



# "COSI' E' SE VI PARE"

NUMERO 14

NOVEMBRE 2009

## TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE: STATINE

### Il miglior rapporto costo/beneficio delle statine è in prevenzione secondaria o nei soggetti ad alto rischio

L'ipercolesterolemia, pur rappresentando uno dei principali fattori di rischio della malattia cardiovascolare, va considerata in un quadro d'insieme in cui rientrano altri fattori, sia modificabili (fumo di sigaretta, pressione arteriosa, diabete mellito) che non modificabili (età sesso, familiarità, fattori genetici e ambientali).

La riduzione del rischio, quando applicata ai soggetti che partono con un rischio più elevato (cioè nei soggetti già affetti da malattie cardiovascolari aterosclerotiche, nei diabetici, nei soggetti con più fattori di rischio o con dislipidemie familiari, nei soggetti più anziani), produce in essi una diminuzione maggiore del numero assoluto di eventi rispetto ai soggetti che

in partenza hanno un rischio assoluto globale più basso (cioè soggetti senza malattie cardiovascolari, diabete, con pochi fattori di rischio o più giovani).



Per quanto riguarda la colesterolemia, la riduzione del rischio cardiovascolare relativo ottenuta con le statine corrisponde alla formula: - 39 mg/dl LDL-colesterolo » - 20% riduzione del rischio relativo CV, indipendentemente dai valori di partenza di colesterolo, età, sesso, prevenzione primaria o secondaria e indipendentemente dal tipo di statina usata (effetto

di classe). In termini assoluti però, per ogni 39 mg/dl di riduzione del colesterolo LDL, la mortalità cardiovascolare viene ridotta dell'1,4% in prevenzione secondaria e solo dello 0,4% in prevenzione primaria.

Di conseguenza, in prevenzione secondaria il numero di soggetti da trattare con statine (NNT o "number needed to treat" = 1/riduzione del rischio assoluto) utile ad evitare un evento cardiovascolare è minore che in prevenzione primaria: da ciò deriva **il migliore rapporto costo-beneficio delle statine quando usate in prevenzione secondaria o nei soggetti ad alto rischio anziché in prevenzione primaria e nei soggetti a basso rischio.**

All'interno:

pag.2  
Linee guida europee

pag.3  
Terapia con statine: cardini fondamentali

pag.4  
Esiste una statina dal migliore rapporto costo/efficacia/sicurezza?

pag.7  
Ezetimibe più simvastatina: produce reali vantaggi?

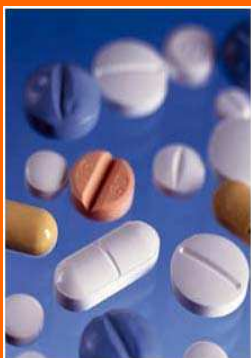
pag.8  
In sintesi quali evidenze?

pag.9  
Omega-3

pag.10  
Fibrati

Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di Area Vasta Giuliano-Isontina: Chairman-Prof. Fulvio Camerini, dr. Dorian Battigelli, dr. Alessandra Benettoni, dr. Pietro Broussard, prof. Renzo Carretta, prof. Luigi Cattin, dr. Andrea Collareta, dr. Giampaolo Canciani, dr. Alessandro Cosenzi, dr. Andrea Di Lenarda, dr. Alberto Giammarini Barsanti, dr. Luisa Giove, Prof. Tullio Giraldi, dr. Luca Lattuada, dr. Stefano Palcic, dr. Rossella Pappazzo, dr. Aba Pettinelli, dr. Mario Reali, dr. Paolo Schincariol, prof. Gianfranco Sinagra, dr. Stefano Visintin.

# Linee guida europee



Per i soggetti con rischio di eventi cardiovascolari del 20% o più a 10 anni il trattamento con le statine è favorevole dal punto di vista del rapporto costo/efficacia.

L'utilizzo di statine dovrebbe essere associato sempre a cambiamenti dello stile di vita (dieta, esercizio fisico) e a misure di riduzione degli altri fattori modificabili di rischio di eventi cardiovascolari (abolizione del fumo, controllo della pressione arteriosa e del diabete mellito).

