indicazioni d'uso (dose e durata del trattamento). Generalmente, l'appropriatezza è valutata mediante l'analisi della *variabilità prescrittiva e/o dell'aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti*.

Nel primo caso, la variabilità prescrittiva è solitamente espressa in termini di volumi (DDD per 1.000 abitanti die) oppure di spesa (spesa pro-capite) ed evidenzia lo scostamento delle unità in valutazione rispetto alla media del contesto di valutazione: le Regioni nel contesto nazionale, le Aziende Sanitarie Locali (ASL) nel contesto regionale, i singoli Medici Specialisti o di Medicina Generale nel contesto locale. Tuttavia, si deve ricordare che se la variabilità prescrittiva (in eccesso o in difetto rispetto alla media di riferimento) non spiegata indica potenziali problemi di appropriatezza, una maggiore omogeneità rispetto alla media non è di per sé sinonimo di appropriatezza prescrittiva.

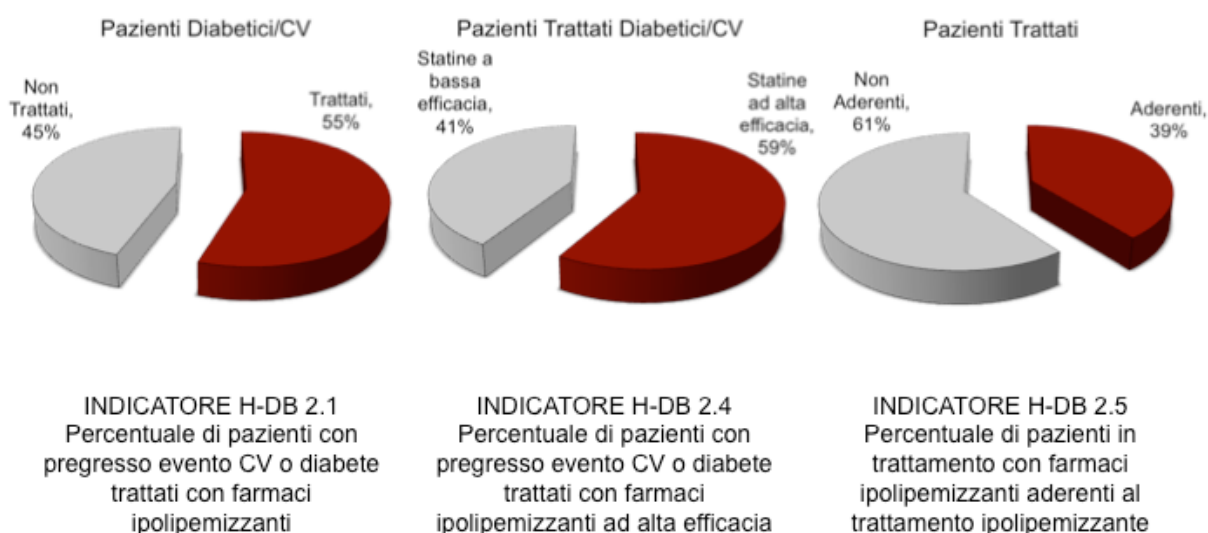
Per definire l'appropriatezza prescrittiva in senso stretto sono necessarie analisi che permettano di confrontare le modalità prescrittive con standard predefiniti (analisi dell'aderenza). L'importanza di tali analisi appare giustificata da alcune principali considerazioni:

- La scarsa aderenza delle modalità prescrittive a standard predefiniti (e.g.: la continuità terapeutica nei trattamenti cronici) è la principale causa di non efficacia della terapia farmacologica e rappresenta, di conseguenza, un fattore modificabile essenziale per il miglioramento dello stato di salute del paziente (esito clinico) e la ottimizzazione del consumo di risorse sanitarie (esito economico) [1-4];
- L'aderenza al trattamento e, più in generale, il trasferimento delle evidenze scientifiche in pratica clinica, risulta generalmente insoddisfacente e, soprattutto, non presenta un andamento di significativo miglioramento negli ultimi anni ancorché l'attenzione verso tale problematica sia in diffusa ed in aumento [5, 6].

Nell'ambito del Rapporto OsMed 2012, allo scopo di descrivere la situazione in Italia, sono stati calcolati un insieme di indicatori di appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti (nello specifico, delle statine) sui dati contenuti nei flussi amministrativi correnti messi a disposizione da parte di un gruppo selezionato di ASL (Progetto Health-DB).

