



Appropriatezza ed obiettivi terapeutici del trattamento ipolipemizzante: un approccio pratico

Negli ultimi 15 anni le conoscenze e le possibilità di intervento terapeutiche sui fattori di rischio per le malattie cardiovascolari sono grandemente aumentate, rendendo possibile la pianificazione di strategie, sia in prevenzione primaria che secondaria, sempre più efficaci; la valutazione formale, attraverso trial di intervento controllati, di questi interventi terapeutici ha portato ad una progressiva riduzione, nelle linee guida internazionali, dei valori di colesterolemia totale ed LDL suggeriti come “obiettivi” (o target) terapeutici.

La “*CONSENSUS*” elaborata dal gruppo di lavoro formato da SITeCS, in sintonia con le linee guida internazionali sull’argomento, ha fornito precise indicazioni in sostegno dell’approccio “lower is better”, secondo il quale a riduzioni progressivamente crescenti della colesterolemia corrisponderebbe una riduzione continua del rischio cardiovascolare, senza un reale valore “soglia”.

La correlazione tra i livelli di colesterolemia totale ed LDL ed il rischio di malattia aterosclerotica, ormai documentata da numerosissimi studi epidemiologici, è infatti continua nell’ambito dell’intero range dei valori della colesterolemia che si osservano nelle popolazioni occidentali. Non esiste, in altre parole, un valore della colesterolemia LDL al di sotto del quale la correlazione colesterolemia-eventi sia persa: e non esiste quindi, sul piano teorico, un valore al di sotto del quale la riduzione della colesterolemia stessa, sempre dal punto di vista dei dati epidemiologici, sia priva di razionale. Sul piano strettamente biologico, tra l’altro, livelli di colesterolo LDL dell’ordine di 40-50 mg/dL sono da ritenersi compatibili con un funzionamento ottimale del sistema di trasporto e di cessione dei lipidi mediata dalle lipoproteine plasmatiche.

La correlazione fra colesterolemia e rischio di patologia cardiovascolare risulta inoltre ancora più stretta nei soggetti portatori di più fattori di rischio cardiovascolare, o in prevenzione secondaria: considerazione da cui discende direttamente l’importanza del cosiddetto “rischio cardiovascolare globale” in prevenzione.

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 sia 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 specifico è costantemente "saturato") sia, 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, ed affetti quindi da una ipocolesterolemia geneticamente determinata con livelli di LDL particolarmente bassi, l'incidenza di eventi cardiovascolari sia molto ridotta.

Da un punto di vista biologico sembrerebbe, quindi, che le concentrazioni "normali" di LDL siano nettamente inferiori (probabilmente anche di 5 volte) ai livelli plasmatici delle lipoproteine LDL 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 a concentrazioni plasmatiche molto basse di lipoproteine LDL (il cui riscontro spontaneo è di fatto eccezionale, al giorno d'oggi, nella nostra società).

Risulta utile ricordare, inoltre, che gli obiettivi terapeutici di colesterolemia LDL, una volta raggiunti, devono essere mantenuti costantemente nel tempo: è quindi del tutto irrazionale sospendere una terapia ipolipemizzante a seguito del riscontro di livelli soddisfacenti dei lipidi plasmatici. Le variazioni del rischio cardiovascolare ottenibili mediante la riduzione della colesterolemia totale ed LDL sono infatti strettamente correlate al mantenimento del target terapeutico nel tempo; in caso opposto, tra l'altro, un soggetto sarebbe esposto ad un potenziale danno (è bene ricordare che la somministrazione di qualunque farmaco è potenzialmente gravata 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 ed i tempi più recenti.

Nella pratica clinica, alle dosi comunemente prescritte, alcune statine possono giungere a ridurre i valori di colesterolo LDL di circa il 50%: nel caso in cui la terapia con una 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, da ciò, la necessità di adattare la terapia ipolipemizzante al singolo paziente, in base agli obiettivi che si intende raggiungere. A questo proposito va considerata sia la scelta di molecole con efficacia adeguata, sia la definizione della dose da utilizzare (è infatti ben noto che ad un raddoppio del dosaggio di una statina corrisponde un aumento di efficacia in termini di riduzione del colesterolo LDL stimabile in circa il 5-6-%) sia l'adozione, quando opportuno, di terapie di associazione farmacologicamente appropriate.