<p><b>Malattia cardiovascolare</b> <b>Diabete mellito</b> <b>Criteri per dislipidemia familiare</b></p>	<p>Consigli dietetici ed esercizio fisico + correzione degli altri fattori di rischio  <b>Ridurre il colesterolo totale &lt;175 mg/dl</b>  <b>Ridurre il colesterolo LDL &lt;100 mg/dl</b>  <b>Statine nella maggior parte dei soggetti</b></p>	
<p><b>Soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare globale alto</b>                  [Rischio di eventi cardiovascolari <math>\geq</math> 20% secondo le carte di rischio del <b>Progetto Cuore</b> dell'Istituto Superiore di Sanità ( o rischio di morte per eventi cardiovascolari totali <math>\geq</math> 5% secondo le carte di rischio della <b>SCORE</b> della Società Europea di Cardiologia)]</p>	<p>Consigli per lo stile di vita per 3 mesi, poi rivalutazione del rischio e dell'assetto lipidico a digiuno:</p>	
	<p>- <i>rischio rimasto alto</i></p>	<p><b>Stessi interventi e obiettivi che nei soggetti con malattia cardiovascolare nota, diabete mellito o dislipidemia familiare</b></p>
<p><b>Soggetti in prevenzione primaria con rischio cardiovascolare medio o basso</b> [Rischio di eventi cardiovascolari <math>\leq</math> 20% secondo le carte di rischio del <b>Progetto Cuore</b> dell'Istituto Superiore di Sanità ( o rischio di morte per eventi cardiovascolari totali <math>\leq</math> 5% secondo le carte di rischio della <b>SCORE</b> della Società Europea di Cardiologia)]</p>	<p>- <i>rischio divenuto medio/basso</i></p>	<p><b>Stessi interventi e obiettivi che nei soggetti con rischio medio o basso</b>  <b>Controllo e rivalutazione annuale del rischio</b></p>
	<p><b>Non sono necessarie terapie farmacologiche</b></p> <p>Consigli per lo stile di vita al fine di:</p> <p><b>ridurre il colesterolo totale &lt;190 mg/dl</b>  <b>ridurre il colesterolo LDL &lt;115 mg/dl</b>  <b>smettere il fumo</b>  <b>fare esercizio fisico regolare</b></p> <p><b>Controllo e rivalutazione del rischio totale ogni 5 anni</b></p>	

L'ultima revisione della nota 13 è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte di rischio prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del Progetto Cuore: in esse si fa riferimento al rischio cardiovascolare globale stimato a 10 anni, sia per gli uomini sia per le donne per eventi fatali e non fatali riferi-

bili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione).

In tali carte l'identificazione del 20% di rischio corrisponde al 5% del rischio secondo la carta SCORE.

Il medico può calcolare il rischio di eventi cardiovascolari nel sito del progetto CUORE ISS (carte di rischio cardiovascolare: <http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp> e punteggio di rischio cardiovascolare: [http://www.cuore.iss.it/cuore\\_exe/cuore\\_exe.asp](http://www.cuore.iss.it/cuore_exe/cuore_exe.asp)) e nel sito delle carte di rischio Europee SCORE (<http://www.escardio.org/Policy/prevention/initiatives/Documents/SCORE-Low.pdf>)

# Terapia con statine: cardini fondamentali

I 7 cardini fondamentali della terapia con statine sono:

1. **Sostenibilità: uso nelle statine riservato ai soggetti a rischio cardiovascolare assoluto** (prevenzione secondaria; prevenzione primaria nei soggetti con rischio > 5% secondo le carte SCORE o > 20% secondo il punteggio CUORE).
2. **Determinazione della riduzione di LDL-C da ottenere** in modo da raggiungere gli obiettivi lipidici fissati dalle linee-guida; in base ai valori medi di LDL-C dei soggetti ad alto rischio è quasi sempre necessario ridurre il cole-

sterolo LDL di almeno 60-70 mg/dl, spesso di 70-90 mg/dl; nei soggetti ipercolesterolemici ad alto rischio è necessario ridurre il colesterolo LDL di oltre 90 mg/dl.

3. **Scelta della statina in base a efficacia ed efficienza**
4. **Verifica del raggiungimento dei risultati**
5. **Continuazione a vita del trattamento:** la terapia va proseguita a tempo indeterminato, senza interruzioni/riduzioni che non siano motivate da effetti indesiderati, gravidanza o gravi malattie intercorrenti.
6. **Controllo della persistenza del trattamento e del mantenimento dell'obiettivo lipidico**

7. **Associazione della terapia con la dieta e la riduzione degli altri fattori di rischio modificabili: la corretta alimentazione rappresenta, assieme all'aumento dell'attività fisica, alla sospensione del fumo, e al controllo della pressione arteriosa, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare, soprattutto in prevenzione primaria.** Solo dopo tre mesi di dieta adeguatamente proposta al paziente ed eseguita in modo corretto e dopo aver escluso le dislipidemie familiari o secondarie ad altre patologie si può valutare il rischio cardiovascolare globale assoluto e se superiore al 20% a 10 anni iniziare una terapia ipolipemizzante.

L'appropriatezza di comportamento dei medici prescrittori va valutata sulla base della conoscenza di questi 7 parametri, nell'ambito di un processo di clinical governance che includa una sintesi tra l'eccellenza della cura, la verificabilità e la pesatura dell'attività professionale e la coerenza con il finanziamento del SSN.