- La percentuale di pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete trattati con statine è risultata del 55,3%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+1,1% nel 2011 rispetto al 2010 e +1,9% nel 2010 rispetto al 2009) (Figura 1, INDICATORE H-DB 2.1).
- La percentuale di pazienti trattati con statine ad alta potenza¹ nell'anno 2012 con pregresso evento cardiovascolare o diabete è risultata del 58,7%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+2,3% nel 2012 rispetto al 2011 e +2,0% nel 2011 rispetto al 2010) (Figura 1, INDICATORE H-DB 2.4).
- La percentuale di soggetti aderenti al trattamento con statine è risultata del 39,5%, leggermente in aumento rispetto agli anni precedenti (+3,2% nel 2011 rispetto al 2010 e +5,0% nel 2010 rispetto al 2009) (Figura 1, INDICATORE H-DB 2.5).

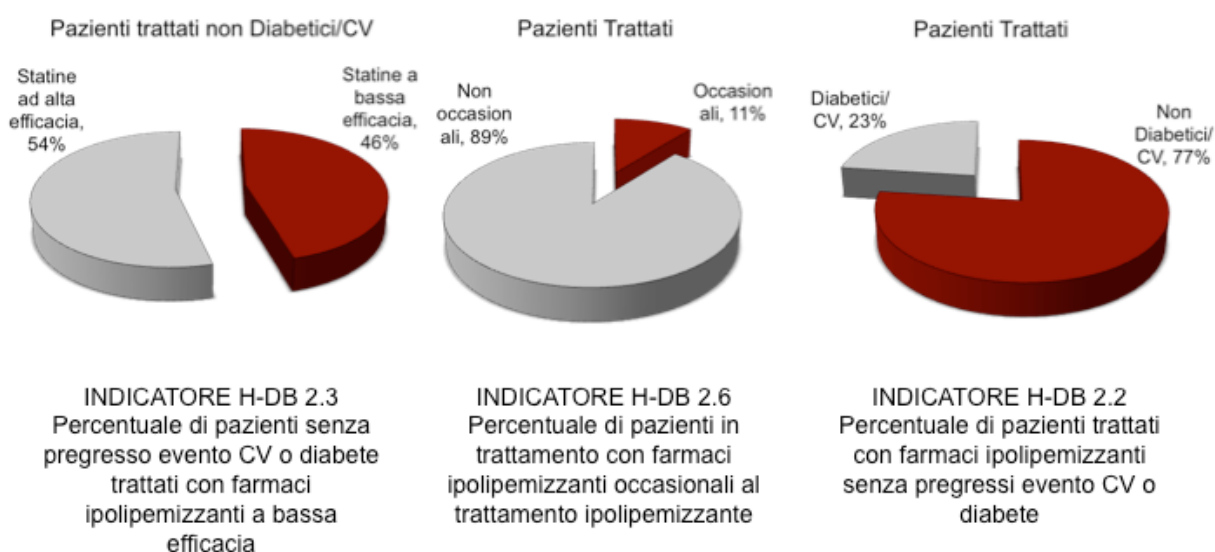
Figura 1. L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2012. Indicatori per l'appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti: profili prescrittivi e di utilizzazione (Modificato da OsMed 2012 [7])



¹ Per l'analisi sono stati considerati gli inibitori della HMG-CoA reductasi (statine: ATC C10AA) e le statine in associazione (ATC C10BA). Tali farmaci sono stati classificati in statine ad alta potenza: atorvastatina (codice ATC C10AA05), rosuvastatina (codice ATC C10AA07), simvastatina ed ezetimibe (codice ATC C10BA02) e statine a bassa potenza: simvastatina (codice ATC C10AA01), lovastatina (codice ATC C10AA02), pravastatina (codice ATC C10AA03), fluvastatina (codice ATC C10AA04).

- La percentuale di pazienti trattati con statine a bassa potenza nell'anno 2012 senza pregresso evento cardiovascolare o diabete è risultata del 45,8%, leggermente in calo rispetto agli anni precedenti (-2,1% nel 2012 rispetto al 2011 e -0,1% nel 2011 rispetto al 2010) (Figura 2, INDICATORE H-DB 2.3).
- La percentuale di soggetti occasionali al trattamento con statine è risultata del 10,6%, in calo rispetto agli anni precedenti (-1,3% nel 2011 rispetto al 2010 e -5,3% nel 2010 rispetto al 2009) (Figura 2, INDICATORE H-DB 2.6).
- La percentuale di pazienti trattati con statine nell'anno 2012 senza pregresso evento cardiovascolare o diabete è risultata del 77,1%, leggermente in calo rispetto agli anni precedenti (-0,8% nel 2012 rispetto al 2011 e -1,3% nel 2011 rispetto al 2010) (Figura 2, INDICATORE H-DB 2.2).

