

# Farmaci ipolipemizzanti

1

- ✓ Il colesterolo LDL è un importante fattore causale per lo sviluppo dell'arteriosclerosi.
- ✓ La prevenzione primaria e soprattutto secondaria degli eventi coronarici ottenute attraverso la riduzione del C-LDL rappresenta uno dei più importanti progressi della medicina nel corso degli ultimi 50 anni.
- ✓ I risultati dei grandi trials con statine hanno dimostrato in modo convincente che i livelli del C-LDL sono legati al rischio cardiovascolare in modo dose-dipendente (the lower, the better).
- ✓ La riduzione del C-LDL di 39 mg/dL (1 mmol/L) corrisponde ad un calo del rischio relativo di eventi cardiovascolari del 10% al primo anno, del 16% al secondo anno e del 20% dopo tre anni di trattamento.
- ✓ Le Linee-guida indicano che la riduzione del colesterolo-LDL deve costituire il primo obiettivo delle strategie di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria.

2

## Dimensione del “problema dislipidemia” in ITALIA:

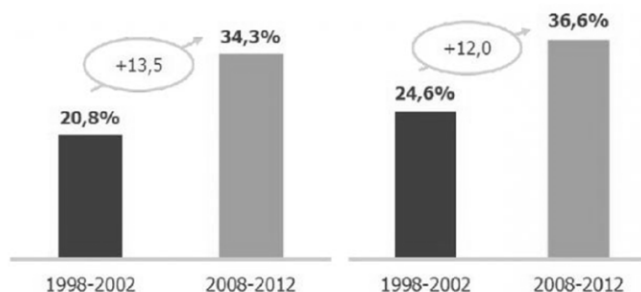


### CONDIZIONE DI ELEVATO RISCHIO PER LE PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

#### IPERCOLESTEROLEMIA IN ITALIA

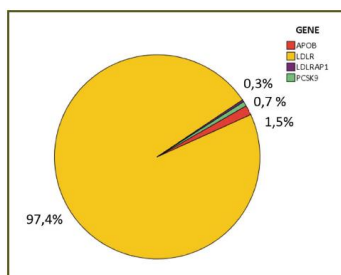
UOMINI

DONNE



Italian Barometer Diabetes Observatory Foundation 2017.