**Il processo è a maggior ragione inderogabile proprio considerando che la popolazione a rischio risulta oggi non trattata in modo rilevante, quella trattata in alcuni casi lo è in modo insufficiente o incostante, raramente raggiungendo/mantenendo gli obiettivi lipidici e viceversa sono trattati non pochi soggetti a basso rischio, con cattivo rapporto costo-beneficio e spreco di risorse.**

Esiste un effetto di classe per tutte le statine, le quali, a dosaggi equivalenti, riducono la colesterolemia totale, la frazione LDL, l'apolipoproteina B e i trigliceridi e, in misura non rilevante, aumentano la frazione HDL. Se le statine vengono assunte a dosi approssimativamente equivalenti, producono una riduzione percentuale del colesterolo LDL assai simile, fino ad un effetto massimo di plateau diverso per ogni statina.

In generale, anche raddoppiando la dose delle statine, la riduzione del colesterolo LDL non è proporzionale, diminuendo questo solo del 4-7%. Ciò significa che la diminuzione dei valori assoluti di colesterolo LDL diventa via via minore raddoppiando le dosi di statine e di conseguenza diventa minore la riduzione ulteriore del rischio relativo e peggiore il rapporto costo/beneficio della terapia.

Le statine però presentano tra loro una differente efficacia dose-correlata nel diminuire il colesterolo LDL e differiscono nella farmacocinetica. Esse **differiscono anche per quantità e qualità di studi clinici sulla mortalità e morbilità nei quali sono state sperimentate in prevenzione primaria e secondaria e per l'ampiezza e la durata dei soggetti già trattati, nonché per il rapporto costo/beneficio.**

Non sono ancora disponibili dati per concludere che la differente potenza delle statine di aumentare il colesterolo HDL o nel ridurre i trigliceridi abbia qualche effetto sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari.

Una meta-analisi di studi clinici randomizzati e controllati conferma che fra le statine più prescritte che possiedono dati su end-point importanti tre (pravastatina, simvastatina e atorvastatina), risultano equivalenti nel ridurre la mortalità e la morbilità cardiovascolari oltre che la mortalità totale.

L'intervento farmacologico con statine deve comunque aggiungersi e non sostituirsi all'impegno prioritario di modificare lo stile di vita, che ha un grande effetto potenziale sul rischio CCV

## ESISTE UNA STATINA DAL MIGLIORE RAPPORTO COSTO/EFFICACIA/SIGUREZZA?

Caratteristiche	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
DDD (Defined Daily Dose) mg	20 mg	60 mg	45 mg	30 mg	10 mg	30 mg
Dose iniziale/die	10 mg	20-40 mg	20 mg	40 mg	10 mg	20-40 mg
Dose iniziali negli anziani	10 mg	20-40 mg	Non stabilita	40 mg	5 mg	20 mg
Tempo di assunzione	Qualsiasi momento	Prima di coricarsi	Cena	Qualsiasi momento	Qualsiasi momento	Sera
Dose massima/die	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	40 mg	80 mg
Riduzione colesterolo LDL % (min-max)	<b>39-60%</b>	25-36%	24-40%	34-37%	<b>52-63%</b>	<b>38-47%</b>
Aumento HDL-C (min-max) (%)	<b>5-13%</b>	3-11%	2-10%	2-12%	<b>8-14%</b>	<b>8-16%</b>
Riduzione dei trigliceridi (%)	25-45%	16-27%	16-34%	16-25%	33-46%	19-36%
Metabolismo	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare	Epatobiliare
Escrezione renale della dose assorbita	<b>&lt; 2%</b>	< 6%	10%	20%	<b>28%</b>	13%
Dose in insuff. renale	Invariata	Invariata	20 mg	10 mg	5 mg	5 mg
Dose con ciclosporina	Ridotta?	Invariata	10 mg	10 mg	5 mg	5 mg
Effetto sulla digossinemia	Aumento 20%	Piccolo aumento	Nessun effetto	Nessun effetto	Nessun effetto	Piccolo aumento
Tipo di metabolismo epatico	P-450 3A4	P-450 2C9	P-450 3A4	<b>Non P-450 sulfurazione ossidazione isomerizzazione</b>	P450 2C9	P-450 3A4

La tabella indica le caratteristiche fondamentali delle statine in commercio

Il beneficio delle statine nella riduzione del rischio cardiovascolare è fondamentalmente un effetto di classe, ed è mediato dalla riduzione del colesterolo LDL, come sono di classe gli effetti collaterali.

**Non appare giustificabile sostenere un costo elevato per trattamenti terapeutici condotti con statine di costo superiore alla simvastatina solo per alcuni risultati evidenti, ottenibili in situazioni cliniche particolari con altre statine dotate di "effetti pleiotropici" di dubbio impatto clinico.**

L'uso di statine più costose può essere giustificato in situazioni particolari (intolleranza del singolo paziente ad altre statine, insufficienza renale cronica per l'atorvastatina, uso di ciclosporina per atorvastatina, fluvastatina e pravastatina, ecc.).