La disponibilità di farmaci ipocolesterolemizzanti dotati di un profilo di efficacia progressivamente migliore consente, al giorno d’oggi, di raggiungere e mantenere gli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida per attuare un’efficace prevenzione degli eventi cardiovascolari in una larga parte dei soggetti sia in prevenzione primaria che secondaria.

Ciò è tanto più rilevante se si considera che le linee guida che sono state sviluppate successivamente alla versione dell’ATP III pubblicata nel 2001, ed al relativo aggiornamento del 2004 e del 2006, hanno recepito i risultati dei trial di esito più recenti allargando progressivamente la popolazione dei pazienti per i quali è indicato raggiungere obiettivi di colesterolo LDL bassi o molto bassi.

Figura 1a - Categorie di rischio cardiovascolare, valori basali e obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL secondo le ATP III.

	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	50-55	<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	50-55
	121-140	<100	20-30	<70	40-50
RCV MODERATO	>240	<130	45-50	<100	>60
	221-240	<130	40-45	<100	55-60
	201-220	<130	40-45	<100	50-55
	181-200	<130	30-35	<100	45-50
	161-180	<130	20-30	<100	40-45
	141-160	<130	10-20 (MSV)	<100	30-40
	121-140	<130	<130 (MSV)	<100	20-30
RCV BASSO	>240	<160	>35		
	221-240	<160	30-35		
	201-220	<160	20-35		
	181-200	<160	15-20		
	161-180	<160	10-20 (MSV)		
	141-160	<160	(MSV)		
	121-140	<160	(MSV)		

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

Infatti, mentre nell'ATP-III l'obiettivo di colesterolo-LDL < 70 mg/dl (Fig. 1a) era riservato a soggetti con infarto miocardico più diabete, o sindrome metabolica, o fattori di rischio particolarmente elevati, o sindrome coronaria acuta, tale obiettivo è stato successivamente potenzialmente esteso (come approccio non più "opzionale", ma "ragionevole") a tutta la popolazione portatrice di malattia coronarica o di lesioni aterosclerotiche extracoronariche clinicamente rilevabili, i cosiddetti "CHD-equivalents".

Anche la recentissima revisione delle linee guida delle società scientifiche europee (2007), si basano su questi concetti, seppur con alcuni distinguo relativi alla intensità dell'intervento ipolipemizzante (Fig. 1b).

