

L'intervento ipolipemizzante e gli obiettivi terapeutici: un approccio pratico

ALBERICO L. CATAPANO

Dipartimento Scienze Farmacologiche Università degli Studi di Milano

Negli ultimi 15 anni siamo stati testimoni di un grande ampliamento delle nostre conoscenze sulla terapia dei fattori di rischio per le malattie cardiovascolari, con la conseguente pianificazione di strategie, sia di prevenzione primaria che di prevenzione secondaria, sempre più efficaci; ciò ha comportato una progressiva riduzione, da parte delle linee guida internazionali, dei valori di colesterolemia totale ed LDL suggeriti come "obiettivi terapeutici".

Bisogna ricordare che i dati epidemiologici forniscono un supporto preciso all'approccio "lower is better", secondo il quale a progressive riduzioni della colesterolemia corrisponderebbe una riduzione continua del rischio cardiovascolare, senza un valore "soglia" di LDL.

La correlazione tra i livelli di colesterolemia totale ed LDL ed il rischio di malattia aterosclerotica, ormai documentata da decine di studi, è infatti continua nell'ambito dell'intero range dei valori della colesterolemia che si osservano nelle popolazioni occidentali. Non esiste, in altre parole, sulla base delle osservazioni epidemiologiche, un valore della colesterolemia LDL al di sotto del quale la correlazione colesterolemia-eventi sia persa: e non esiste quin-

di, sul piano teorico, un valore al di sotto del quale la riduzione della colesterolemia stessa sia, sempre dal punto di vista dei dati epidemiologici, priva di razionale.

Bisogna inoltre considerare che la correlazione fra colesterolemia e rischio di patologia cardiovascolare risulta ancor più stretta in quei soggetti gravati da un rischio cardiovascolare globale elevato, per la concomitante presenza di più fattori di rischio, o in prevenzione secondaria, osservazione da cui deriva direttamente la nozione di rischio cardiovascolare globale.

Indicazioni dirette del fatto che valori di colesterolo LDL particolarmente bassi forniscano un vantaggio in termini di prevenzione cardiovascolare e non costituiscano, come alcune osservazioni avevano suggerito, un pericolo per la salute, derivano anche dai lavori originali di Goldstein, il quale aveva ipotizzato che la concentrazione plasmatica ottimale della colesterolemia LDL fosse dell'ordine di 25 mg/dL circa, valore oltre il quale il recettore è costantemente "saturato" e, soprattutto, dalla recente osservazione del gruppo di Hobbs e collaboratori che hanno dimostrato come in soggetti portatori di una mutazione con perdita di funzione del gene PCSK9, affetti da ipocolesterolemia geneticamente determinata, con livelli di LDL particolarmente bassi, la incidenza di eventi cardiovascolari sia molto ridotta.

Da un punto di vista biologico sembrerebbe, quindi, che le concentrazioni "normali" di LDL siano di molto inferiori a quanto attual-

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. Alberico L. Catapano

Ordinario di Farmacologia e
Direttore del Centro per lo Studio dell'Aterosclerosi
Dipartimento di Scienze Farmacologiche
Università degli Studi di Milano
Via Balzaretti 9 - 20133 Milano
e-mail: alberico.catapano@unimi.it

■ ■ ■ **Risulta**
*utile ricordare, inoltre,
 che gli obiettivi
 terapeutici di
 colesterolemia LDL
 devono essere mantenuti
 nel tempo*

mente viene considerata la “media” delle lipoproteine citate e siano molto inferiori (probabilmente di 5 volte) rispetto ai valori prevalenti nelle società moderne. Una tale considerazione è rassicurante anche in termini di rischi potenziali attribuibili a valori eccessivamente bassi della colesterolemia, e mostra che, con ogni probabilità, l’organismo può gestire in modo eccellente il proprio fabbisogno di colesterolo anche in questo range (del tutto eccezionale, al giorno d’oggi) di concentrazioni plasmatiche.

Risulta utile ricordare, inoltre, che gli obiettivi terapeutici di colesterolemia LDL devono essere mantenuti nel tempo; è quindi inefficiente sospendere una terapia ipolipemizzante in occasione del riscontro di livelli soddisfacenti di lipidi plasmatici, in quanto la stima del rischio cardiovascolare viene sempre proiettata a 10 anni dal momento dell’osservazione, anni in cui il target terapeutico deve essere costantemente mantenuto; un soggetto sarebbe

infatti stato esposto ad un potenziale danno (è bene ricordare che ogni farmaco è potenzialmente gravato da effetti collaterali) in assenza di un beneficio tangibile.