Figura 2. L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2012. Indicatori per l'appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti: profili prescrittivi e di utilizzazione (Modificato da OsMed 2012 [7])

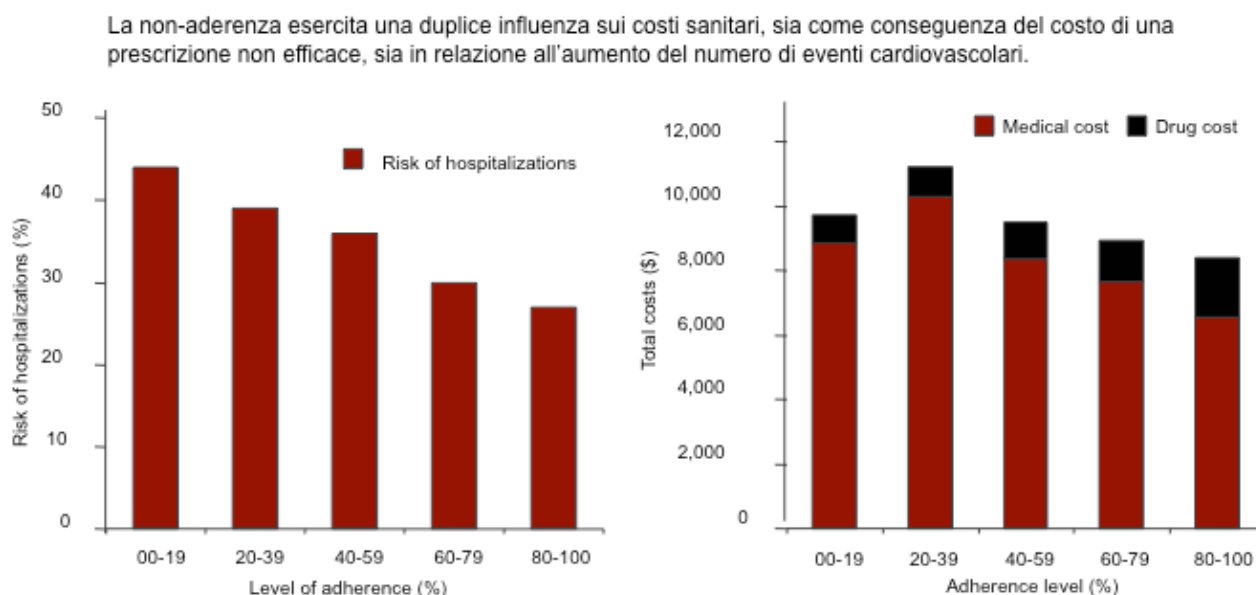


Le implicazioni economiche dell'appropriatezza d'uso dei farmaci ipolipemizzanti sono valutabili nel *medio-lungo termine* e nel *breve termine*.

Rispetto alla prima prospettiva, quella di *medio-lungo termine*, una maggiore aderenza al trattamento è associata a una riduzione delle ospedalizzazioni per motivi cardio-cerebrovascolari e, conseguentemente, a una riduzione, o quanto meno ad un differimento, dei costi assistenziali del paziente in prevenzione cardiovascolare (Figura 3). Secondo alcuni autori [4], una maggiore aderenza al trattamento ipolipemizzante determina, da un lato, un incremento del costo per il

trattamento farmacologico e, dall'altro, in modo oltre che commisurato un decremento del costo per le altre prestazioni assistenziali (accertamenti, visite e, soprattutto, ospedalizzazioni).

Figura 3. Relazione tra aderenza al trattamento, morbilità cardiovascolare e consumo di risorse sanitarie [4]



Ferma restando la centralità di tale prospettiva di medio-lungo termine, risulta importante prendere in considerazione alcune delle criticità del nostro Servizio Sanitario Nazionale. In primo luogo, l'attuale sistema di remunerazione delle attività sanitarie non è orientato al *rimborso della patologia* quanto piuttosto al *rimborso dei suoi singoli "fattori di produzione"* (in altre parole, esiste un centro di costo "farmaco ipolipemizzante" e non un centro di costo "dislipidemie" con la conseguenza che l'ottimizzazione del primo non coincida necessariamente con l'ottimizzazione del secondo) [8]. In secondo luogo, la prospettiva temporale di valutazione degli interventi assistenziali per cui i tempi della patogenesi (anni nel caso delle dislipidemie) non coincidono con i tempi di gestione dei costi assistenziali.

