- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.9.146 Sat, 27 Apr 2024, 23:41:45

RECENTI PROGRESSI IN MEDICINA
Vol. 96, N. 2, Febbraio 2005
Pag. 114-117

La durata del trattamento antibiotico della polmonite acquisita in comunità

Uno dei più importanti problemi che si presentano nel programmare un efficace trattamento antibiotico della polmonite acquisita in comunità (PAC) è quello della durata del trattamento stesso. Su questo punto le linee guida tracciate da diverse società scientifiche non sono concordanti. Infatti la durata consigliata per un trattamento antibiotico della PAC varia da 72 ore dopo il conseguimento dell'apiressia a 7-10 giorni nel caso di polmonite da *Streptococcus pneumoniae* e a 14-21 giorni per PAC causata da altri patogeni. Recentemente l'American Thoracic Society (ATS), considerando la prolungata emivita, sia sierica che tessutale, dei nuovi farmaci oggi disponibili, ha consigliato di ridurre la durata della terapia antibiotica della PAC a 5-7 giorni (**Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assesssment of severity, antimicrobial therapy and prevention. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1730**).

Nel passare in rassegna gli studi che hanno preso in esame il trattamento antibiotico di breve durata della PAC, File jr (**File jr TM: Clinical efficacy of newer agents in short duration therapy for community acquired pneumonia. Clin Infect Dis 2004; 39 (suppl 3): S159**) ricorda che la riduzione della durata della terapia antibiotica della PAC è stata giustificata dai potenziali vantaggi che tale riduzione offre e cioè: 1) riduzione della complessiva esposizione del paziente all'antibiotico, 2) riduzione della pressione selettiva nei riguardi del patogeno in causa, 3) riduzione dell'impatto con la flora microbica endogena, 4) riduzione del rischio di effetti collaterali che possono essere più frequenti con una terapia prolungata e 5) migliore collaborazione del paziente, specialmente se si adoperano antibiotici che possono essere somministrati per os una sola volta al giorno.

Per ottenere la rapida eradicazione dell'agente in causa e la riduzione della pressione selettiva e quindi impedire lo sviluppo di resistenza all'antibiotico, è necessario che il ciclo di terapia sia fondato sulla conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dell'antibiotico adoperato, che debbono garantire un'adeguata penetrazione nei tessuti e un'adeguata concentrazione nella sede d'infezione per un tempo sufficientemente lungo.

L'autore riporta i risultati di recenti studi che hanno dimostrato come basse dosi di beta-lattamici somministrati per un periodo di tempo superiore a 5 giorni abbiano accentuato da 3 a 6 volte il rischio di portatore naso-faringeo di *S.pneumoniae*; inoltre è stato osservato che un trattamento con amoxicilina per 5 giorni non ha evidenziato differenze significative dal punto di vista clinico con un trattamento più prolungato, ma ha consentito una più rapida eradicazione di *S.pneumoniae* penicillino-resistente dal naso-faringe. L'autore rileva che in questi studi la collaborazione dei pazienti è stata maggiore nei cicli più brevi di terapia e sottolinea che nella polmonite pneumococcica trattata con un antibiotico attivo l'eradicazione del patogeno è stata ottenuta già in tre giorni nell'88% dei casi.

L'autore osserva che se la temperatura è presa come indice del miglioramento clinico di una PAC o di stabilizzazione delle condizioni del paziente, un ciclo di terapia di 5 giorni risulta appropriato nella maggioranza dei casi. L'autore cita le linee guida dell'Infectious Diseases Society of America (IDSA) che consigliano il trattamento fino a 3 giorni dopo il raggiungimento dell'apiressia (**Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF et al. Update of pratice guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompetent adults. Clin Infect Dis 2003; 37: 1405**), sottolineando che vi sono variazioni nella definizione dell'apiressia (da < 37,8°C a < 37,2°C).

Nella scelta dell'antibiotico l'autore segue i criteri riportati nelle linee guida nordamericane, dando la preferenza a chetolidi (telitromicina) e macrolidi (claritromicina e azitromicina). L'autore non si nasconde, tuttavia, la sempre più frequente incidenza di resistenza a questi antibiotici, che può estendersi a più ceppi di *S.pneumoniae* e associarsi a resistenza a penicillina e fluorochinoloni.

L'autore ricorda, infine, che spesso la terapia viene iniziata empiricamente, prima di conoscere l'agente in causa, basandosi sulla gravità della malattia, sul patogeno più probabilmente responsabile nel singolo caso, sullo spettro di attività dell'antibiotico e su quanto è noto sulla potenziale resistenza.