Per raggiungere l'obiettivo di ridurre il colesterolo LDL di almeno 70 mg/dl allo scopo di raggiungere gli obiettivi lipidici proposti dalle linee-guida è possibile utilizzare quattro statine (atorva, lova, rosuva, simva) e l'associazione simvastatina-ezetimibe. In tale caso **il farmaco con il migliore profilo costo/efficacia/sicurezza è sicuramente la simvastatina**, la quale presenta anche il vantaggio di essere supportata da ampi studi controllati sulla mortalità generale e cardiovascolare e sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, nonché dalla sicurezza di un periodo ventennale di vasto impiego nella pratica clinica; la simvastatina è una delle meglio studiate, con solide prove di riduzione CCV in soggetti a rischio.

Law MR et al, BMJ 2003; 326:1423-1427

STATINA	Effetti	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	49-67 mg/dl € 182	62-76 mg/dl € 362	73-87 mg/dl € 569	81-100 mg/dl € 569	89-114 mg/dl € 569
Fluvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	35-43 mg/dl € 150	46-54 mg/dl € 301	54-68 mg/dl € 371
Lovastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	27-52 mg/dl € 104	47-61 mg/dl € 208	62-74 mg/dl € 208	71-94 mg/dl € 416
Pravastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	32-41 mg/dl € 43	42-47 mg/dl € 86	50-56 mg/dl € 211	Dosaggio non approvato
Rosuvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	67-75 mg/dl € 326	76-84 mg/dl € 375	84-94 mg/dl € 562	93-104 mg/dl € 562	Dosaggio non approvato
Simvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	36-47 mg/dl € 33	47-54 mg/dl € 58	56-63 mg/dl € 120	64-73 mg/dl € 192	70-84 mg/dl € 384

Se è necessaria una riduzione del colesterolo LDL pari a 70-90 mg/dl, l'obiettivo viene raggiunto impiegando l'atorvastatina alla dose di 20-40 mg/die (costo annuo 569 €, ad entrambi i dosaggi), la lovastatina alla dose massima di 80 mg/die (costo annuo 416 €), la rosuvastatina alla dose di 10-20 mg/die (costo annuo 375-562 €), la simvastatina alla dose massima di 80 mg/die (costo annuo 384 €), o l'associazione simvastatina (10 o 20 mg) con ezetimibe (10 mg) (costo annuo: 777-915 €). I farmaci con buone prove d'efficacia su end-point clinici sono **l'atorvastatina** e soprattutto la **simvastatina**, ma quello con il migliore profilo costo-efficacia risulta oggi la **rosuvastatina**, per la quale esiste ora uno studio controllato randomizzato (JUPITER) di ampie dimensioni che ne dimostra l'efficacia sulla mortalità cardiovascolare e generale e sulla morbilità cardiovascolare, nonché numerosi studi che dimostrano la sicurezza.

Law MR et al, BMJ 2003; 326:1423-1427

STATINA	Effetti	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	49-67 mg/dl € 182	62-76 mg/dl € 362	73-87 mg/dl € 569	81-100 mg/dl € 569	89-114 mg/dl € 569
Fluvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	35-43 mg/dl € 150	46-54 mg/dl € 301	54-68 mg/dl € 371
Lovastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	27-52 mg/dl € 104	47-61 mg/dl € 208	62-74 mg/dl € 208	71-94 mg/dl € 416
Pravastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	32-41 mg/dl € 43	42-47 mg/dl € 86	50-56 mg/dl € 211	Dosaggio non approvato
Rosuvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	67-75 mg/dl € 326	76-84 mg/dl € 375	84-94 mg/dl € 562	93-104 mg/dl € 562	Dosaggio non approvato
Simvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	36-47 mg/dl € 33	47-54 mg/dl € 58	56-63 mg/dl € 120	64-73 mg/dl € 192	70-84 mg/dl € 384



*Le statine che hanno il migliore rapporto costo/efficacia/sicurezza : simvastatina in primis, poi atorvastatina e rosuvastatina*

• Se si deve infine abbassare il colesterolo LDL di più di 90 mg/dl (per es. soggetto con ipercolesterolemia familiare, malattia cardiovascolare aterosclerotica e/o diabete di tipo 2 con colesterolo LDL di 190 mg/dl o più), si deve impiegare l'atorvastatina a dosi di 40-80 mg (costo annuo 569 €) oppure la rosuvastatina a dosi di 20-40 mg (costo annuo 562 € con entrambi i dosaggi), oppure l'associazione simvastatina + ezetimibe (dosi 20 o 40 + 10 mg: costo annuo 915-1057 €). Quest'ultimo farmaco - inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo di origine alimentare e biliare - è in grado di ridurre il colesterolo LDL di un ulteriore 14-18% circa rispetto a quanto già prodotto dalla statina. L'unico farmaco con prove d'efficacia su end-points clinici e dimostrazione di sicurezza a questi dosaggi elevati è **l'atorvastatina**.