Studi di confronto tra le diverse statine per valutare l’effetto ipocolesterolemizzante alle dosi disponibili (e quindi l’efficacia nel raggiungere gli obiettivi di colesterolo LDL raccomandati) sono stati condotti tra la fine degli anni 90 e i tempi più recenti.

Il primo trial clinico con tali caratteristiche che abbia arruolato un numero adeguato di soggetti è stato lo studio CURVES (Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin and Fluvastatin in Patients with Hypercholesterolemia), nel quale 534 soggetti di età compresi fra 18 ed 80 anni con LDL >160 mg/dL e trigliceridi <400 mg/dL sono stati randomizzati all’assunzione di atorvastatina 10, 20, 40 ed 80 mg/die, simvastatina 10, 20 e 40 mg/die, pravastatina 10, 20 e 40 mg/die, lovastatina 20,

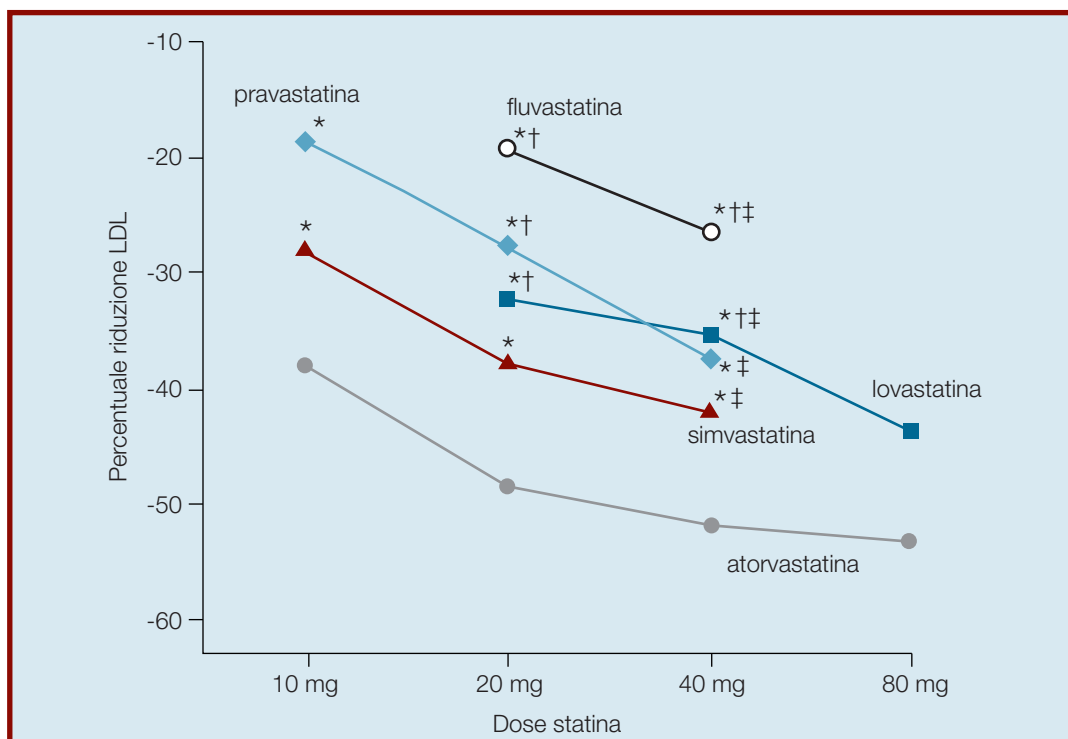


FIGURA 1 Riduzione % del C-LDL dopo 8 settimane di trattamento con atorvastatin (●), simvastatina (▲), pravastatina (◆), lovastatina (■) e fluvastatina (○); *p<0,01 vs atorvastatina a dosi equivalenti in mg; † p<0,02 vs atorvastatina; ‡p<vs atorvastatina 20 mg.

40 ed 80 mg/die e fluvastatina 20 e 40 mg/die, secondo uno schema "in aperto", per un periodo di 6 settimane.