Diagnosi precoce di carcinoma ovarico

Il carcinoma dell'ovaio, che è una delle più frequenti neoplasie maligne femminili, è stato denominato l'"assassino silenzioso", perché nella grande maggioranza dei casi viene diagnosticato già in stadio molto avanzato. Nei molti studi, nei quali si è cercato di individuare i sintomi e i segni iniziali del tumore, è stato osservato che questi non sono di necessità ginecologici; infatti recenti indagini hanno indicato che i sintomi più frequenti di carcinoma ovarico sono addominali (77% dei casi), gastrointestinali (70%), dolorosi (58%), generali (50%), urinari (34%) e pelvici (26%). È stato inoltre rilevato che donne con carcinoma ovarico agli stadi I e II presentano sintomi prima della diagnosi nell'89% dei casi, mentre quelle che si trovano negli stadi più avanzati presentano sintomi premonitori nel 97% dei casi. L'identificazione dei sintomi iniziali può avere grande importanza clinica per attuare un intervento tempestivo e a questo fine sono stati proposti screening basati sulla misura del marcatore CEA 125 e sull'ecografia transvaginale, che peraltro non si sono dimostrati efficaci per ottenere una riduzione della morbilità e della mortalità per questa neoplasia. D'altra parte anche l'attenta valutazione della sintomatologia riferita dalle pazienti presenta notevoli difficoltà per l'aspecifità dei disturbi riferiti e anche per la frequente possibilità che alcuni sintomi o segni vengano alla memoria della paziente quando interrogata dal medico, determinando una confusione nella valutazione diagnostica e prognostica.

Una recente analisi dei sintomi premonitori di carcinoma dell'ovaio ha indicato che meteorismo, inappetenza, dolore addominale, affaticabilità, pollachiuria e stipsi sono più frequenti in donne con il tumore che nei controlli (**Olson SH, Mignone L, Nakraseive C et al: Symptoms of ovarian cancer. Obstet Gynecol 2001; 98: 212**). I risultati di questa analisi sono stati criticati dai

A cura di Giuliano Rossi.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.9.146 Sat, 27 Apr 2024, 23:41:45

medici di base, che per primi vedono queste pazienti e che hanno osservato che le donne che si presentano per visite di routine spesso hanno sintomi che sono ritenuti tipici del carcinoma ovarico, ma che in realtà non hanno il tumore.

Più recentemente Goff et al (**Goff BA, Mandel LS, Melancon CH et al: Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. JAMA 2004; 291: 2705**) hanno rivolto la loro attenzione alla frequenza, all'intensità e alla durata dei sintomi tipicamente associati al carcinoma ovarico in un gruppo di 1709 donne visitate negli ambulatori dei medici di base, confrontando questi elementi con quelli osservati in un gruppo di controllo di 128 pazienti con masse ovariche che sono state esaminate prima dell'intervento chirurgico e prima che venisse accertata la presenza o di un carcinoma ovarico o di una massa benigna. Alle pazienti è stato posto un questionario richiedendo di dichiarare quale dei seguenti sintomi avesse avuto nell'anno precedente: 1) *dolore*: pelvico, addominale, al dorso; 2) *disturbi digestivi*: dispepsia, difficoltà nell'alimentarsi, nausea o vomito, dimagrimento; 3) *disturbi addominali*: meteorismo e borborigmi, aumento di volume dell'addome, massa addominale; 4) *vescicali*: impellenza, pollachiuria; 5) *disturbi colici*: stipsi, diarrea; 6) *mestruazioni*: irregolarità mestruali, emorragie dopo la menopausa; 7) *disturbi nei rapporti sessuali*: dolore e/o emorragia durante il rapporto; 8) *varie*: stanchezza, edemi agli arti inferiori, altri disturbi, nessun disturbo.

È stato osservato che, analogamente a quanto risultato da precedenti studi, le donne con carcinoma ovarico nel 94% dei casi presentano sintomi nell'anno precedente e nel 67% hanno sintomi ricorrenti. I sintomi più frequenti sono: meteorismo e borborigmi, aumento di volume dell'addome, stanchezza, disturbi urinari e dolore pelvico o addominale. Gli autori osservano che molte donne con masse ovariche benigne hanno la stessa sintomatologia di quelle con carcinoma, e sottolineano che le masse benigne danno luogo più frequentemente a significativi disturbi gastrointestinali e addominali.

