

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

L'uso di statine per ridurre gli eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari perioperatori

Riepilogo

La cardiopatia ischemica e l'ictus sono le principali cause di morte in tutto il mondo con 119 per 100.000 e 85 per 100.000 abitanti rispettivamente. Negli Stati Uniti, le malattie cardiache sono la principale causa di morte con 165 per 100.000 abitanti. Nei paesi sviluppati, gli ictus e l'infarto miocardico acuto nella popolazione generale sono diminuiti a causa della riduzione del fumo, delle modifiche dello stile di vita e degli interventi terapeutici, comprese le statine. In uno studio sull'ictus basato sulla popolazione nel Regno Unito che ha coinvolto pratiche di assistenza primaria, il 90% degli ictus intraospedalieri era ischemico e il 37% si è verificato entro 1 settimana dall'operazione. Circa il 50% dei pazienti non assumeva statine. Nel Regno Unito esiste un'iniziativa di screening nazionale per la prevenzione della malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) offerta alle persone di età compresa tra 40 e 74 anni. Lo strumento QRISK3 calcola il rischio di sviluppare malattie cardiache o ictus nell'arco di 10 anni, da cui vengono formulate raccomandazioni sugli interventi per la prevenzione dell'ASCVD fino all'età di 84 anni, con strumenti di screening e valutazione simili in Europa e negli Stati Uniti. Se lo strumento del punteggio QRISK3 per il calcolo del rischio cardiovascolare è considerato sufficientemente robusto per lo screening della popolazione nelle cure primarie, gli anestesisti non dovrebbero utilizzare lo stesso screening per le cure secondarie? Presentiamo un caso per l'uso di statine nel periodo perioperatorio, per ridurre gli eventi avversi vascolari precoci basati sulle azioni pleiotropiche precoci delle statine, utilizzando lo strumento di assistenza primaria QRISK per lo screening del rischio di ASCVD.

Parole chiave: anestesia; aterosclerosi; malattia cardiovascolare; colesterolo; pre-valutazione; prevenzione; statine; ictus.

Breve storia delle statine

Le statine sono inibitori del 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), scoperti in un fungo da Akira Endo mentre studiava nuove azioni degli antibiotici attraverso l'inibizione della sintesi del colesterolo nelle pareti delle cellule batteriche. Ha estratto un composto che ha abbassato i livelli di colesterolo nel sangue nei ratti, e grazie a questa osservazione è arrivato lo sviluppo delle statine.

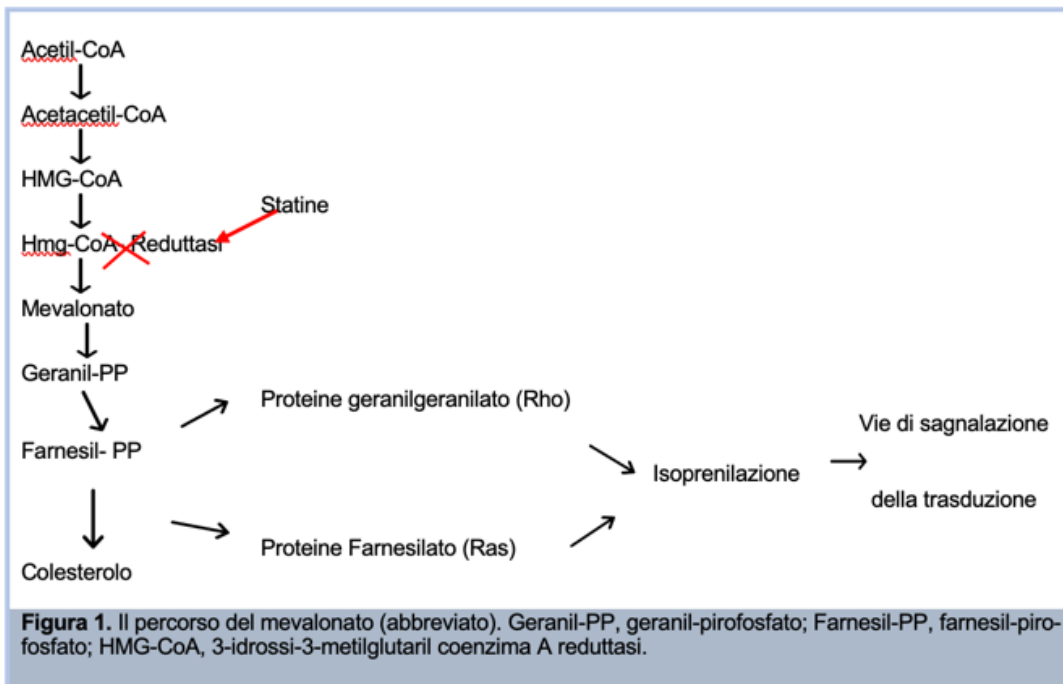
Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Come funzionano le statine?