Rispetto alla seconda prospettiva, quella di *breve termine*, una maggiore aderenza al trattamento è funzionale al miglioramento del processo di allocazione delle risorse attraverso lo spostamento delle risorse stesse dalle *aree di sovra-spesa* (INDICATORE H-DB 2.3, pazienti senza pregresso evento cardiovascolare o diabete in trattamento con statine a bassa potenza; INDICATORE 2.6, pazienti in trattamento con statine occasionali al trattamento; INDICATORE 2.2, pazienti in trattamento con statine senza pregresso evento cardiovascolare o diabete) alle *aree di sotto-spesa* (INDICATORE 2.1, pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete in trattamento con

statine; INDICATORE 2.4, pazienti con pregresso evento cardiovascolare o diabete in trattamento con statine ad alta potenza; INDICATORE 2.5, pazienti in trattamento con statine aderenti al trattamento).

Bibliografia

1. Degli Esposti, L., Valpiani, G., Baio, G.L. (2002). Valutare l'efficacia degli interventi in sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. Roma: Il Pensiero Scientifico.
2. Degli Esposti L, Valpiani G. Pharmacoeconomic burden of undertreating hypertension. *Pharmacoeconomics* 2004; 22 (14): 907-28.
3. Osterberg L. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005 353: 487-97.
4. Sokol MC et al. Impact of Medication Adherence on Hospitalization Risk and Healthcare Cost. *Medical Care* 2005; 43 (6): 521–530.
5. Lenfant. Clinical Research to Clinical Practice – Lost in Translation? *N Engl J Med* 2003.
6. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva: World Health Organization 2003.
7. Rapporto nazionale, anno 2012. L'uso dei farmaci in Italia. In: Profili di utilizzazione dei farmaci e di aderenza al trattamento.
8. Garrison. The Drug Budget Silo Mentality in Europe: An Overview. *Value in Health*, 2003.

Interazioni farmacologiche

Franco Bernini

Dipartimento di Farmacia - Università di Parma

L'interazione tra farmaci rappresenta una tra le principali cause di comparsa di tossicità dei farmaci. Diversi studi indicano che all'aumentare del numero di farmaci prescritti aumenta in modo esponenziale la probabilità che si manifestino eventi avversi legati alla farmacoterapia. Esistono diversi meccanismi e possibilità d'interazione farmacologica (Figura 1). Sono possibili interazioni di tipo farmacodinamico per cui gli effetti di un farmaco vengono influenzati dall'attività e dal meccanismo d'azione di un altro farmaco. Inoltre sono possibili interazioni di tipo farmacocinetico in cui assorbimento, distribuzione, metabolismo ed eliminazione (ADME) di un farmaco possono essere influenzati da un altro farmaco. Sono quest'ultime che più frequentemente sono alla base dei meccanismi di interazioni farmacologiche indesiderate.

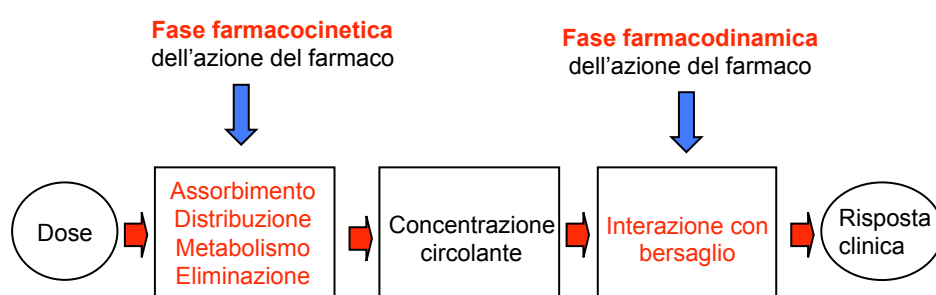


Figura 1. Principali snodi di interazioni tra farmaci

Le statine rappresentano una classe di farmaci di largo utilizzo con caratteristiche farmacocinetiche che le rendono particolarmente sensibili alla possibilità di interazioni con altri farmaci. Sono tuttavia notevoli le differenze che possono sussistere a questo riguardo tra le varie molecole disponibili. Molteplici sono i meccanismi attraverso i quali si possono avere interazioni farmacologiche che coinvolgono le statine. Le interazioni possono svilupparsi a livello di enzimi metabolici o trasportatori. Tra i primi, i noti isoenzimi del citocromo P450 e in particolare il CYP3A4, ma anche altri isoenzimi; tra i secondi ricordiamo i Trasportatori Polipeptidici di Anioni Organici (Organic Anion Transporting Polypeptides, OATP), la glicoproteina-P (p-Glycoprotein, P-gp) e la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP). Lo snodo metabolico più studiato e forse più