Nel complesso i risultati dello studio CURVES (Figura 1) hanno evidenziato come a quell'epoca atorvastatina potesse essere considerata la statina più potente, cioè quella che, a parità di dose, poteva garantire la maggiore riduzione di colesterolemia LDL.

Un altro importante studio di comparazione fra statine è il più recente studio STELLAR (Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses), che ha valutato l'efficacia di 6 settimane di terapia con rosuvastatina 10, 20, 40 e 80 mg, atorvastatina

10, 20, 40 e 80 mg, simvastatina 10, 20, 40 e 80 mg e pravastatina 10, 20, 40 mg in 2431 soggetti di età superiore ai 18 anni, con livelli di colesterolemia LDL compresi fra 160 e 250 mg/dL e trigliceridi inferiori a 400 mg/dL.

La curva dose-risposta di rosuvastatina 10 → 80 mg ha evidenziato valori di riduzione di colesterolo LDL significativamente maggiori rispetto ad atorvastatina 10 → 80 mg, pravastatina 10 → 40 mg e simvastatina 10 → 80 mg (Figura 2).

È interessante osservare che la maggiore riduzione di colesterolo LDL è stata ottenuta in questo studio con rosuvastatina 40 mg (55%), e con atorvastatina 80 mg (51%).

Nella pratica clinica, alle dosi comunemen-

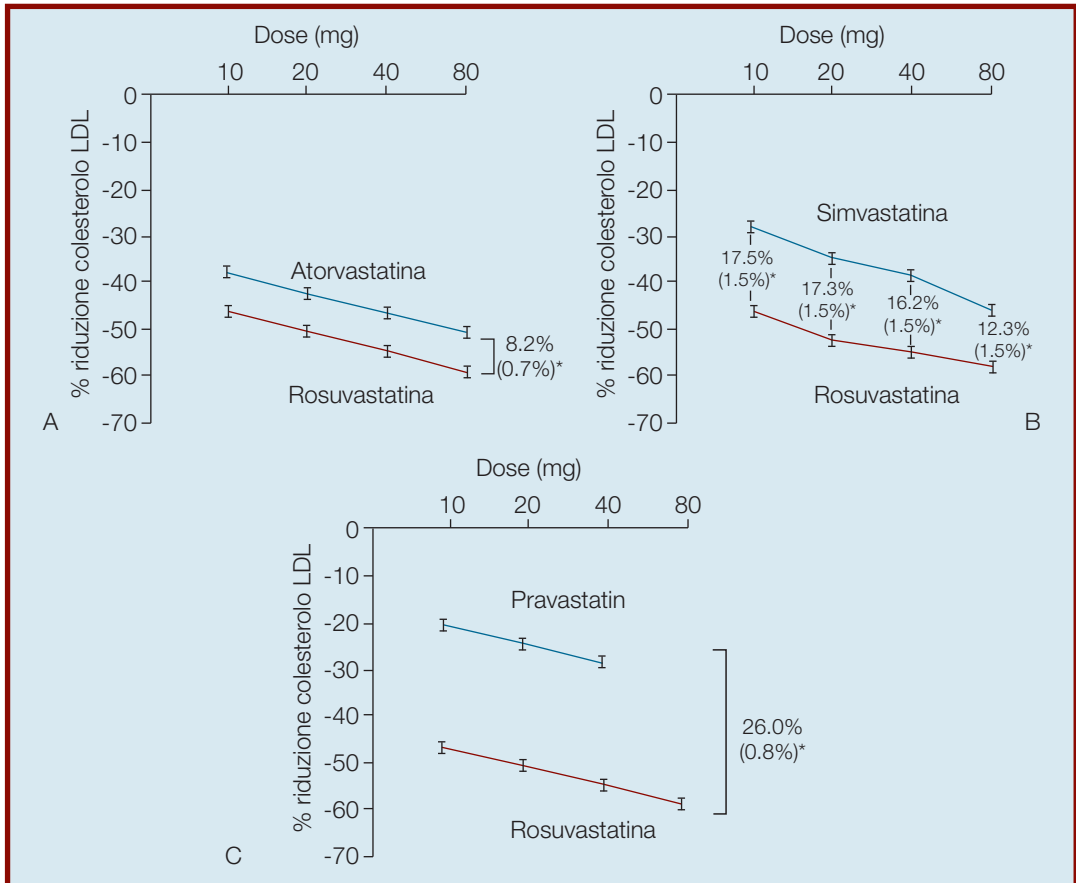


FIGURA 2 modificazioni percentuali medie (ES) del colesterolo LDL a 6 settimane rispetto ai valori basali, calcolate con il metodo dei minimi quadrati e differenze medie (ES) tra le risposte negli intervalli terapeutici emerse dall'analisi della covarianza (vs atorvastatina e pravastatina) e dall'analisi della varianza (vs simvastatina) per i seguenti confronti: (A) rosuvastatina vs atorvastatina (intervallo di confidenza al 95% dal 6,8% al 9,7%), (B) rosuvastatina vs simvastatina e (C) rosuvastatina vs pravastatina (intervallo di confidenza al 95% dal 24,4% al 27,5%). $P < 0,001$. (Per il confronto rosuvastatina vs simvastatina non è stato possibile calcolare la differenza negli intervalli terapeutici, poiché gli andamenti delle curve non sono paralleli)

■ ■ ■ *Altro importante studio di comparazione fra statine è senz'altro lo studio STELLAR (Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses)*