Le statine hanno due importanti azioni indipendenti (indicate come effetti pleiotropici) dall'inibizione a monte dell'HMG-CoA reduttasi nella via del mevalonato che porta alla riduzione della sintesi del colesterolo e ad azioni antinfiammatorie (Fig. 1). L'HMG-CoA reduttasi è un enzima presente prevalentemente negli epatociti; agisce a monte nella via del mevalonato, per la sintesi del colesterolo, in modo tale che l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi da parte delle statine porta a una ridotta sintesi del colesterolo. I livelli di colesterolo intracellulare abbassati vengono rilevati e una risposta di feedback provoca un aumento della sintesi e



dell'espressione dei recettori delle lipoproteine a bassa densità (LDL) sulla membrana cellulare degli epatociti. Ciò porta ad un aumento dell'assorbimento di colesterolo dal sangue per normalizzare il colesterolo intracellulare, con l'effetto di abbassare il colesterolo extracellulare nel sangue. Questo effetto è stato confermato negli studi clinici, che mostrano una riduzione prevedibile del colesterolo LDL (LDL-C) e la conseguente riduzione della mortalità cardiovascolare.

Le azioni antinfiammatorie delle statine derivano anche dall'inibizione a monte dell'HMG-CoA reduttasi sulla via del mevalonato (azione pleiotropica), causando una deplezione a valle degli intermedi isoprenoidi (farnesil e geranil pirofosfato) che sono coinvolti nella prenilazione della guanosina trifosfato (GTP) che lega le proteine. Questi intermedi isoprenoidi sono piccole frazioni lipidiche che sono attaccate alle proteine leganti GTP (molecole di segnalazione) come Rho e Ras, mediante prenilazione, e quindi consentono a queste molecole di segnalazione di attaccarsi a gruppi lipidici transcellulari e attivare le vie di segnalazione dalla membrana cellulare al nucleo.

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Con questo segnale le vie di trasduzione trasferiscono lo stimolo degli intermedi infiammatori (come l'interleuchina-6 [IL-6]), rilasciati dalle cellule danneggiate, al nucleo per la trascrizione del DNA e la traduzione delle proteine di risposta della fase acuta come la proteina C-reattiva (CRP) e il fibrinogeno. Così le statine, attraverso l'inibizione della sintesi di queste frazioni isoprenoidi, sopprimono la risposta della fase acuta. Anche la soppressione dell'espressione genica dell'ossido nitrico sintasi dell'endotelio da parte di intermedi infiammatori è prevenuta dalle statine, consentendo l'espressione dell'ossido nitrico derivato dall'endotelio, necessaria per un endotelio vascolare sano. Le statine riducono l'espressione infiammatoria delle metalloproteinasi responsabili della distruzione della matrice cellulare, l'espressione del fattore di von Willebrand e della proteina chemio-attrattiva dei monociti. Queste azioni delle statine portano alla stabilizzazione e al restringimento delle placche ateromatose.

Statine, colesterolo e malattia coronarica

È stato dimostrato che le statine riducono l'incidenza di eventi coronarici con e senza pregressa malattia coronarica (CAD), con una corrispondente riduzione del colesterolo. Un'ampia metanalisi dell'uso di statine rispetto al placebo ha mostrato una riduzione del 12% della mortalità per tutte le cause per una riduzione di ogni mmol /L di C-LDL e riduzioni complessive del 21% e del 17% per eventi vascolari maggiori e ictus rispettivamente nell'uso di statine. Una revisione sistematica del database Cochrane ha mostrato una riduzione del 27% negli eventi cardiaci coronarici fatali e non fatali negli utilizzatori di statine e per l'ictus una riduzione del 22%.

Statine, malattie cardiovascolari e prevenzione del primo ictus

Un tema emergente da questi studi sulle statine è stata la riduzione dell'incidenza di ictus. Una revisione sistematica e una metanalisi di tutti gli studi randomizzati con statine, inclusi più di 90.000 pazienti con malattia cardiovascolare conclamata, hanno mostrato una riduzione del rischio relativo di ictus ischemico del 21% e una riduzione dello spessore della parete intima-media carotidea. La coerenza degli effetti delle statine sull'incidenza di ictus è stata osservata nei principali studi. Nello studio sulla protezione del cuore di pazienti con o a rischio di CAD, compreso l'84% dei pazienti senza precedenti malattie cerebrovascolari, la simvastatina ha ridotto il rischio di primo ictus del 25% rispetto al placebo. Lo studio scandinavo sulla simvastatina ha mostrato una riduzione del rischio degli eventi cerebrovascolari fatali e non fatali del 30% nel gruppo delle statine. Nel Prospective Pravastatin Pooling Project, i dati raccolti da tre ampi studi controllati verso placebo con pravastatina hanno confermato una significativa riduzione dell'ictus del 22%.