importante è quello incentrato sul CYP3A4. Nell'ambito ristretto delle interazioni farmacologiche che coinvolgono le statine, il CYP3A4 gioca un ruolo di primo piano, al punto che circa il 70% delle potenziali interazioni statiniche sono state evidenziate proprio con farmaci inibitori di questo citocromo. Le frequenti, potenziali interazioni basate sulla via metabolica del CYP3A4 riguardano in particolare atorvastatina, lovastatina e simvastatina e possono riflettersi in significative ripercussioni cliniche. Ad esempio, un'analisi su circa 600 casi mostra che la rabdomiolisi statina-indotta sia - nel 58% dei casi - associata con la somministrazione concomitante di farmaci che interferiscono con il metabolismo delle statine. Tali interazioni farmacologiche sono generalmente attribuite al coinvolgimento del CYP3A4. Soggetti che hanno ricevuto un trattamento statinico e nello stesso tempo un farmaco in grado di inibire il CYP3A4 hanno un rischio 6 volte maggiore di disturbi muscolari, inclusa la rabdomiolisi, che rendono necessario il ricovero in ospedale. È quindi importante considerare le statine come lipofile ed idrofile, ma anche CYP3A4 metabolizzate (atorvastatina, simvastatina, lovastatina) e non-CYP3A4 metabolizzate (rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina) con particolare attenzione alle relazioni fra statine CYP3A4 metabolizzate e farmaci inibitori del CYP3A4. Ciò è legato all'importanza dell'interazione farmacologica sullo snodo metabolico del CYP3A4 come emerge da uno studio che ha valutato le segnalazioni spontanee, contenute nel database FDA. In tale studio si confronta il rischio di rabdomiolisi statina-indotta in funzione della concomitanza di somministrazione di un farmaco inibitore del CYP3A4 con una statina che sia metabolizzata o non-metabolizzata dal CYP3A4. L'associazione di farmaci inibitori di CYP3A4 non modifica i tassi di segnalazione per rabdomiolisi se somministrati ad una statina non-metabolizzata dal CYP3A4, mentre aumenta il rischio di rabdomiolisi di circa 6 volte in presenza di una statina metabolizzata dal CYP3A4. La scelta iniziale di una statina con un basso rischio d'interazione è quindi importante per la tutela contro lo sviluppo d'interazioni farmacologiche quando altri farmaci vengano prescritti successivamente. Come già ricordato, oltre al CYP3A4, interazioni possono avvenire anche su altri snodi metabolici, quali OATPB1B che coinvolge tutte le statine (con conseguente potenziale interazione con ciclosporina, rifampicina, gemfibrozil, claritromicina, eritromicina, roxitromicina, telitromicina, indinavir, ritonavir, saquinavir), P-gp che coinvolge tutte le statine con l'eccezione di rosuvastatina e fluvastatina (con conseguente potenziale interazione con ritonavir, ciclosporina, verapamil, eritromicina, ketoconazolo, itraconazolo, chinidina, rifampicina, iperico) e la Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) che coinvolge atorvastatina, pitavastatina, pravastatina, fluvastatina, rosuvastatina. Per avere una visione generale della problematica delle interazioni farmacologiche

è opportuno, in primo luogo, far riferimento all'RCP (Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto) delle varie statine e agli RCP dei principi attivi che vengono concomitantemente prescritti. A questo riguardo occorre ricordare che può non esserci reciprocità delle interazioni nei rispettivi RCP. Un'altra importante considerazione riguardo la segnalazione delle possibili interazioni presenti negli RCP è quando quest'ultime vengono riferite ad un'intera classe di farmaci e non ai singoli principi attivi. Non sempre, infatti, le interazioni e i possibili meccanismi che possono esserne alla base sono condivisi da tutti i membri di una stessa classe. Un chiaro esempio di questo fatto è fornito dall'associazione tra statine e fibrati, infatti, la gran parte delle interazioni negative riguarda l'associazione tra statine e gemfibrozil e non fenofibrato. Alla base di questa differenza sono le diverse caratteristiche farmacocinetiche esistenti tra i due fibrati.

In conclusione esistono diversi meccanismi e possibilità d'interazione farmacologica tra le statine e altri farmaci. La probabilità d'interazione aumenta per le statine CYP3A4 metabolizzate.

Bibliografia

- Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet*. 2007; 370(9601): 1781-90.
- Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin-fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009; 11(2): 89-94.
- Bellosta S, Corsini A. Statin drug interactions and related adverse reactions. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(6):933-46.

Farmacovigilanza in ambito cardiovascolare

Paola Cutroneo

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Messina

La gestione farmacologica del paziente ad alto rischio cardiovascolare non può prescindere dalle conoscenze legate agli aspetti di sicurezza delle terapie.