te prescritte alcune statine possono giungere a ridurre i valori di LDL di circa il 50%: nel caso in cui la terapia con la sola statina non fosse sufficiente per raggiungere l'obiettivo terapeutico appropriato, è opportuno ricorrere alla associazione tra farmaci dotati di meccanismo di azione complementare in analogia a quanto avviene per i soggetti ipertesi.

Deriva, quindi, che la terapia ipolipemizzante va adattata al singolo paziente, in base agli obiettivi che si vogliono raggiungere, utilizzando, quindi, le molecole con efficacia adeguata ma considerando che, a parità di efficacia, la dose da utilizzare può rappresentare un ulteriore criterio di scelta. Non sfugge a nessuno infatti che ad un aumento di dosaggio di una statina corrisponde un aumento di efficacia in termini di riduzione del colesterolo LDL stimabile in circa il 5-6% per ogni raddoppio della dose.

Tuttavia, la disponibilità di farmaci ipocolesterolemizzanti dotati di un profilo di efficacia progressivamente migliore consente di raggiungere e mantenere gli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida per attuare un'efficace prevenzione degli eventi cardiovascolari. Ciò è tanto più rilevante se si considera che le linee

guida che sono state sviluppate successivamente all'ATP III, e al relativo aggiornamento del 2006, hanno recepito i risultati dei trial di esito più recenti allargando progressivamente la popolazione dei pazienti per i quali è indicato raggiungere gli obiettivi di colesterolo LDL più bassi. Infatti, mentre nell'ATP-III l'obiettivo di

colesterolo-LDL <70 mg/dl era riservato a soggetti con infarto miocardico più diabete, o sindrome metabolica, o fattori di rischio particolarmente elevati, o sindrome coronaria acuta, tale obiettivo viene potenzialmente esteso (da "opzionale" a "ragionevole") a tutta la popolazione portatrice di malattia coronarica o di lesioni aterosclerotiche extracoronariche clinicamente rilevabili, i cosiddetti "CHD-equivalents".

Nel corso degli ultimi anni sono state sviluppate molecole ipocolesterolemizzanti dotate di meccanismi di azione diversi e/o complementari rispetto a quello degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi.

Recentemente è stato commercializzato ezetimibe, il primo inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo, disponibile anche nella associazione fissa di 10 mg con tutti i dosaggi di simvastatina (10-80 mg).