Gli autori rimarcano che altri aspetti aiutano a distinguere le pazienti con carcinoma ovarico: l'intensità, la frequenza e la durata dei disturbi. È stato infatti rilevato che meteorismo, borborigmi, dolore pelvico e/o addominale, stipsi e aumento di volume dell'addome sono significativamente più intensi in presenza di un carcinoma ovarico. Secondo gli autori una particolare attenzione, a questo riguardo, va data alla diagnosi differenziale con la sindrome da intestino irritabile. Goff el al (*loc cit*) rilevano inoltre che la durata dei disturbi ha grande importanza nella differenziazione con condizioni addominali benigne e osservano che le donne con masse ovariche presentano in genere sintomi che persistono da 3 a 6 mesi, mentre quelle con sindrome da intestino irritabile possono averli da 12 a 24 mesi.

Dall'analisi effettuata gli autori ritengono di poter concludere che il carcinoma dell'ovaio non è una malattia silenziosa e che l'attenta valutazione del questionario da loro proposto è di grande utilità nella diagnosi precoce della neoplasia.

Nel commentare questi risultati, Daly e Ozols (**Daly MB, Ozols RF: Symptoms of ovarian cancer: where to set the bar? JAMA 2004; 291: 2755**), riconoscendo le difficoltà che sorgono nella possibilità di identificare tempestivamente un carcinoma ovarico, sottolineano la grande rilevanza dei rapporti tra medico e paziente al fine di una attenta valutazione dei disturbi che possono indirizzare alla diagnosi precoce.

Iperaldosteronismo e ipertensione arteriosa

È stato osservato che dall'8 al 15% dei pazienti con ipertensione presentano segni di iperaldosteronismo primitivo per lo più lieve e spesso non associato a ipopotassiemia.

Recentemente è stata ipotizzata la presenza di un progressivo rischio di ipertensione nell'ambito dei normali valori di aldosteronemia e che questo rischio può variare in relazione all'apporto di sodio. Per confermare questa ipotesi è stato valutato il rapporto tra livello sierico di aldosterone, misurato nel corso di esami di routine, e rischio di aumento di pressione arteriosa e di sviluppo di ipertensione (**Vasan RS, Evans JC, Larson MG et al: Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N Engl J Med 2004; 351: 33**). Sono stati studiati nel corso di quattro anni 1688 soggetti partecipanti al Framingham Offspring Study (età media 55 anni, 58% donne). Gli autori hanno considerato aumentata una pressione arteriosa i cui valori siano superiori di almeno una categoria di pressione arteriosa secondo la definizione del 7th Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) (vedi questa Rivista, vol. 94, pag. 470, ottobre 2003); inoltre è stata definita ipertensione una pressione sistolica uguale o superiore a 140 mmHg e una pressione diastolica uguale o superiore a 90 mmHg.

Il livello sierico di aldosterone è stato misurato una sola volta al mattino e, contemporaneamente al prelievo di sangue, è stata misurata la concentrazione di sodio nelle urine; è stata inoltre misurata la creatininuria. Dopo quattro anni questi esami sono stati ripetuti.

Nel corso di questo periodo è stato osservato un aumento della pressione di una o più categorie secondo il JNC7 in 568 partecipanti (33,6%), mentre un'ipertensione di nuova insorgenza è stata osservata in 250 soggetti (34,8%).

L'interesse di questi risultati risiede nel fatto che la percentuale di partecipanti con aumento della categoria di pressione arteriosa o con ipertensione è stata più elevata in correlazione del secondo, terzo e quarto quartile del livello sierico di aldosterone, rispetto a quello nel primo (inferiore) quartile.

Per valutare l'influenza dell'apporto di sodio con l'alimentazione, gli autori hanno misurato l'indice di sodio, calcolato in base al numero di millimole di sodio per grammo di creatinina emessi in un singolo campione di urine.