Lo studio Treating New Targets in pazienti con livelli normali di colesterolo ha confrontato atorvastatina standard 10 mg con atorvastatina ad alto dosaggio 80 mg e ha mostrato una riduzione del 25% del rischio di ictus fatale e non fatale nel gruppo trattato con atorvastatina ad alte dosi. Ulteriori studi supportano la conclusione, compresa la revisione della US Preventive Services Task Force di 19 studi con statine o senza statine, che hanno mostrato una riduzione

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

dell'infarto del miocardio e dell'ictus rispettivamente del 36% e del 29%, senza alcuna differenza statistica negli effetti avversi.

Statine per pazienti senza malattie cardiovascolari per la prevenzione del primo ictus

Gli studi hanno valutato se le statine potrebbero ridurre l'incidenza del primo ictus nelle persone senza malattia coronarica e cerebrovascolari conclamate.

Lo studio Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) il gruppo con riduzione dei lipidi ha mostrato una riduzione del 29% del C-LDL e una riduzione del 27% dell'ictus fatale o non fatale confrontando atorvastatina 10 mg con placebo. È importante sottolineare che questo studio ha dimostrato che le statine riducono l'ictus anche in presenza di livelli di colesterolo medi o inferiori alla media.

In tutti i gruppi di pazienti e indicazioni, una metanalisi comprendente più di 200 studi ha dimostrato che le statine riducono la concentrazione di colesterolo LDL in media di 1,8 mmol/L riducendo il rischio di eventi di cardiopatia ischemica di circa il 60% e di ictus del 17%. Questa maggiore riduzione degli eventi di cardiopatia ischemica rispetto a quella osservata negli studi individuali è stata giustificata da studi con un follow-up più lungo dei partecipanti e ha dimostrato che i benefici delle statine diventano maggiori dopo alcuni anni di trattamento.

Statine con LDL-C normale o basso

Il fatto che le statine abbiano un effetto nel ridurre gli eventi cardiaci e cerebrovascolari primari anche nelle persone con livelli normali di LDL-C suggerisce che altri percorsi meccanicistici possono trasdurre i loro effetti. L'aterosclerosi è considerata una malattia infiammatoria con marcatori. La proteina C-reattiva è altamente predittiva di futuri eventi cardiovascolari e le statine riducono la CRP. Nello studio PRINCE (Platelet Reactivity in Acute Stroke or Transient Ischemic Attack), la pravastatina ha ridotto i livelli di CRP già a 12 settimane, in modo largamente indipendente dal C-LDL, in pazienti con e senza malattie cardiovascolari. Uno studio con rosuvastatina per prevenire gli eventi vascolari in presenza di PCR elevata ma senza iperlipidemia è stato interrotto prematuramente a causa dei benefici osservati della rosuvastatina con riduzioni del rischio del 44%, 54%, 48% e 20% per tutti gli eventi vascolari, infarto del miocardio, ictus e mortalità, rispettivamente. Questi risultati hanno supportato il concetto di effetti antinfiammatori delle statine in presenza di livelli normali bassi di LDL-C. Pertanto, *le evidenze attuali suggeriscono che le statine hanno almeno due azioni nella prevenzione degli eventi vascolari: un'azione a lungo termine per ridurre i livelli di colesterolo dannoso e un'azione più rapida sulle vie infiammatorie procoagulanti.*

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Statine e aterosclerosi dell'arteria carotidea

L'aumento dello spessore intima-media carotideo (IMT) è associato a livelli di LDL-C ed è un forte predittore di aterosclerosi carotidea e malattia coronarica. L'uso di statine riduce l'IMT carotideo e il tasso di progressione della malattia. Uno studio sulla placca dell'arteria carotidea umana esaminata istologicamente dopo 3 mesi di terapia con pravastatina prima dell'endoarterectomia carotidea (CEA) ha mostrato una riduzione delle dimensioni della placca negli utilizzatori di statine.

Statine perioperatorie per chirurgia maggiore

Sono stati studiati gli effetti antinfiammatori delle statine e il loro impatto sugli eventi cerebrovascolari e cardiovascolari perioperatori dopo interventi di chirurgia maggiore vascolare, carotidea e generale.

Gli studi sull'uso di statine nella chirurgia del CEA o dello stent dell'arteria carotidea (CAS) mostrano un'apparente riduzione degli eventi avversi cardiaci e cerebrovascolari maggiori (MACE), inclusa una riduzione di quasi quattro volte dell'ictus e una riduzione di sette volte della mortalità. In un recente ampio studio sulla CAS, un'analisi per sottogruppi ha mostrato il massimo beneficio dalle statine nei pazienti senza anamnesi di malattia coronarica o cerebrovascolare, con una riduzione rispettivamente del 67% e del 40% della mortalità e dell'ictus, suggerendo che le statine potrebbero essere più efficaci se l'intervento viene intrapreso prima per prevenire lo sviluppo di grandi placche instabili.