Law MR et al, BMJ 2003; 326:1423-1427

STATINA	Effetti	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	49-67 mg/dl € 182	62-76 mg/dl € 362	73-87 mg/dl € 569	81-100 mg/dl € 569	89-114 mg/dl € 569
Fluvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	Dosaggio non disponibile	35-43 mg/dl € 150	46-54 mg/dl € 301	54-68 mg/dl € 371
Lovastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	27-52 mg/dl € 104	47-61 mg/dl € 208	62-74 mg/dl € 208	71-94 mg/dl € 416
Pravastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	Dosaggio non disponibile	32-41 mg/dl € 43	42-47 mg/dl € 86	50-56 mg/dl € 211	Dosaggio non approvato
Rosuvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	67-75 mg/dl € 326	76-84 mg/dl € 375	84-94 mg/dl € 562	93-104 mg/dl € 562	Dosaggio non approvato
Simvastatina	↓LDL-C mg/dl Costo/anno	36-47 mg/dl € 33	47-54 mg/dl € 58	56-63 mg/dl € 120	64-73 mg/dl € 192	70-84 mg/dl € 384

La simvastatina è diventata in Europa la molecola di prima scelta nel trattamento delle dislipidemie (43% delle prescrizioni totali)

Riduzione del Colesterolo LDL Da ottenere	Statine efficaci	Costo annuo per paziente (Euro)	Differenza di costo annuo (min-max)
60-70 mg/dl	Simvastatina (40 mg/die) Rosuvastatina (5 mg/die) Atorvastatina (10 mg/die) Lovastatina (40 mg/die)	192 326 362 371	179
70-90 mg/dl	Rosuvastatina* (10 mg/die) Simvastatina (80 mg/die) Lovastatina (80 mg/die) Rosuvastatina (20 mg/die) Atorvastatina (20-40 mg/die)	375 384 416 562 569	194
90-110 mg/dl	Rosuvastatina (20-40 mg/die) Atorvastatina (40-80 mg/die) Simvastatina + ezetimibe (20-40 mg + 10 mg/die)	562 569 915 - 1054	498

# Ezetimibe più simvastatina: produce reali vantaggi?

L'associazione ezetimibe-simvastatina ha dimostrato di indurre sull'end point "surrogato" della riduzione del colesterolo una riduzione lievemente maggiore nei confronti della rosuvastatina alla dose di 5-10-20 mg/die: ciò non si verifica nel caso della rosuvastatina 40 mg/die vs simvastatina 40 mg + ezetimibe 10 mg (la dose massima disponibile in Italia) e inoltre induce costi decisamente superiori. Entrambi i prodotti hanno però il limite dell'assenza di studi clinici controllati (comparativi e vs placebo) a queste dosi sul vero obiettivo del trattamento farmacologico e cioè la riduzione della mortalità generale e della riduzione degli eventi cardiovascolari (anche se per la rosuvastatina a 20 mg/die in prevenzione primaria il dato c'è) nonché del breve periodo d'uso nella pratica clinica. **Secondo i risultati dello studio 'ENHANCE' simvastatina più ezetimibe non sarebbe più efficace rispetto alla sola simvastatina nel ridurre l'aterosclerosi coronarica in pazienti ipercolesterolemici. A causa del notevole costo aggiuntivo e della mancanza di studi clinici, è giustificato prescrivere l'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina nei soggetti ad alto rischio che non raggiungono l'obiettivo lipidico poiché non tollerano dosi elevate di altre statine.**

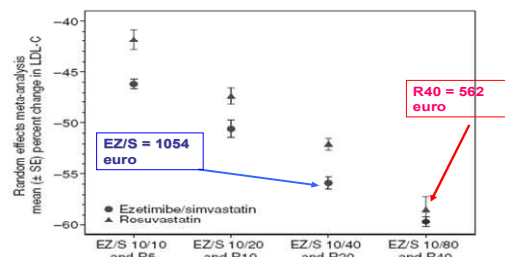


Figure 1. Random effects meta-analytic estimates of mean (± SE) percentage changes from baseline in LDL-C for ezetimibe/simvastatin and rosuvastatin

## Non vi sono significative differenze nella sicurezza fra le varie statine

Tutte le statine – senza significative differenze tra una statina e l'altra, lipofilica o idrofilica, con l'eccezione della cerivastatina, ritirata dal commercio nel 2001 - possono produrre danno muscolare, in una vasta gamma di quadri che va dai crampi muscolari, all'astenia, fino alla miopatia con aumento della creatin-chinasi e alla rhabdmiolisi con mioglobinuria e severa insufficienza renale. L'incidenza riportata di mialgie senza elevazione degli enzimi nell'arco di 5 anni di terapia con statine è del 3-9%, quella di miopatia con elevazione degli enzimi è di 0,11% e la rhabdmiolisi si è verificata nello 0,05% dei pazienti.