È stato osservato che la relazione tra aldosteronemia, incremento della pressione e comparsa di ipertensione si è mantenuta invariata dopo correzione per il valore dell'indice sodico. Gli autori hanno peraltro rilevato che la suddetta relazione è risultata rafforzata nei soggetti in cui l'indice sodico è stato uguale o al di sopra del valore mediano, mentre non è apparsa significativa nelle persone con indice al di sotto della mediana. Tuttavia gli autori riconoscono che questa correlazione non è risultata statisticamente significativa. Pertanto essi ritengono che l'indice sodico, di per sé, non appare in rapporto con l'aumento della pressione o con l'insorgenza di ipertensione. A questo riguardo Vasan et al (*loc cit*) ritengono che modeste variazioni del livello pressorio non possano essere in relazione al livello dell'escrezione urinaria di sodio, anche se è ampiamente dimostrato il rapporto tra apporto di sodio, livello pressorio e ipertensione. Su questo problema è necessario, secondo gli autori, condurre ulteriori studi su un più ampio numero di persone.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.9.146 Sat, 27 Apr 2024, 23:41:45

La complessità di questo problema è posta in chiara evidenza dalle ricerche, citate dagli autori, sugli indiani Yanomano che consumano bassissime quantità di sale e presentano una marcata iperaldosteronemia, pur con minimo o addirittura assente aumento della pressione.

Gli autori ricordano che i recettori per gli ormoni mineralcorticoidi sono ampiamente distribuiti in tutti i territori vascolari, nel miocardio e nel sistema nervoso centrale e che pertanto il livello sierico di aldosterone può sottostimare il suo effettivo effetto sulla pressione arteriosa. Essi rilevano, inoltre, che l'aumentato rischio di ipertensione è stato osservato nei soggetti inclusi dal secondo quartile in su dei valori aldosteronemici, consentendo di escludere la presenza di una condizione di iperaldosteronismo subclinico nei soggetti studiati. Gli autori non hanno misurato la concentrazione plasmatica della renina e la potassiemia; a questo proposito, pur ammettendo l'utilità della valutazione della renina plasmatica, gli autori ricordano che l'utilità di questo parametro è stata recentemente messa in dubbio; per ciò che riguarda la potassiemia gli autori hanno fatto riferimento a loro precedenti studi che hanno indicato assenza di associazione tra il livello di questo elettrolita e le variazioni a lungo termine della pressione arteriosa (**Wash GR, Larson MG, Vasan RS et al: Serum potassium is not associated with blood pressure tracking in the Framingham Heart Study. Am J Hypertens 2002; 15: 130**).

Gli autori riconoscono alcune limitazioni nella loro indagine: 1) l'escrezione urinaria di sodio è stata misurata in un solo campione di urine e non su campione di urine delle 24 ore; questa scelta è stata determinata dalle necessità contingenti legate alla condizione di un'ampia indagine statistica; altrettanto dicasi del prelievo di sangue per la misura dell'aldosterone, che non è stato eseguito dopo 1 ora di riposo. Gli autori ritengono pertanto necessari ulteriori ampi studi che comportino la misura della potassiemia, la misura della sodiuria delle 24 ore e quella dell'aldosteronemia dopo 1 ora di riposo. Essi ritengono inoltre necessario estendere le indagini a soggetti di varie etnie.

Nel commentare questi risultati Dluhy e Williams (**Dluhy RG, Williams GH: Aldosterone: villain or bystander? N Engl J Med 2004; 351: 8**) ritengono che, sebbene, come riconosciuto dagli autori, l'equilibrio metabolico del sodio sia stato valutato con l'esame di un solo campione di urine anziché dell'escrezione nelle 24 ore e sebbene potassiemia e reninemia non siano state misurate (e conseguentemente non sia stato calcolato il rapporto tra aldosteronemia e attività reninica plasmatica), pur tuttavia, se si assume che tutti i partecipanti allo studio abbiamo avuto un ampio apporto di sodio, l'associazione tra i più alti livelli aldosteronemici e l'aumento della pressione, osservata dagli autori, induce a ritenere che i livelli plasmatici di aldosterone siano stati inappropriati in correlazione con l'apporto sodico. Per conseguenza è possibile che, in alcune persone, il rischio di ipertensione sia in rapporto con la presenza di una condizione di lieve iperaldosteronismo e che l'aldosterone possa essere considerato un fattore responsabile di ipertensione e non un semplice "spettatore".

Valutazione prognostica della broncopneumopatia cronica ostruttiva

La broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) è una condizione clinica caratterizzata da limitazione al flusso aereo che non è completamente reversibile (**Turato G, Zuin R, Saetta M: Attuali conoscenze su patogenesi e anatomia patologia della broncopneumopatia cronica ostruttiva. Rec Prog Med 2002; 93: 249**). Il rischio di obitus nei pazienti con BPCO viene spesso valutato in base al risultato della misura del volume espiratorio massimo in un secondo (VEMS o FEV_1: "forced expiratory volume in 1s"); questo criterio è stato affermato in un recente seminario del National Heart Lung Blood Institute e dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (**Pauwels RA, Buist AS, Calverly PMA et al: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256**). Tuttavia l'esperienza clinica ha indicato che la BPCO è una condizione patologica eterogenea che può assumere vari aspetti clinici e che altri fattori di rischio sono associati alla mortalità per questa malattia, come ipossiemia, ipercapnia, difficoltà di respiro di notevole intensità, riduzione funzionale nelle prove di deambulazione e ridotto indice di massa corporea. Si tratta di una variabile associazione di disturbi sistemici che contribuiscono all'eterogeneità della malattia.