Associazioni simili tra uso di statine ed esito sono state riportate in studi osservazionali sulla chirurgia maggiore non cardiaca, con riduzioni della mortalità da tre a cinque volte.

Per la chirurgia intermedia non vascolare e non cardiaca, uno studio prospettico caso-controllo, Vascular Events in Noncardiac Cohort Evaluation (VISION), nei pazienti sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca, ha mostrato che l'uso preoperatorio di statine era associato a una minore mortalità per tutte le cause (rapporto di rischio [RR] = 0,58), mortalità cardiovascolare (RR = 0,42) e danno miocardico (RR = 0,86), con una riduzione non significativa dell'ictus a 30 giorni (RR = 0,83).

Una metanalisi di 12 piccoli studi randomizzati sugli effetti delle statine sugli esiti postoperatori nella chirurgia non cardiaca ha mostrato una sostanziale diminuzione dell'infarto miocardico, un composito di morte/miocardiale infarto /ictus e nuova fibrillazione atriale nei pazienti trattati con statine (odds ratio OR] = 46, 0,62 e 0,40 rispettivamente). Un'altra revisione sistematica di 16 studi simili in chirurgia principalmente cardiovascolare ha anche mostrato che la mortalità era significativamente ridotta (RR = 0,53) con l'uso di statine, con una riduzione non significativa dell'ictus (RR = 0,64). Poiché l'ictus ischemico perioperatorio è un evento non comune, questi studi non erano adeguatamente potenziati per valutare l'effetto delle statine sull'ictus perioperatorio.

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Statine e persone molto anziane

Gli studi sulle statine nei soggetti molto anziani (>75 anni) sono limitati. Un'analisi di RCT in soggetti con CAD ha dimostrato che le statine sono sicure ed efficaci, con una riduzione del 21% di tutti i principali eventi vascolari e di ictus in tutte le fasce di età, inclusi 8 % di partecipanti di età superiore a 75 anni, con RR di 0,84 per ictus. Ulteriore analisi dei dati sulla terapia con statine in pazienti di età >70 anni da JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin; 2008) e lo studio HOPE-3 (Heart Outcomes Prevention Evaluation-3; 2016), hanno mostrato una riduzione del rischio del 26% per infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare. Una metanalisi di studi in prevenzione primaria con statine vs placebo negli anziani ad alto rischio cardiovascolare hanno mostrato una riduzione del rischio del 39% per infarto del miocardio e del 23,8% per ictus.

Sebbene i benefici a lungo termine delle statine in età avanzata possano essere meno significativi, i primi benefici antinfiammatori sono rilevanti. Sebbene l'aspettativa di vita residua sia ridotta, è probabile che i benefici relativi siano maggiori a causa dei rischi assoluti molto più elevati di eventi vascolari in età avanzata, "il paradosso degli anziani". Inoltre, gli effetti relativi del trattamento possono essere ancora ampi in età avanzata. Ad esempio, un recente studio di coorte abbinato al punteggio di propensione su pazienti anziani di età superiore ai 65 anni che assumevano beta-bloccanti cronici e sottoposti a chirurgia elettiva non cardiaca, ha suggerito negli esiti secondari che le statine sono associate a una riduzione della mortalità postoperatoria, in particolare nel gruppo normoteso per pressione sistolica (OR =0.35).

Gli anziani assumono spesso aspirina o altri farmaci antiaggreganti piastrinici che spesso vengono interrotti per l'alto rischio di sanguinamento chirurgico. L'interruzione acuta della terapia con aspirina è associata a un aumento significativo dell'ictus ischemico cerebrale e dell'infarto miocardico acuto a causa di un effetto protrombotico di rimbalzo. Le statine, attraverso le loro azioni antinfiammatorie, possono fornire un meccanismo alternativo di protezione in questo periodo protrombotico perioperatorio dopo la sospensione dell'aspirina.

Statine perioperatorie: interazione con danno tissutale, infiammazione ed eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari

La proteina C-reattiva, un marcatore infiammatorio comunemente studiato, viene rilasciata nel sangue entro poche ore dalla lesione tissutale, compreso l'intervento chirurgico. È presente nelle lesioni aterosclerotiche e l'evidenza suggerisce che provoca instabilità nelle placche ateromatose. La produzione di CRP è principalmente epatica, ma una piccola quantità è prodotta in altre cellule come l'endotelio vascolare.