Le evidenze scientifiche inerenti il profilo di tollerabilità dei farmaci possono variare nel periodo successivo alla loro commercializzazione, in quanto essi verranno impiegati in settings differenti dai trials clinici autorizzativi e su un ampio numero di pazienti. Man mano che il farmaco verrà utilizzato nella reale pratica clinica, potrebbero emergere nuove informazioni con un impatto considerevole sul rapporto rischio - beneficio del prodotto. La valutazione di queste informazioni costituisce un processo continuativo, sotto la supervisione delle autorità regolatorie attraverso i sistemi di farmacovigilanza.

La farmacovigilanza è di particolare rilievo in ambito cardiovascolare. Molti farmaci che non sono impiegati nel trattamento di patologie cardiache sono associati ad effetti avversi di tipo cardiovascolare. Le reazioni avverse cardiovascolari costituiscono un numeroso ed eterogeneo insieme di patologie e riguardano spesso farmaci di ampio consumo (es. antibiotici, antinfiammatori, antineoplastici). D'altra parte anche i farmaci cardiovascolari sono associati a svariate tipologie di reazioni avverse ed interazioni farmacologiche e sono tra i più utilizzati nella popolazione; di conseguenza anche un piccolo rischio legato al loro impiego potrebbe avere un rilevante impatto sulla sanità pubblica.

Evidenze su reazioni avverse di interesse cardiovascolare

Da uno studio, che ha esaminato i motivi del ritiro dal mercato di nuovi farmaci approvati negli Stati Uniti tra il 1980 ed il 2009, è emerso che 26 molecole sono state sospese per problemi di sicurezza (3,5% delle 740 autorizzate). I principali motivi di sospensione dal commercio di questi farmaci sono stati gli effetti cardiovascolari (46,2%) e la tossicità epatica (15,4%) [1]. Da uno studio europeo è stato osservato che, tra il 2002 ed il 2011, 19 farmaci sono stati ritirati dal mercato per problemi di tollerabilità. Anche in questo caso le reazioni avverse cardiovascolari hanno rappresentato la principale causa di ritiro (47,4%), seguite dai disturbi epatici e neuropsichiatrici (21% per entrambe le categorie) [2]. In Tabella 1 vengono riportati alcuni esempi di medicinali la

cui commercializzazione è stata interrotta a causa di cardiotoxicità; in Tabella 2 sono descritti i farmaci cardiovascolari ritirati dal mercato per motivi di sicurezza. La rilevanza del problema risulta evidente se si considera il numero consistente di note informative importanti emanate dall’Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e dall’Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) relativamente a reazioni avverse di interesse cardiovascolare. In Tabella 3 vengono elencate le comunicazioni di sicurezza pubblicate nel 2013 (Disponibili su: <http://www.agenziafarmaco.gov.it>).

Tabella 1. Esempi di farmaci ritirati o sospesi dal mercato a causa di tossicità cardiovascolare

Farmaci	Anno del ritiro	Eventi avversi causa del ritiro/sospensione del farmaco
Terfenadina	1997	Torsioni di punta
Dexfenfluramina /Fenfluramina	1997	Valvulopatia cardiaca, ipertensione polmonare
Mibefradil	1998	Aritmie fatali, interazioni farmacologiche
Astemizolo	1999	Prolungamento del tratto QT
Cisapride	2000	Aritmie fatali
Fenilpropanolamina	2000	Stroke emorragico
Grepafloxacin	2003	Ripolarizzazione cardiaca, Prolungamento del tratto QT
Rofecoxib	2004	Effetti cardiovascolari
Tegaserod	2007	Effetti cardiovascolari
Rosiglitazone	2010	Rischio di infarto del miocardio
Sibutramina	2010	Effetti cardiovascolari

Tabella 2. Esempi di farmaci cardiovascolari ritirati dal commercio per motivi di sicurezza

Farmaci cardiovascolari	Anno del ritiro	Eventi avversi causa del ritiro/sospensione del farmaco
Practololo	1975	Peritonite sclerosante
Encainide	1991	Aritmie ventricolari
Flosequinan	1993	Aumento della mortalità per dosaggi elevati
Mibefradil	1998	Aritmie fatali, interazioni farmacologiche
Cerivastatina	2000	Rabdomiolisi
Ximelagratran/Megalatran	2006	Epatotossicità
Sitaxentan	2010	Epatotossicità
Buflomedil	2011	Disturbi neurologici e cardiaci
Laropiprant/niacina	2013	Inefficacia, rischio di sanguinamento, infezioni

Tabella 3. Note Informative Importanti emanate da AIFA nel 2013 relative a reazioni avverse o farmaci cardiovascolari