Il fattore predisponente principale la miopatia è la terapia associata a farmaci e sostanze che interferiscono con il metabolismo delle statine inibendo il citocromo P450 3A4 e P450 2C9 e i sistemi di trasporto transmembrana: fibrati (soprattutto il gemfibrozil, non il fenofibrato), ciclosporina, inibitori della proteasi virale dell'HIV, macrolidi e antimicotici di tipo azoico, warfarina, diossina, amiodarone, verapamil e diltiazem, succo di pompelmo. Tuttavia l'incidenza di miopatia nell'associazione tra statina e fibrato è intorno allo 0,12%.

Dovendo impiegare una statina con farmaci che ne riducono il metabolismo, o in persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con altre statine (es. simvastatina) o in pazienti che necessitano di farmaci che interagiscono con altre statine, una valida alternativa è impiegare la *prava statina*, che non interagisce con il citocromo P450.

La tossicità epatica da statine, evidenziata da aumento della bilirubina diretta e indiretta e da aumento degli enzimi epatici, si verifica entro 3 mesi dall'inizio della terapia in < 1% dei soggetti trattati con dosi iniziali o intermedie di qualsiasi statina, ed è dose-dipendente: alla dose di 80 mg/die di qualsiasi statina l'incidenza è del 2-3%.

Le alterazioni delle transaminasi e della bilirubinemia regrediscono con la sospensione della statina. Non ci sono differenze significative tra le varie statine. L'incidenza di insufficienza epatica è molto rara, valutabile in 1 caso per ogni milione di soggetti trattati. Le statine non vanno prescritte a pazienti con epatite acuta (virale o alcolica) fino a guarigione, ma possono essere prescritte nei pazienti con malattia cronica di fegato o con fegato grasso non alcolico (soprattutto nel quadro di una sindrome metabolica a basse dosi e monitorando la funzionalità epatica, purché le transaminasi non siano aumentate già > 3 volte prima del trattamento. Vanno sospese se le transaminasi aumentano 2 volte o più rispetto ai limiti superiori della norma.

## In sintesi quali evidenze?

### INSERITE IN PRONTUARIO TERAPEUTICO DI AREA VASTA

Simvastatina: è il farmaco di scelta per molti pazienti.

**Simvastatina**: è il farmaco di scelta per molti pazienti. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati (RCT) di grandi dimensioni e di lunga durata. E' disponibile come equivalente dall'aprile 2007 e **possiede un favorevole rapporto costo/efficacia/sicurezza**. Per tali motivazioni il Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di area vasta Giuliano-Isontina decide l'inserimento in PTAV.

Atorvastatina e rosuvastatina possono rappresentare un'alternativa in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con simvastatina e che necessitano di riduzioni di colesterolo LDL maggiori.

**Atorvastatina**: è più potente della simvastatina nel ridurre i livelli LDL. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata.

**Il farmaco può rappresentare un'alternativa** in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con altri principi attivi (es simvastatina). Non ci sono evidenze da RCT di grandi dimensioni che l'atorvastatina sia superiore a dosaggi equivalenti di simvastatina nel ridurre gli eventi cardiovascolari. L'atorvastatina è ancora coperta da brevetto (scadenza novembre 2011) e il costo mensile di 10 mg è superiore ad una dose (equivalente) di 40 mg di simvastatina. E' l'unica statina, di cui è consentito, secondo scheda tecnica, l'uso in età pediatrica.

Per tali motivazioni il Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di area vasta Giuliano-Isontina decide l'inserimento in PTAV.

**Rosuvastatina**: è la statina più potente nel ridurre i valori di LDL.

Non ci sono studi in prevenzione secondaria CV su esiti clinicamente rilevanti. I recenti studi su pazienti con scompenso cardiaco hanno fornito risultati sostanzialmente negativi, pur confermandone un buon profilo di sicurezza. Dallo studio JUPITER emergono risultati interessanti in prevenzione primaria, anche se la loro trasferibilità clinica è limitata.

**Il farmaco può rappresentare un'alternativa** in pazienti che non hanno raggiunto i target di colesterolemia LDL con simvastatina.

Per tali motivazioni il Gruppo di lavoro per la stesura del Prontuario Terapeutico di area vasta Giuliano-Isontina decide l'inserimento in PTAV.

### NON INSERITE IN PRONTUARIO TERAPEUTICO DI AREA VASTA

**Pravastatina**: è un'alternativa ed è indicata per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. Si è dimostrata efficace in molti studi clinici controllati e randomizzati di grandi dimensioni e di lunga durata. È meno efficace della simvastatina. E' disponibile come equivalente.