Nella logica della presente trattazione risul-

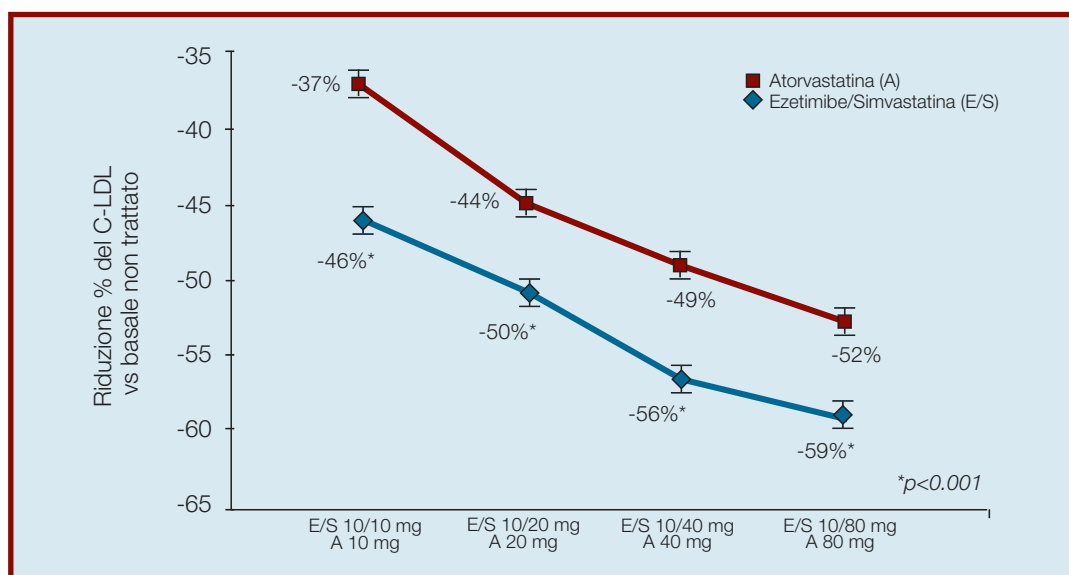


FIGURA 3 Riduzione del C-LDL di ezetimibe/simvastatina vs atorvastatina p<0,001 a tutti i dosaggi.

■ ■ ■ *Nel corso degli ultimi anni lo sviluppo di molecole ipocolesterolemizzanti dotate di meccanismi di azione diversi e/o complementari rispetto a quello degli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi si è reso necessario.*

ta interessante comparare l'efficacia delle statine più potenti con la terapia di associazione ezetimibe/simvastatina.

Lo studio di confronto in doppio cieco randomizzato con atorvastatina è stato condotto confrontando l'associazione ezetimibe/simvastatina alle dosi 10/10-10/80 con atorvastatina 10-80 mg in pazienti di età da 18 a 79 anni con colesterolo-LDL maggiore o uguale al valore di cut-off prefissato dalle linee guida ATP III e trigliceridi <350 mg/dl. L'endpoint primario era la riduzione percentuale del C-LDL rispetto al basale dopo 6 settimane di terapia. I risultati hanno evidenziato che la riduzione del colesterolo-LDL ottenuta con l'associazione ezetimibe-simvastatina era significativamente superiore alla riduzione prodotta dal corrispondente dosaggio di atorvastatina (Figura 3).

Più recentemente abbiamo pubblicato uno studio clinico multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, per gruppi paralleli, disegnato per confrontare l'efficacia e la sicurezza di rosuvastatina e ezetimibe/simvastatina a 3 dif-

ferenti dosaggi (dose iniziale raccomandata, dose intermedia e dose massima disponibile), in 2855 soggetti ipercolesterolemici di età compresa fra 18 e 81 anni, con LDL comprese fra 145 e 250 mg/dL e trigliceridemia <350 mg/dL.

La riduzione percentuale media di colesterolemia LDL, è risultata significativa-

mente maggiore nei soggetti trattati con simvastatina/ezetimibe (55,8%) rispetto a quelli trattati con rosuvastatina (51,6%) sia considerando le dosi cumulate dei due farmaci, che quando si sono considerate le singole posologie (Figura 4).

I risultati di tale studio sostanzialmente concordano con quelli di una recente metanalisi di 14 studi randomizzati, che ha indicato che la terapia ipolipemizzante con ezetimibe/simvastatina ha condotto ad una riduzione della colesterolemia LDL significativamente maggiore rispetto alla terapia con rosuvastatina, comparando tutte le dosi disponibili.

Questi dati evidenziano il vantaggio terapeutico ottenuto utilizzando farmaci ad azione