L'infiammazione e la chirurgia portano al danno tissutale e al rilascio di citochine come IL-6 e IL-1. IL-6 si lega ai recettori degli epatociti e alle cellule nelle lesioni aterosclerotiche, innescando percorsi che portano alla trascrizione e all'espressione delle proteine di fase acuta come CRP, che ha diverse azioni che sono pro-aterogene, tra cui l'inibizione dell'ossido nitrico sintasi e dell'angiogenesi, l'aumento dell'apoptosi cellulare, l'aumento dell'endotelina vasocostrittrice e la tras migrazione di monociti e macrofagi nel sub-endotelio. Questi monociti e macrofagi

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

assorbono LDL-C e formano cellule schiumose e secernono fattore tissutale procoagulante e metalloproteinasi che degradano la matrice extracellulare. La proteina C-reattiva riduce la fibrinolisi attraverso una maggiore espressione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno in vitro. La proteina C-reattiva è anche coinvolta nell'attivazione del complemento, che forma complessi di attacco alla membrana all'interno delle lesioni aterosclerotiche. Questa risposta di fase acuta porta a una grande placca instabile che si rompe attorno al suo sottile cappuccio fibroso, precipitando una cascata di eventi deleteri. Pertanto, *l'attenuazione della risposta di fase acuta da parte delle statine, porta alla stabilizzazione e all'eventuale restringimento della placca. Negli studi clinici, la CRP è un fattore di rischio indipendente per aterosclerosi, aterotrombosi, eventi cardiovascolari e infarto del miocardio.*

Negli ultimi decenni l'incidenza di infarto miocardico acuto è diminuita, il che potrebbe essere in parte attribuito all'aumento dell'uso di statine. L'ora di picco per l'infarto miocardico acuto è la mattina presto, che coincide con i più alti livelli diurni di CRP. La proteina C-reattiva è altamente predittiva di infarto miocardico acuto. Le azioni antinfiammatorie delle statine riducono i livelli di CRP nella sindrome coronarica acuta. Ciò aumenta la possibilità di una correlazione tra la terapia con statine e la riduzione degli infarti miocardici acuti.

La chirurgia produce una risposta di fase acuta e il rilascio di mediatori dell'infiammazione 1-3 ore dopo l'incisione chirurgica. Questi mediatori dell'infiammazione portano alla produzione di PCR, che raggiunge il picco 2-3 giorni dopo l'operazione. Uno studio retrospettivo su 1.046 pazienti sottoposti a intervento di bypass coronarico fuori pompa ha esaminato la relazione tra i livelli perioperatori di PCR e gli eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori a lungo termine (MACCE). L'aumento postoperatorio dei livelli di PCR è stato associato a MACCE e questo è stato attenuato dalla terapia postoperatoria con statine. È importante sottolineare che è stato l'aumento perioperatorio della PCR ad essere associato al MACCE dopo l'intervento chirurgico e non il livello preoperatorio basale. Pertanto, *sebbene la PCR sia un marker di eventi cardiovascolari avversi, i livelli basali non possono essere utilizzati come indicatore del rischio preoperatorio in quanto è l'aumento della CRP che ha un impatto negativo dopo l'intervento chirurgico.*

Gli effetti delle statine sulla diminuzione dei livelli di PCR sono rapidi. Uno studio prospettico, randomizzato controllato con placebo di atorvastatina 40 mg al giorno in pazienti ricoverati con sindrome coronarica acuta ha riportato che i livelli di CRP sono diminuiti rapidamente e significativamente nel gruppo atorvastatina rispetto al gruppo di controllo ($P < 0,0001$) alla dimissione e a 1 mese. Non è stata trovata alcuna correlazione tra i livelli di CRP e i livelli di colesterolo, a sostegno di una *rapida e indipendente azione antinfiammatoria precoce delle statine.*

Gli studi non sono riusciti a dimostrare il beneficio dell'anestesia regionale rispetto all'anestesia generale sul deterioramento cognitivo postoperatorio. Allo stesso modo, gli studi sull'anestesia regionale per la riduzione degli eventi cardiovascolari avversi perioperatori sono stati inconcludenti. Gli studi POISE (PeriOperative Ischemic Evaluation) che studiano l'aspirina perioperatoria e i beta-bloccanti non sono riusciti a dimostrare riduzioni degli eventi avversi. Pertanto, altri fattori non correlati al tipo di anestesia sembrano influenzare gli eventi avversi

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

perioperatori, come la risposta infiammatoria acuta. Sebbene la risposta della fase acuta sia un'importante risposta di sopravvivenza, nella chirurgia elettiva, dove l'emostasi e la chiusura della ferita sono garantite dal chirurgo, lo squilibrio e l'eccesso risultanti dalla risposta di fase acuta protrombotica e proinfiammatoria possono essere responsabili di questi eventi avversi cardiovascolari.