**Fluvastatina**: è un'altra alternativa per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. È meno efficace della simvastatina. E' disponibile come equivalente.

**Lovastatina**: è un'altra alternativa per persone per le quali vi sia una controindicazione al trattamento con simvastatina. I risultati sono comparabili a quelli della pravastatina.

**Simvastatina più ezetimibe**: ad oggi **non sono disponibili RCT su endpoint di mortalità**. Secondo i risultati dello studio 'Enhance', simvastatina più ezetimibe non sarebbe più efficace rispetto alla sola simvastatina nel ridurre l'aterosclerosi coronarica in pazienti ipercolesterolemici. Tenuto conto del **notevole costo aggiuntivo e della mancanza di studi clinici definitivi**, è giustificato prescrivere l'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina solamente nei soggetti rischio molto elevato, con forme familiari, che non raggiungono i target dei livelli di LDL-C e/o non tollerano dosi elevate di altre statine.

Simvastatina più ezetimibe: per definire il ruolo del farmaco in terapia è necessario che la sua efficacia venga dimostrata oltre che su esiti "surrogati" anche su esiti clinicamente rilevanti.



## ACIDI GRASSI OMEGA-3: dati ancora insufficienti



Gli acidi grassi sono il componente più importante di tutte le classi di lipidi e negli organismi viventi svolgono importanti funzioni strutturali, energetiche e metaboliche.

In particolare gli acidi grassi linoleico e linolenico sono acidi grassi essenziali (AGE) e devono essere introdotti con la dieta.

Questi due acidi grassi, entrambi di origine vegetale,

vengono poi usati dai microsomi epatici per formare gli acidi grassi a catena lunga da cui originano gli eicosanoidi, importanti mediatori di numerose reazioni cellulari.

Prostaglandine, trombossani e leucotrieni derivano tutti dal metabolismo degli acidi grassi  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6 attraverso reazioni catalizzate dagli enzimi ciclossigenasi e lipoossigenasi.

L'acido eicosapentaenoico è il principale precursore delle prostaglandine della serie 3 le quali posseggono un'attività antiaggregante piastrinica.

Gli acidi grassi  $\omega$ -3 incrementano la formazione di prostaglandine PGI<sub>3</sub>, dei leucotrieni B<sub>5</sub>, di interleuchina 2, l'attività fibrinolitica e l'aumento delle HDL.

Una diminuzione o l'assenza di acidi grassi  $\omega$ -3 porta ad una maggior produzione di acido arachidonico con aumento dell'aggregazione piastrinica.

Gli effetti biologici degli acidi grassi delle serie  $\omega$ -3 e  $\omega$ -6, pur avendo come siti della loro azione gli stessi elementi cellulari, sono di tipo opposto: gli acidi grassi  $\omega$ -6 danno origine a prostaglandine della serie 2 e leucotrieni della serie 4 e hanno un effetto finale di vasocostrizione e di attivazione dei polimorfonucleati, mentre gli acidi grassi  $\omega$ -3 formano prostaglandine della serie 3 e leucotrieni della serie 5 che riducono i processi infiammatori.

In **prevenzione primaria** l'efficacia degli omega-3 su esiti clinicamente rilevanti **non è dimostrata**; la sola riduzione dei trigliceridi plasmatici non permette di stabilire il ruolo degli omega-3 nella prevenzione cardiovascolare.

In **prevenzione secondaria** le migliori evidenze disponibili derivano dallo studio GISSI-prevenzione (che evidenziano peraltro una riduzione della mortalità nel post-infarto dovuta soltanto a riduzione della morte improvvisa, mentre la mortalità cardiaca non legata a morte improvvisa o gli eventi cardiovascolari non fatali non erano diminuiti); sulla base di questi studi l'AIFA ha introdotto la nota 13, precisando che i suddetti farmaci sono rimborsabili "limitatamente alle condizioni di dislipidemia familiare ed in prevenzione secondaria, cioè in soggetti con pregresso infarto del miocardio."

In particolare, una rassegna sistematica pubblicata nel 2006 sul British Medical Journal comprendente 48 studi randomizzati controllati coinvolgenti 36913 partecipanti e 41 studi di coorte, **non ha evidenziato alcuna prova di riduzione della mortalità totale o degli eventi cardiovascolari combinati nei sog-**

**getti adulti** (con o senza fattori di rischio cardiovascolari) che avevano assunto omega-3 per 6 mesi o più. Tale conclusione persiste anche se si considerano soltanto gli studi a minore rischio di errori sistematici e più consistenti, nonché gli studi in cui venivano somministrati omega-3 a catena lunga.