Farmaci	Data	Note informative importanti
Ponatinib	06/12/2013	Revisione per rischio di trombosi arteriosa e venosa
Contraccettivi orali combinati	11/10/2013	Importante informativa su rischio noto di tromboembolia
Diclofenac	Luglio 2013	Aumento del rischio di trombosi arteriosa
Metoclopramide	26/07/2013	EA neurologici, Rari casi di arresto cardiaco
Stronzio Ranelato	Maggio 2013	Rischio di infarto del miocardio, restrizioni d'uso
Eletriptan	Aprile 2013	Informativa su controindicazioni cardiovascolari
Domperidone	Marzo 2013	Revisione europea per rischio di aritmie
Anagrelide	23/01/2013	Rischio cardiovascolare
Fingolimod	Gennaio 2013	Procedure di monitoraggio del rischio cardiovascolare
Acipimox	20/12/2013	Restrizione d'uso in pazienti non responsivi ad altre terapie
Clopidogrel	Luglio 2013	Rari casi di emofilia acquisita
Tolvaptan	20/05/2013	Epatotossicità
Farmaci che agiscono sul Sistema Renina-Angiotensina	16/05/2013	Aumentato rischio di iperkalemia, ipotensione, insufficienza renale

L'analisi delle schede di segnalazione di sospette reazioni avverse raccolte nel database internazionale di farmacovigilanza Vigibase nel periodo 2000-2009 individua come classi farmacologiche maggiormente rappresentate i farmaci del Sistema Nervoso Centrale, seguiti dai farmaci cardiovascolari [3].

Nel 2013 il sistema nazionale di farmacovigilanza ha registrato 3756 schede di sospette reazioni avverse da farmaci cardiovascolari (9% del totale dei reports), di cui i più segnalati sono stati i farmaci del sistema renina-angiotensina e gli ipolipidemizzanti, mentre le reazioni avverse cardiovascolari, maggiormente associate ad antitumorali, antitrombotici ed antibiotici, sono state descritte nel 2% dei reports (1468 schede su 40195). Le frequenze sono sovrapponibili a quelle rilevate nel 2012.

Il contributo della farmacovigilanza nell'identificazione dei rischi

L'analisi dei dati di farmacovigilanza nel periodo post-marketing si pone come obiettivo primario quello di individuare rapidamente potenziali problemi di sicurezza (segnali di allarme) associati all'uso dei farmaci. L'esperienza maturata negli anni ha comunque evidenziato una notevole

difficoltà nel processo di identificazione di alcuni segnali. Ad esempio, il “caso Vioxx” (rofecoxib) ha dimostrato le notevoli criticità dei sistemi di farmacovigilanza che talvolta sono risultati inadeguati all’identificazione tempestiva di importanti problemi di sicurezza. L’individuazione di reazioni avverse, come quelle cardiovascolari, che di per sé non sono molto frequenti ma che vanno a sovrapporsi a patologie ad alta prevalenza nella popolazione, si è rivelata particolarmente complessa.

L’Era “post-Vioxx” ha quindi aperto nuovi scenari della farmacovigilanza che hanno visto la necessità di individuare strategie complementari alla segnalazione spontanea, sviluppando ulteriormente la ricerca osservazionale. Le Autorità regolatorie negli ultimi anni hanno predisposto nuove strategie di ricerca proattiva, utilizzando a supporto del classico sistema di segnalazione spontanea, studi osservazionali e progetti che si avvalgono in modo particolare di banche dati sanitarie informatizzate. Basti pensare ad esempio al *Mini-Sentinel* (<http://mini-sentinel.org>), un progetto pilota sponsorizzato dalla *Food and Drug Administration* (FDA), finalizzato all’implementazione di un sistema di monitoraggio della sicurezza dei farmaci approvati negli Stati Uniti mediante banche dati sanitarie informatizzate. Anche l’EMA, ha istituito nel 2006 la Rete Europea dei Centri per la Farmacoepidemiologia e la Farmacovigilanza (ENCEPP), al fine di promuovere studi indipendenti multicentrici per la valutazione di sicurezza ed efficacia dei farmaci nella fase post-marketing (www.encepp.eu). Relativamente alla sicurezza cardiovascolare dei farmaci, sono stati approvati dalla Commissione Europea progetti di grande rilievo, quali ad esempio l’ARITMO, “Arrhythmogenic Potential of Drugs”, (<http://www.aritmo-project.org>) ed il progetto SOS-Nsaids, “Safety of non-Steroidal anti-inflammatory drugs” (<http://www.sos-nsaids-project.org>).