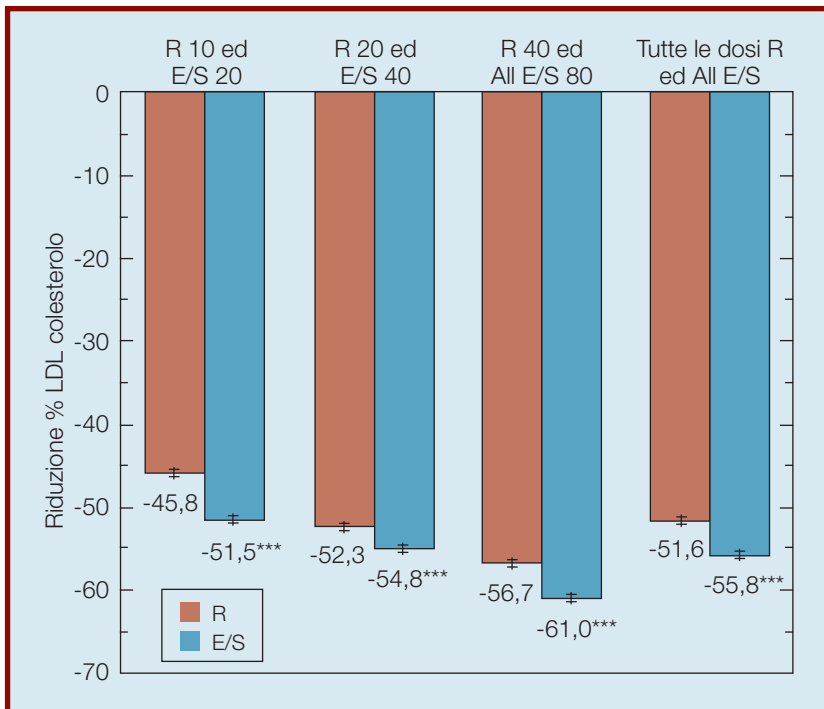


FIGURA 4 Riduzione % del C-LDL vs basale; R = rosuvastatina, E/S = ezetimibe/simvastatina; *** $p \leq 0,001$ tra terapia con R ed E/S a tutti i dosaggi e a dati cumulati

	SE PARTO DA LDL	E DEVO ARRIVARE A	DEVO RIDURRE LE LDL DI (%)	SE DEVO ARRIVARE A	DEVO RIDURRE LE LDL DI (%)
RCV ELEVATO	>240	<100	>60	<70	>75
	221-240	<100	55-60	<70	70-75
	201-220	<100	50-65	<70	65-70
	181-200	<100	45-50	<70	60-65
	161-180	<100	40-45	<70	55-60
	141-160	<100	30-40	<70	50-60
	121-140	<100	20-30	<70	40-50
RCV MODERATO	>240	<130	35-50	<100	>60
	221-240	<130	40-45	<100	55-60
	201-220	<130	35-40	<100	50-55
	181-200	<130	30-35	<100	45-50
	161-180	<130	20-30	<100	40-45
	141-160	<130	<10-15 (MSV)	<100	30-40
	121-140	<130	<10 (MSV)	<100	20-30
RCV BASSO	>240	<160	>35		
	221-240	<160	30-35		
	201-220	<160	20-30		
	181-200	<160	15-20		
	161-180	<160	<10-15 (MSV)		
	141-160	<160	(MSV)		
	121-140	<160	(MSV)		

RCV = rischio cardiovascolare secondo linee guida ATP III e successivi aggiornamenti; MSV = modifica stile di vita; i valori sono espressi in mg/dl.

FIGURA 5 Categorie di rischio cardiovascolare, valori basali e obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL.