In altre patologie (diabete, asma, artrite e demenza) **i dati a disposizione sono insufficienti** per portare a conclusioni sull'efficacia della somministrazione di omega-3 nella prevenzione di esiti clinici. Sulla base delle precedenti considerazioni unite all'elevato costo della terapia (1013 € pro capite all'anno alla dose di 3 g/die consigliata nell'ipertrigliceridemia, 334 € pro capite all'anno alla dose di 1 g/die consigliata nel post-infarto), **le specialità medicinali a base di omega-3 non vengono inserite nella lista positiva costituente il Prontuario Terapeutico di area vasta Giuliano-Isontina.**



# FIBRATI

In generale, i fibrati non riducono il colesterolo LDL come le statine (riduzione media 5-15%). La loro azione primaria è quella di ridurre i trigliceridi (20-50%), aumentare il colesterolo HDL (14-20%) e aumentare le dimensioni delle particelle LDL piccole e dense aterogeniche.

A livello molecolare, i fibrati sono agonisti per i fattori di trascrizione nucleare PPAR- $\alpha$  (peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$ ), i quali, attivando la lipoprotein-lipasi e riducendo la produzione di lipoproteina CIII, aumentano la lipolisi e l'eliminazione delle particelle aterogeniche ricche di lipidi nel plasma, e, aumentando la sintesi di apolipoproteine AI e AII, diminuiscono le VLDL e LDL contenenti apolipoproteina B e aumentano le HDL.; inoltre, modulando la sintesi e il catabolismo delle frazioni VLDL, aumentano la clearance delle LDL e riducono le LDL piccole e dense.

**I fibrati sono pertanto indicati nel trattamento delle dislipidemie aterogeniche caratterizzate da aumento dei trigliceridi e/o da basso colesterolo HDL**, particolarmente frequenti nel diabete mellito di tipo 2 e nella sindrome metabolica, nonché nell'iperlipemia combinata familiare, condizioni nelle quali peraltro è fondamentale il ruolo della dieta e dell'esercizio fisico. In queste patologie vengono usati da soli quando il colesterolo LDL è già ottimale, o in associazione alle statine quando anche il colesterolo LDL è elevato. Sono pure farmaci di prima scelta nel ridurre il rischio di pancreatite acuta da severa ipertrigliceridemia (> 1000 mg/dl). Considerazioni nell'impiego dei fibrati:

1) I fibrati hanno dimostrato di ridurre il rischio di infarto miocardico non fatale (del 23% - intervallo di confidenza 11-31%) ma non la mortalità complessiva.

2) Possono indurre epatotossicità, con aumento delle transaminasi (6% dei pazienti in terapia con fenofibrato per 8-24 settimane) e provocare coledoliti, poiché agiscono in parte aumentando la secrezione biliare di colesterolo e interagiscono in modo importante con gli anticoagulanti orali, di cui aumentano l'effetto.

3) Non ci sono studi di esito sugli end-point primari sulla terapia combinata di fibrati con statine, in particolare per quanto riguarda il rischio di miopia, anche se uno studio di ampie dimensioni (SAFARI) dimostra la **buona tollerabilità dell'associazione di simvastatina con fenofibrato**.

I tre fibrati in uso in Italia sono il *gemfibrozil* (impiegato alla dose di 600 mg x 2/die = 166 euro/anno/paziente o di 900 mg/die = 199 euro/anno/paziente), il *bezafibrato* (400 mg/die R.P. = 101 euro/anno/paziente) e il *fenofibrato* (145 mg/die : 126 euro/anno/pro capite). I costi di questi agenti non sono molto differenti, ma il **fenofibrato** è l'unico farmaco che ha la caratteristica di non interferire con il metabolismo delle statine ed essere supportato da uno studio di ampie dimensioni (FIELD) che ne dimostra l'efficacia nel ridurre gli infarti miocardici non fatali e le procedure di rivascolarizzazione nel diabete mellito di tipo 2: **viene pertanto incluso nella lista positiva costituente il Prontuario Terapeutico di Area Vasta**.



Referente per il "Così è se vi pare":

**dr. Stefano Palcic**

S.C. Assistenza Farmaceutica- S.S. Servizio Farmaceutico  
Direzione Sanitaria - ASS1



Per segnalazioni, integrazioni, contributi culturali:

Strada della Rosandra 24 - Tel. 0403995978 - Email: [stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it](mailto:stefano.palcic@ass1.sanita.fvg.it)

Il presente numero è stato redatto con l'indispensabile apporto:

**dr. Dorian Battigelli**

Medico di Medicina Generale ASS1 - CeForMed.

Si ringraziano per la supervisione :

**prof. Fulvio Camerini, prof. Luigi Cattin, prof. Gianfranco Sinagra, dr. Andrea Di Lenarda**

*Il medico prescrittore dovrebbe tenere in considerazione la presente nota informativa nella gestione dei propri assistiti, ma ad ogni modo il documento non vuole sovrapporsi alla responsabilità del singolo professionista nel prendere le giuste decisioni cliniche alla luce delle condizioni dei diversi pazienti.*

*-Bibliografia disponibile a richiesta-*