Le difficoltà nella valutazione delle reazioni avverse di interesse cardiovascolare

Nonostante i notevoli progressi realizzati negli ultimi anni nel settore della farmacovigilanza, la verifica di segnali di allarme risulta talvolta problematica a causa di limiti intrinseci delle metodologie di ricerca. Le evidenze scientifiche su alcuni problemi di sicurezza che vanno ad accumularsi nel tempo sono spesso contrastanti e ciò rende difficile la messa in atto di adeguate misure regolatorie.

Nel contesto cardiovascolare esistono svariati esempi relativi a farmaci di ampio utilizzo nella popolazione.

Tra i farmaci non cardiovascolari, ricordiamo ad esempio i casi dell'azitromicina e del ranelato di stronzio. Si pensava che l'*azitromicina*, a differenza di altri macrolidi, presentasse una minima cardiotossicità. Nel 2012 la FDA ha pubblicato un comunicato in relazione ad uno studio osservazionale [4], in cui veniva riportato un piccolo aumento dei decessi per cause cardiovascolari e della mortalità per tutte le cause, in pazienti trattati con un ciclo di azitromicina per 5 giorni rispetto ai soggetti esposti ad amoxicillina, ciprofloxacina o ai non esposti ad antibiotici. Da uno studio danese pubblicato nel 2013 [5], non sono invece emerse differenze di rischio cardiovascolare tra azitromicina e penicillina V nei primi 5 giorni di terapia. La popolazione di riferimento era diversa rispetto allo studio precedente perché costituita da soggetti più giovani e in buona salute. Il rischio di cardiotossicità da azitromicina non è quindi ancora ben definito. Nella scheda tecnica è stata introdotta l'avvertenza di porre cautela nell'uso del farmaco in pazienti cardiopatici o con un rischio più elevato di prolungamento della ripolarizzazione cardiaca.

Relativamente al *ranelato di stronzio*, da un'analisi combinata di studi clinici controllati con placebo in pazienti affette da osteoporosi postmenopausale, è stato rilevato, oltre al già noto rischio di tromboembolismo, un aumento di eventi cardiaci gravi, incluso l'infarto del miocardio.

A seguito delle preoccupazioni sulla sicurezza cardiovascolare, l'EMA ha eseguito nel 2013 una revisione di tutti i dati disponibili. Dopo l'iniziale ipotesi di sospendere il farmaco, l'EMA ha ritenuto che il rischio identificato potesse essere sufficientemente contenuto, limitando l'uso del ranelato di stronzio ai pazienti con osteoporosi severa per i quali non esistono alternative terapeutiche. Già nell'aprile 2013 il farmaco era stato controindicato nei pazienti con cardiopatia ischemica, malattia arteriosa periferica o cerebrovascolare, in atto o pregresse, ed ipertensione non controllata. I dati attualmente disponibili non evidenziano un aumento del rischio cardiovascolare in pazienti che non presentano tali controindicazioni.

Relativamente ai farmaci cardiovascolari, un tema piuttosto dibattuto nella comunità scientifica è stato ad esempio il potenziale effetto diabetogeno delle statine, messo in evidenza dalla letteratura recente [6]. Anche in questo caso gli studi pubblicati sono giunti a conclusioni differenti. In considerazione dell'evidenza di un notevole beneficio della terapia con statine, il modesto incremento del rischio di sviluppare diabete è favorevolmente bilanciato dalla riduzione di eventi cardiovascolari nei pazienti ad alto rischio. Meno chiaro è il ruolo delle statine in prevenzione primaria alla luce delle possibili complicanze a lungo termine che non sono state ancora chiarite.

Conclusioni

Gli effetti cardiovascolari farmaco-indotti e le reazioni avverse da farmaci cardiovascolari costituiscono un problema ad alta rilevanza sanitaria. È necessario che siano predisposte delle misure che valutino l'impatto del problema sulla salute pubblica e delle strategie di prevenzione o minimizzazione dei rischi. Il potenziamento della ricerca in farmacovigilanza risulta essenziale affinché l'identificazione di potenziali segnali in ambito cardiovascolare sia tempestiva e le informazioni di sicurezza ottenute siano fornite rapidamente ed in maniera esaustiva agli operatori sanitari.

Bibliografia

1. Z.P. Qureshi et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(7):772-7.
2. McNaughton R, Huet G, Shakir S. *BMJ Open* 2014;4:e004221.
3. Aagaard L, Strandell J, Melskens L, Petersen PS, Holme Hansen E. *Drug Saf.* 2012;35:1171-82.
4. Ray WA, et al. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; 366: 1881-90.
5. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. *N Engl J Med* 2013;368:1704-12.
6. Shah RV, Goldfine AB. *Circulation.* 2012;126:e282-e284.