Effetti avversi delle statine

Se viene proposto un caso per l'introduzione di statine nella cura perioperatoria, i loro effetti avversi e l'interazione in chirurgia devono essere prese in considerazione. I primi rapporti sull'uso di statine in cardiocirurgia si sono concentrati sul danno renale acuto associato a cardiocirurgia (CSA-AKI). Una metanalisi di otto RCT comprendenti 3200 pazienti ha mostrato che sebbene le statine non riducano il CSA-AKI, possono peggiorare la funzione renale. Uno studio più recente su pazienti sottoposti a bypass coronarico fuori-pump non ha mostrato alcun aumento del CSA-AKI. Nel contesto non chirurgico, una metanalisi 24 RCT che hanno coinvolto 15.000 pazienti/anno di esposizione alle statine non ha mostrato alcuna alterazione del rischio di AKI o eventi avversi renali gravi con il trattamento. Altri effetti avversi delle statine sono associati al trattamento a lungo termine. L'omeostasi del glucosio, la funzione cognitiva, l'ictus emorragico e l'insufficienza renale ed epatica sono stati oggetto di una recente revisione. Per il diabete mellito di nuova insorgenza, esiste un rischio moderato di circa un nuovo caso ogni 1000 pazienti per anno di esposizione contro il beneficio nella prevenzione di cinque nuovi eventi cardiovascolari.

Il cervello, che contiene il 25% del colesterolo corporeo, può essere influenzato dalle statine. È importante sottolineare che le cellule cerebrali non vengono impoverite di colesterolo intracellulare dalle statine, poiché il feedback intracellulare del rilevamento di un basso livello di colesterolo cellulare porta all'assorbimento e alla correzione del colesterolo dal sangue. Le statine sono concentrate principalmente nel fegato, dove hanno i loro effetti principali. Tuttavia, c'è stata la percezione che l'interferenza delle statine con il colesterolo cerebrale possa causare deterioramento cognitivo. I dati dello studio Framingham Heart hanno mostrato una correlazione tra colesterolo totale più basso e problemi cognitivi. Successivamente, gli studi non sono riusciti a dimostrare un'associazione delle statine con il deterioramento cognitivo e inoltre hanno sostenuto una riduzione del rischio di demenza. Negli anziani, lo studio Prosper non ha mostrato alcun declino cognitivo tra pravastatina e placebo nei 42 mesi di follow-up.

È importante sapere se l'inizio delle statine immediatamente prima dell'intervento chirurgico abbia un impatto sul deterioramento cognitivo postoperatorio. È stato segnalato un deterioramento transitorio dello stato cognitivo con l'inizio delle statine nel contesto non operatorio. Uno studio osservazionale prospettico su 1059 pazienti dopo chirurgia cardiaca con bypass cardiopolmonare ha mostrato tassi di delirio ridotti con l'uso di statine, significativamente per i pazienti di età superiore ai 60 anni. Viceversa, un'ampia analisi di coorte retrospettiva su pazienti di età superiore a 65 anni dopo tutti i tipi di intervento chirurgico, compreso il 7% dei pazienti trattati con statine, ha mostrato che il delirio postoperatorio era più elevato negli utilizzatori di statine. Tuttavia, questo studio retrospettivo includeva utilizzatori di statine a lungo

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

termine con malattia ateromatosa e marcatori infiammatori spesso aumentati noti per essere associati a compromissione cognitiva postoperatoria. Un recente piccolo studio osservazionale prospettico sulla compromissione della memoria postoperatoria precoce dopo intervento chirurgico di bypass coronarico off-pump ha mostrato una riduzione significativa della compromissione della memoria e livelli più bassi di CRP per il gruppo di statine. Non è chiaro se le statine lipofile causano più problemi cognitivi postoperatori o il delirio. Atorvastatina e simvastatina, ma non pravastatina, sono state associate ad un aumentato rischio di delirio postoperatorio.

Le evidenze di un'ampia metanalisi di 25 studi di coorte sulle statine utilizzate in ambito non operatorio hanno mostrato una riduzione del rischio di sviluppare demenza per tutte le cause, morbo di Alzheimer e decadimento cognitivo lieve del 15%, 28% e 26% rispettivamente. Ciò può essere attribuito agli effetti antinfiammatori delle statine. Poiché i marcatori infiammatori sono aumentati nel perioperatorio, questo potrebbe essere un meccanismo attraverso il quale le statine riducono il deterioramento cognitivo postoperatorio.

Per la funzione epatica, ci può essere un lieve aumento dell'alanina transaminasi negli utilizzatori asintomatici di statine. Il danno epatico grave è molto raro.

L'ictus emorragico era debolmente associato all'uso di statine, e i risultati dello studio Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) hanno mostrato un aumento numerico dell'ictus emorragico ma con una significativa riduzione degli ictus ischemici da parte delle statine. Metanalisi successive non hanno riscontrato un aumento significativo dell'ictus emorragico. Poiché la maggior parte degli ictus perioperatori sono ischemici, dovrebbero prevalere i maggiori benefici delle statine sull'ictus ischemico.

I sintomi muscolari associati alle statine si verificano nell'1-2% dei casi. La rabdomiolisi grave è rara a 1,5/100.000 e di solito si verifica tra 9 e 60 giorni dall'inizio del trattamento con statine. Un'ulteriore revisione sull'efficacia e la sicurezza delle statine attesta il loro buon profilo di sicurezza e un rischio estremamente basso di gravi effetti avversi.