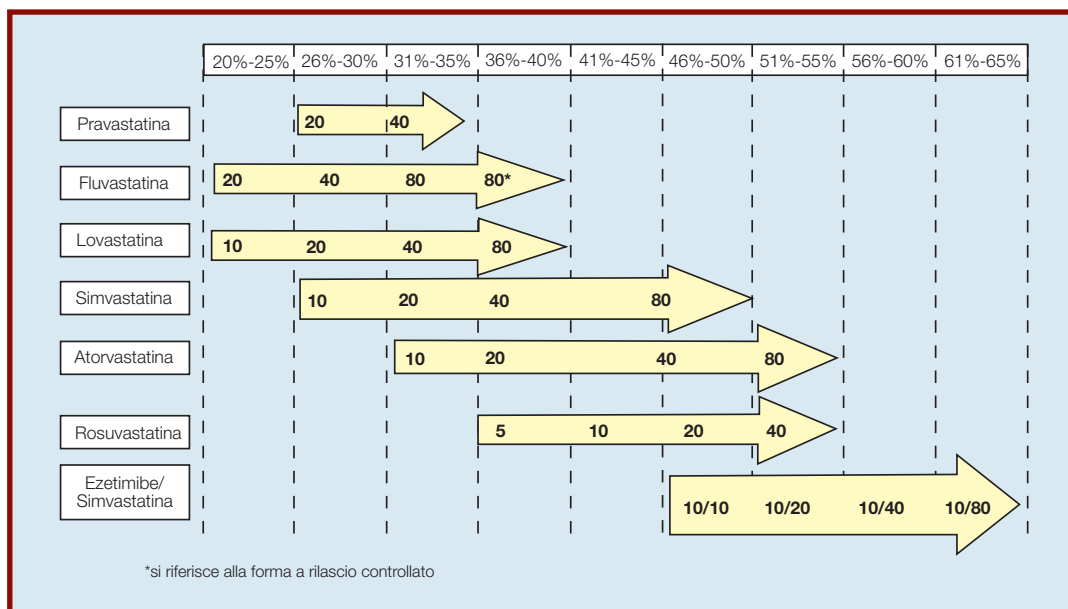


FIGURA 6 Range di riduzione percentuale del colesterolo LDL che è possibile ottenere con i dosaggi (in mg) indicati per i singoli farmaci.

complementare, come quella realizzata nella associazione ezetimibe-simvastatina da un inibitore della sintesi epatica e da un inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo.

Resta da sottolineare, comunque, che l'atto terapeutico va "costruito" intorno al singolo paziente e, quindi, le opportunità terapeutiche vanno valutate in funzione della riduzione della colesterolemia da ottenere e del bilancio benefici/rischi (vale a dire effetti non desiderati).

A questo scopo ci pare opportuno proporre due semplici tabelle (Figure 5 e 6) che possano facilitare la scelta del medico in funzione della categoria di rischio del paziente, dell'obiettivo di colesterolo LDL da raggiungere e della efficacia media delle statine o della associazione ezetimibe/simvastatina.

In questo modo sarà più agevole identificare quali opzioni terapeutiche siano appropriate perchè il paziente raggiunga e mantenga le concentrazioni plasmatiche di colesterolo LDL che consentono di realizzare, anche in funzione della sua categoria di rischio, una efficace prevenzione cardiovascolare. Starà al medico selezionare, conoscendo la storia clinica del paziente, quale farmaco utilizzare per ottimizzare il rapporto beneficio/rischio della terapia.

LETTURE CONSIGLIATE

Alberico L, Catapano, Michael H. Davidson, Christie M. Ballantyne, William E. Brady, Russell A. Gazdara, Joanne E, Tomassini and Andrew M. Ter-shakovec. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Medical Research and Opinions* 2006; Vol. 22, 10: 2041-2053.

Ballantyne CM et al. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatina in adults with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 1487-1494.

Catapano A, Brady WE, King TR, et al. Lipid altering-efficacy of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with rosuvastatin: a meta-analysis of pooled data from 14 clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 1123-1130.

Goodman & Gilman's, *Drugs Affecting Renal and Cardiovascular Function*, Chapter 35 "Pharma-

cology Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia".

Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implications for pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66: 335-362.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association.; "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines." *Circulation* 2004; 110: 227-239.

Joanne E. Tomassini and Andrew M. Ter-shakovec. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Medical Research and Opinions* 2006; Vol. 22, 10: 2041-2053.

Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-1707.

Peter H. Jones, MD, Donald B. Hunninghake, MD, Keith C. Ferdinand, MD, Evan A. Stein, MD, Alex Gold, MD, Richard J. Caplan, PhD, and James W. Blasetto, MD, for the Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin (STELLAR) Study Group. Comparison of the Efficacy and Safety of Rosuvastatin Versus Atorvastatin, Simvastatin, and Pravastatin Across Doses (STELLAR Trial). *Am. J. Cardiol* 2003; 92: 152-160.

Peter Jones, MD, Stephanie Kafonek, MD, Irene Laurora, PharmD, and Donald Hunninghake, MD, for the CURVES Investigators. Comparative Dose Efficacy Study of Atorvastatin Versus Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin, and Fluvastatin in Patients With Hypercholesterolemia (The CURVES Study). *Am. J. Cardiol* 1998; 81: 582-587.

Smith CS et al. AHA/ACC Guideline for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-2372.

Stamler J, Wentworth D, Neaton JD, for the MRFIT research group: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356.222 primary screenees of the multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *J Am Med Assoc* 1986; 256: 2823-2828.