Recentemente è stato proposto un sistema multidimensionale per valutare gli aspetti respiratori, percettivi e sistemici della BPCO, al fine di classificarla più precisamente e di poterne prevedere il decorso e l'esito (**Celli BR, Cote CG, Marin JM et al: The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005**). Gli autori hanno identificato quattro fattori che predicono il rischio di morte: 1) l'indice di massa corporea ("body-mass index") (B), 2) l'entità dell'ostruzione al flusso aereo (O), 3) la dispnea (D) e 4) la capacità di esercizio fisico valutata con la prova della deambulazione per 6 min (E) e hanno denominato l'insieme di questi quattro elementi "BODE index". Sono stati esaminati due gruppi di pazienti, il primo di 207 persone per identificare i quattro fattori prognostici e il secondo di convalida, di 625 persone, stabilendo come punto di riferimento la morte per qualsiasi causa e quella per cause respiratorie. L'indice è stato valutato inizialmente entro sei settimane dall'arruolamento e, successivamente ogni 3-6 mesi per almeno due anni o fino all'obitus. Nel gruppo di convalida si sono verificati 162 decessi (26%) contro 26 (12,5%) in quello di identificazione dei fattori di rischio.

Gli autori ritengono che il "BODE index" da loro proposto sia particolarmente utile perché contiene elementi indicativi del danno funzionale polmonare mediante la misura del VEMS e della dispnea quale percepita dal paziente, valutata secondo il punteggio MMRC (Modified Medical Research Council); inoltre consente di valutare altri due elementi indipendenti e cioè la capacità di esercizio fisico e l'indice di massa corporea che esprimono le conseguenze della malattia. Gli autori riconoscono che il VEMS è essenziale per la diagnosi e la valutazione della gravità della BPCO e inoltre è un valido indice di progressione della malattia e della prognosi. Gli autori ritengono tuttavia che il VEMS non rifletta adeguatamente tutte le manifestazioni sistemiche della BPCO; come esempio essi citano la dispnea, la cui intensità non è in stretto rapporto con il VEMS; d'altra parte le modificazioni del VEMS non riflettono il declino dello stato di salute complessivo del paziente. Questi concetti sarebbero confermati, secondo gli autori, da alcuni studi clinici in prospettiva che hanno dimostrato che l'intensità della dispnea e lo stato generale del paziente sono indici prognostici più validi.

Nel commentare questi risultati Rennard (**Rennard SI: Looking at the patient. Approaching the problem of COPD. N Engl J Med 2004; 350: 965**) osserva che indubbiamente la valutazione del flusso aereo è fondamentale nella diagnosi di COPD e, secondo molti autori, è

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.118.9.146 Sat, 27 Apr 2024, 23:41:45

spesso utile nella decisione terapeutica, ma sono essenziali anche altre misure, in particolare quelle non correlate alla funzione delle vie aeree. L'autore ricorda, a questo proposito, la distinzione clinica tra due fenotipi di pazienti con BPCO: 1) i cosiddetti "blue bloaters" (soffiatori blu) che presentano ipossiemia e possibilmente ipercapnia e che possono andare incontro a ipertensione polmonare e insufficienza del cuore destro e 2) i cosiddetti "pink puffers" (soffiatori rosei), caratterizzati da cachessia e con gasimetria a volte normale e spesso dispnea anche a riposo. In entrambi i tipi sono presenti tosse ed espettorato, mentre l'enfisema spesso è più grave nei pink puffers che nei blue bloaters. Secondo Rennard (*loc cit*) questi due fenotipi rappresentano differenti manifestazioni sistemiche di un'unica malattia complessa ed eterogenea.