Fenomeni di rimbalzo sono stati osservati con l'interruzione brusca delle statine nei consumatori cronici di statine. Il meccanismo implica la riduzione delle frazioni isoprenoidi dall'inibizione a monte delle statine sulla via del mevalonato, portando a una trascrizione di feedback e all'accumulo di molecole Rho non isoprenilate. La brusca cessazione della statina consente il ritorno della sintesi delle frazioni isoprenoidi e quindi il massiccio legame alla membrana e l'attivazione del Rho accumulato, promuovendo la messaggistica necessaria per la risposta della fase acuta. Tuttavia, un ulteriore studio clinico sull'interruzione acuta delle statine con ictus, ha rilevato prove cliniche insufficienti per il rimbalzo, ma l'interruzione delle statine dovrebbe essere evitata. Tuttavia, l'uso di statine per la prevenzione primaria nella chirurgia elettiva non è una situazione analoga e di solito i farmaci per via orale possono essere ripresi poco dopo.

La chirurgia con atorvastatina una volta al giorno è una scelta adatta in quanto ha un'emivita più lunga.

Sono stati sollevati dubbi riguardo alla validità dei dati sull'uso di statine per la riduzione del rischio di ASCVD nelle cure primarie a causa della mancanza di trasparenza dei dati primari e del loro potenziale danno. Una recente panoramica delle revisioni sistematiche sull'uso delle

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

statine nelle cure primarie hanno concluso che vi sono prove contrastanti sull'efficacia delle statine nelle cure primarie. Hanno commentato che è necessario un approccio più individualizzato per considerare le statine a lungo termine nella persona apparentemente sana, compreso un approccio più equilibrato ai rischi e alle aspettative dell'individuo. Tuttavia, la nostra proposta si basa sui primi benefici effetti antinfiammatori delle statine e le preoccupazioni sulla terapia a lungo termine con statine dovrebbero essere affrontate durante il follow-up con il medico di base.

Punteggio di rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica per lo screening prevalutazione di persone apparentemente sane

Esiste una giustificazione per l'uso di un calcolatore del rischio di screening sanitario di assistenza primaria nella clinica di prevalutazione, come base per la valutazione del rischio chirurgico? Esistono linee guida per lo screening sanitario primario del rischio di ASCVD (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], European Society of Cardiology [ESC] e American Heart Association [AHA]).

Tuttavia, poiché la base della nostra proposta è per la riduzione degli eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari perioperatori, si potrebbe considerare più appropriato un calcolatore del rischio cardiovascolare chirurgico. Sebbene i calcolatori del rischio come il Revised Cardiac Risk Index (RCRI) o il calcolatore del National Surgical Quality Improvement Program Myocardial Arrest (NSQIP MICA) sembrerebbero appropriati, il database da cui sono stati effettuati questi calcoli del rischio comprendeva una popolazione ospedaliera con malattie cardiache e l'ictus non è stato incluso. Inoltre, i dati per il calcolo del RCRI sono stati raccolti su una piccola coorte di pazienti di un unico centro. Questi punteggi di rischio non si basano su dati di popolazione in persone apparentemente sane con fattori di rischio per ASCVD, né danno il rischio di ictus. dei modelli RCRI e NSQIP MICA.

Sebbene molti pazienti sottoposti a chirurgia cardiovascolare siano già abituati alle statine per la prevenzione secondaria, molti non lo sono e lo screening ASCVD al momento della prevalutazione incorporerebbe anche questo gruppo. Un punteggio di rischio ASCVD di prevenzione primaria sostenuto da ampi studi sulla popolazione, nelle persone apparentemente sane e che cattura altri fattori di rischio come malattie infiammatorie e condizioni mediche associate a ASCVD accelerato, sembrerebbe più appropriato per lo screening prevalutazione. L'impatto della chirurgia sull'ASCVD sottostante può portare a eventi vascolari avversi imprevisti che potrebbero essere prevenuti dalle azioni antinfiammatorie precoci delle statine. QRISK, SCORE (www.heartscore.org) e Pooled Cohort Studies Equations (PCE) (www.clinicalcalc.com/cardiology/ascvd/pooledcohort.aspx) sono esempi di calcolatori utilizzati per lo screening delle cure primarie in Gran Bretagna, Europa e negli Stati Uniti, rispettivamente. Questi punteggi di rischio calcolano un rischio a 10 anni di eventi avversi cardiovascolari (non fatali e/o fatali). Recentemente il punteggio QRISK-2 è stato aggiornato a QRISK-3, incorporando più fattori nell'algoritmo come il lupus eritematoso sistemico e la malattia renale cronica di stadio.