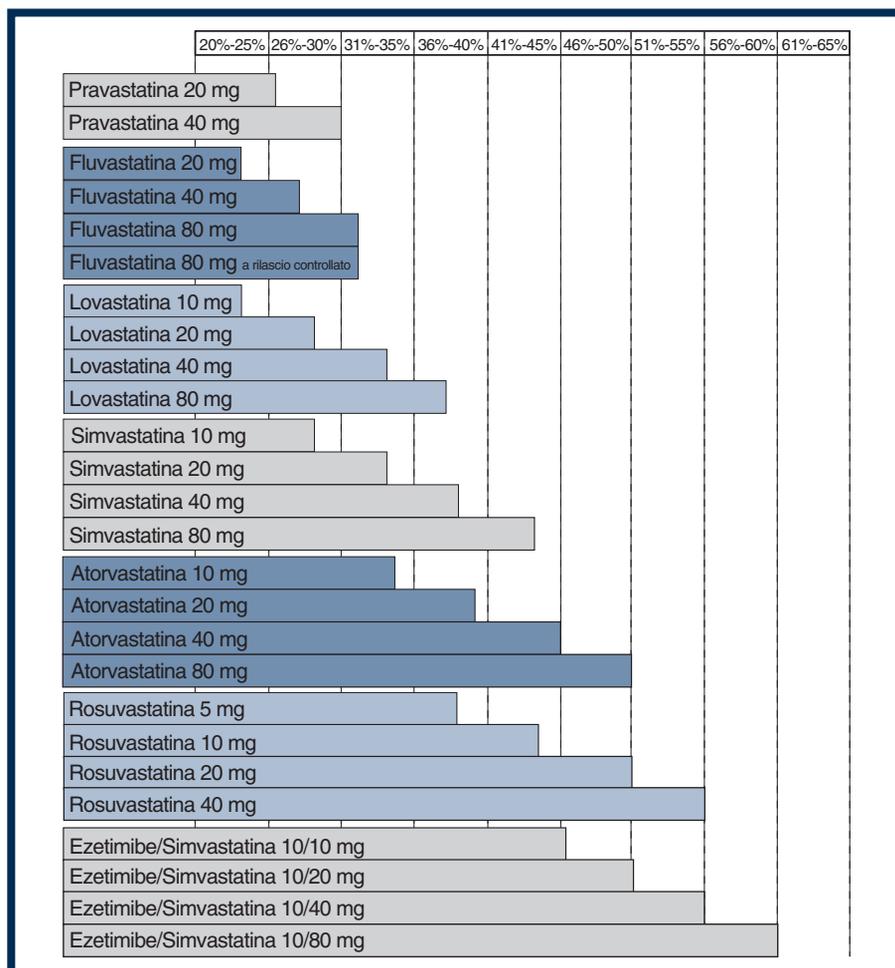
Figura 1b - Categorie di rischio cardiovascolare, valori basali e obiettivi terapeutici per il colesterolo LDL secondo le linee guida europee.

	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	<80	>70
	221-240	<100	55-60	<80	65-70
	201-220	<100	50-55	<80	60-65
	181-200	<100	45-50	<80	55-60
	161-180	<100	40-45	<80	50-55
	141-160	<100	30-40	<80	40-50
	121-140	<100	20-30	<80	35-50
RCV MODERATO	>240	<130	45-50	<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	10-20 (MSV)	<100	30-40
	121-140	<130	<130 (MSV)	<100	20-30
RCV BASSO	>240	<160	>35		
	221-240	<160	30-35		
	201-220	<160	20-35		
	181-200	<160	15-20		
	161-180	<160	10-20 (MSV)		
	141-160	<160	(MSV)		
	121-140	<160	(MSV)		

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

Figura 2

Valore medio di riduzione percentuale del colesterolo LDL che è possibile ottenere con i dosaggi (in mg) indicati per i singoli farmaci. (I valori sono una media degli studi pubblicati ed è ragionevole attendersi una variabilità nell'intorno del valore indicato per il singolo paziente)



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, alla luce di un’attenta valutazione del rapporto benefici/rischi (vale a dire effetti non desiderati). A questo scopo ci pare opportuno proporre due semplici tabelle (Fig. 1a/b e 2) 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.

Bibliografia

- Ballantyne CM et al. "Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin 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.
- Catapano AL, Davidson MH, Ballantyne CM, Brady WE, Gazzara RA, Tomassini JE, Ter-shakovec AM. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/simvastatin single tablet versus ro-suvastatin in hypercholesterolemic patients. *Curr Med Res Opin.* 2006 Oct; 22(10): 2041-2053.
- Consensus: Ruolo del cartello della colesterolemia nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie cardiovascolari.
- Goldstein JL, Brown MS. The LDL receptor defect in familial hypercholesterolemia. Implica-tions for pathogenesis and therapy. *Med Clin North Am* 1982; 66: 335-362.
- Goodman & Gilman's. *Drugs Affecting Renal and Cardiovascular Function*, Chapter 35 "Pharmacology Drug Therapy for Hypercholesterolemia and Dyslipidemia".
- 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 guideli-nes." *Circulation* 2004; 110: 227-239.
- J Stamler, D Wentworth, JD. Neaton 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.
- Joanne E. Tomassini and Andrew M. Ter-shakovec. Lipid-altering efficacy of the ezetimibe/si-mvastatin single tablet versus rosuvastatin in hypercholesterolemic patients. *Current Me-dical Research and Opinions* 2006; Vol. 22 n.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 Hypercho-lesterolemia (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.