Statine nella terapia dell'artrite reumatoide

L'artrite reumatoide (AR) si associa spesso con accelerato rischio cardiovascolare e conseguentemente con aumento della morbilità e della mortalità. È stato ipotizzato che questo accresciuto rischio sia in parte dovuto a un processo infiammatorio mediato da citochine, a dislipidemia, a disfunzione endoteliale e a insulinoresistenza (**Sattar N, Mc Carey DW, Capell H et al: Explaining how "high grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation 2003; 108: 2975**). Muovendo dai risultati di recenti ricerche sperimentali che hanno dimostrato che le statine sopprimono *in vivo* l'infiammazione articolare nel topo con artrite provocata da collageno e dall'osservazione che le statine riducono il rilascio delle citochine da parte delle cellule mononucleate sinoviali e dei fibroblasti sinoviali, sono stati condotti studi clinici al fine di dimostrare che le statine esplicano, sia *in vitro* che *in vivo*, un'attività capace di modificare l'infiammazione sinoviale dell'AR e di ridurre il rischio cardiovascolare (**Mc Carey DW, Mc Innes IB, Madlok R et al:Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo controlled trial. Lancet 2004; 363: 2012**).

Sono stati studiati 119 pazienti con AR trattati con 40 mg pro die di atorvastatina o placebo in aggiunta alla terapia con farmaci antireumatici che modificano il processo infiammatorio (DMARD: "disease-modifying anti-rheumatic drugs"); i pazienti sono stati controllati per oltre 6 mesi valutando le variabili dell'attività reumatica e i fattori di rischio vascolare. Per controllare l'attività della malattia gli autori si sono avvalsi del punteggio DAS28 le cui componenti sono: la velocità di eritrosedimentazione, il giudizio del paziente sulle sue condizioni generali (con valutazione del dolore con punteggio da 1 a 100 e della dolorabilità e delle tumefazioni articolari con punteggio da 0 a 28). Come punto di riferimento primario è stata considerata la variazione del punteggio DAS28; per calcolare la risposta secondo questo punteggio sono stati seguiti i criteri proposti dall'European League Against Rheumatism (EULAR). Sono state anche valutate altre variabili, come rigidità articolare mattutina, variazioni del livello di proteina C reattiva (CRP), della viscosità plasmatica, della lipidemia, del livello sierico delle lipoproteine, del fibrinogeno, del fattore di non Willebrand e inoltre modificazioni dell'attivazione endoteliale e livello delle molecole solubili di adesione intercellulare I.

Gli autori hanno osservato con l'atorvastatina una marcata soppressione delle variabili della fase acuta e una significativa riduzione del punteggio relativo alle tumefazioni articolari. Nonostante che l'entità di queste modificazioni sia stata modesta, la significativa riduzione ottenuta nel punteggio DAS28 dimostrerebbe, secondo gli autori, che le statine esplicano un effetto sui meccanismi patogenetici dell'AR e pertanto offrono l'opportunità di modificare il processo infiammatorio. Gli autori sottolineano peraltro di non avere osservato variazioni nelle misure dell'attività della malattia riguardanti in particolare la valutazione dello stato di salute generale.

Nel commentare questi risultati Klareskog e Hamsten (**Klareskog L, Hamsten A: Statins in rheumatoid arthritis: two birds with one stone? Lancet 2004; 363:2011**) osservano che il beneficio clinico ottenuto con atorvastatina è stato marginale, se confrontato con quello ottenibile con i DMARD e con i nuovi farmaci che bloccano il fattore di necrosi tumorale. Inoltre non è ancora del tutto chiarito l'effetto delle statine sul sistema immunitario e su quello infiammatorio; infatti è noto che questi composti non soltanto sottoregolano la produzione di citochine proinfiammatorie, ma operano anche come immunomodulatori, probabilmente attivando alcune componenti del sistema immunitario e sopprimendone altre; perciò le statine potrebbero esplicare effetti vantaggiosi oppure dannosi. Klareskog e Hamsten (*loc cit*) rilevano inoltre che, al momento attuale, non si dispone di dati sull'effetto a lungo termine delle statine in pazienti con processi infiammatori come l'AR, nei quali i farmaci immunomodulatori potrebbero interferire con le statine in maniera finora sconosciuta. Nonostante questi dubbi gli autori ritengono che siano necessari ulteriori ampi e prolungati studi sull'uso delle statine nell'AR al fine di attenuare il rischio vascolare che questa malattia comporta.

Hugh Owen Thomas

Lucidità e sicurezza sono doti essenziali per l'apprendista chirurgo, almeno fino a quando imparerà che la lucidità non è mai abbastanza e che la sicurezza, semplicemente, non esiste.

D. Le Vay: Vita di Hugh Owen Thomas