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Il livello di rischio per gli interventi dipende dalle linee guida nazionali per lo screening primario per ASCVD. Attualmente, un punteggio QRISK >10% è raccomandato dal NICE per l'implementazione di misure preventive di cure primarie. Il calcolatore SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) fornisce un rischio a 10 anni di eventi cardiovascolari fatali e per approssimare gli eventi CV non fatali, è necessario moltiplicare il rischio fatale calcolato per tre per gli uomini e quattro per le donne. Questo perché per le donne l'epidemiologia di ASCVD è diversa, è spesso sottostimata e il rischio aumenta dopo la menopausa, manifestandosi in più eventi cerebrovascolari.

Per il punteggio QRISK, è possibile effettuare un calcolo approssimativo del rischio con l'inserimento di dati incompleti, il che può essere un vantaggio nei sistemi accelerati di prelievazione.

Considerazione di costi e benefici

Nelle persone più giovani, dove la manifestazione clinica di ASCVD è generalmente lunga, i costi relativamente bassi delle statine (atorvastatina 20 mg costa circa £ 5 al mese nel Regno Unito) sembrerebbe un investimento vantaggioso contro i costi a valle della malattia cardiovascolare accertata. Nei soggetti molto anziani, il rischio assoluto di un evento avverso è maggiore, quindi la riduzione del rischio relativo è numericamente più significativa, e i pazienti anziani costituiscono una proporzione maggiore del carico di lavoro chirurgico. Pertanto, i primi effetti benefici delle statine perioperatorie, con il loro buon profilo di sicurezza e basso costo, sembrerebbero utili nella prevenzione dell'ictus devastante con gli inevitabili costi delle cure e l'impatto emotivo sui parenti.

Implementazione della terapia perioperatoria con statine

Le azioni meccanicistiche delle statine sono ben descritte e supportate dall'evidenza clinica di ampi studi che mostrano riduzioni sostanziali degli eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari. Questi sono correlati alla riduzione del colesterolo LDL a lungo termine e alle loro altre azioni antinfiammatorie precoci. L'incidenza di ictus ischemico perioperatorio da chirurgia non cardiaca, vascolare non maggiore e non neurologica è riportata come 0,1-2,0% a seconda dell'età e dei fattori di rischio associati, e per gli eventi cardiaci avversi maggiori perioperatori dello 0,7% (ASA classe di rischio 1 e 2) e superiore nei gruppi ad alto rischio. Il ruolo dell'assistenza perioperatoria è, dopotutto, l'ottimizzazione dei pazienti dall'assistenza primaria a quella secondaria e oltre. Quindi, sebbene l'incidenza di eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari perioperatori sembri basso, l'impatto di un ictus devastante o di un evento cardiaco debilitante sulla gestione a lungo termine dovrebbe essere evitato a tutti i costi.

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)

LE PAGINE UTILI

Rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

La domanda è come implementare la valutazione del rischio ASCVD nelle cure perioperatorie. Le persone apparentemente sane e quelle con ASCVD clinica ma non sotto statine dovrebbero essere sottoposte a screening. Per quanto riguarda gli anziani, i calcolatori ASCVD non stimano il rischio per le persone di età superiore a 84 anni, poiché si tratta di un punteggio di rischio di 10 anni. Pertanto, per i soggetti molto anziani che non assumono statine tradizionali, si può considerare l'uso di statine solo per il periodo perioperatorio e non per la riduzione del rischio a lungo termine.

Gli strumenti di rischio ASCVD sono semplici e veloci da usare, con poca formazione richiesta. Per il punteggio di rischio (>10% con QRISK3, >5% con SCORE, >7,5% con PCE), la raccomandazione sarebbe per una statina a dose moderata come gestione di prima linea; nel Regno Unito, la raccomandazione è atorvastatina 20 mg al giorno.

Le statine potrebbero essere prescritte dalla clinica di prevalutazione, ma poiché i benefici perioperatori derivano dalle loro azioni antinfiammatorie precoci, immediatamente prima dell'intervento sarebbero accettabili. Le statine dovrebbero essere prese in considerazione fino a 30 giorni dopo l'operazione poiché questo è il periodo di maggiore incidenza di eventi trombotici. La statina potrebbe essere prescritta da un medico di base o dal medico di prevalutazione a seconda delle disposizioni locali. Dopo la dimissione dopo l'operazione, il paziente deve essere avvisato di seguire il proprio medico di base e avere l'opportunità di ulteriori indagini come i profili lipidici e la discussione delle modifiche dello stile di vita. Proponiamo l'implementazione di statine perioperatorie, utilizzando uno strumento di screening di assistenza primaria per ASCVD nella persona apparentemente sana, per la prevenzione di eventi vascolari avversi perioperatori, supportati dal loro buon profilo di sicurezza e dal basso costo.

Da: British Journal of Anaesthesia, 124 (5): 525e534 (2020)