3

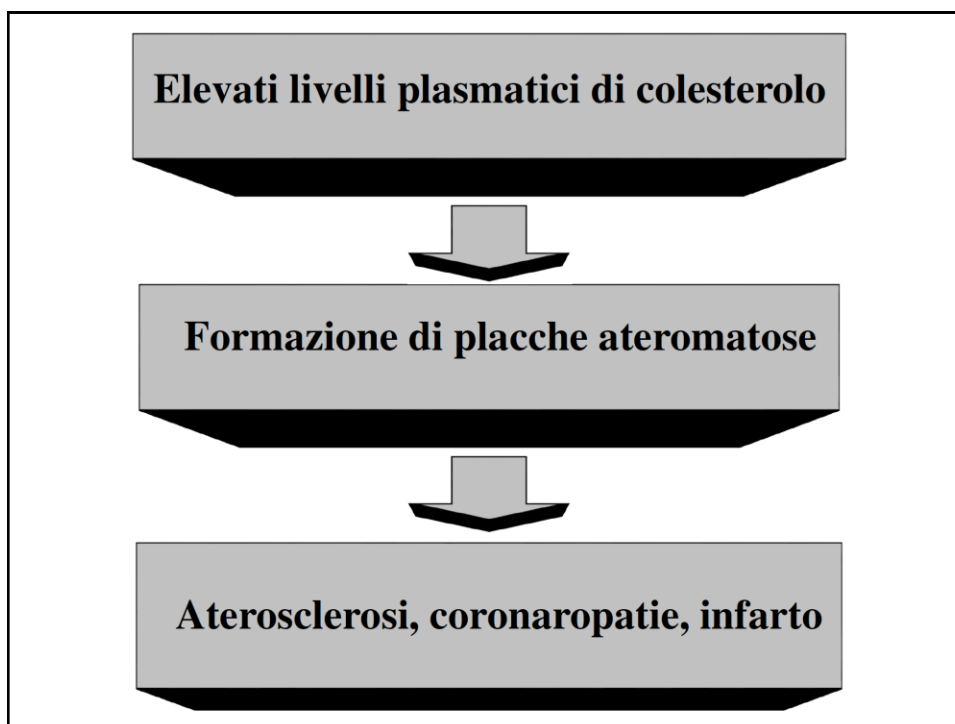


### LO STUDIO LIPIG TRANSPORT DIS GENETIC NETWORK



**L'ipercolesterolemia familiare** è la dislipidemia con la più alta mortalità cardiovascolare. La presenza della patologia incrementa di almeno 10 volte il rischio di infarto miocardico. In assenza di trattamento, il 15-20% degli uomini ha un infarto entro i 40 anni e questa percentuale raggiunge l'80-85% a 65 anni; per le donne la situazione è analoga, solo con un ritardo di circa 10 anni.

4



5

### Lipoproteine

A causa di scarsa o nulla solubilità nel plasma (mezzo acquoso), i lipidi hanno bisogno di ancorarsi a proteine per poter circolare nel sangue. I lipidi vengono trasportati nel sangue sotto forma di aggregati micellari lipoproteici (**LIPOPROTEINE**) capaci di formare sospensioni stabili.

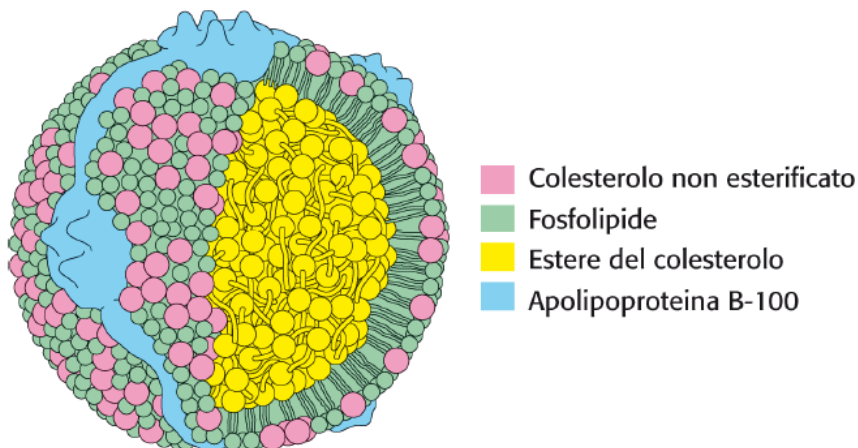
The illustration shows five spherical lipoprotein particles of different sizes and internal structures. From top to bottom, they are labeled: LDL (small, dense), HDL (small, dense), IDL (medium-sized), VLDL (large, less dense), and Chylomicron (the largest, with a distinct surface layer of proteins). The particles are shown against a dark blue background with light rays.

Le lipoproteine sono particelle complesse, ad alto peso molecolare, che trasportano lipidi apolari (soprattutto trigliceridi ed esteri del colesterolo) e proteine definite **APOLIPOPROTEINE**.

6

## Lipoproteine

Le principali lipoproteine del plasma hanno struttura **GLOBULARE** nella quale apolipoproteine, fosfolipidi e colesterolo formano un involucro polare entro il quale sono racchiusi, segregati dall'ambiente esterno acquoso, i lipidi idrofobici.

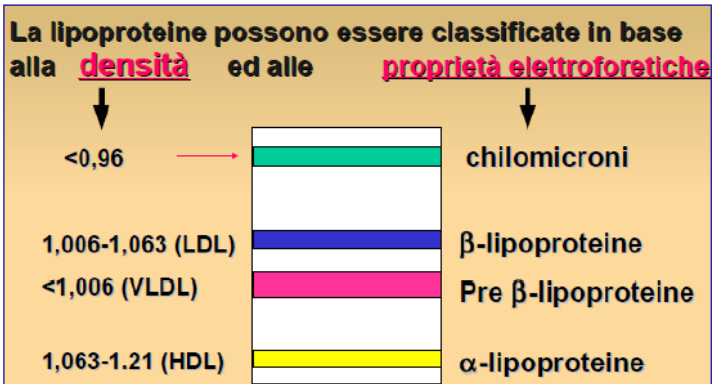


7

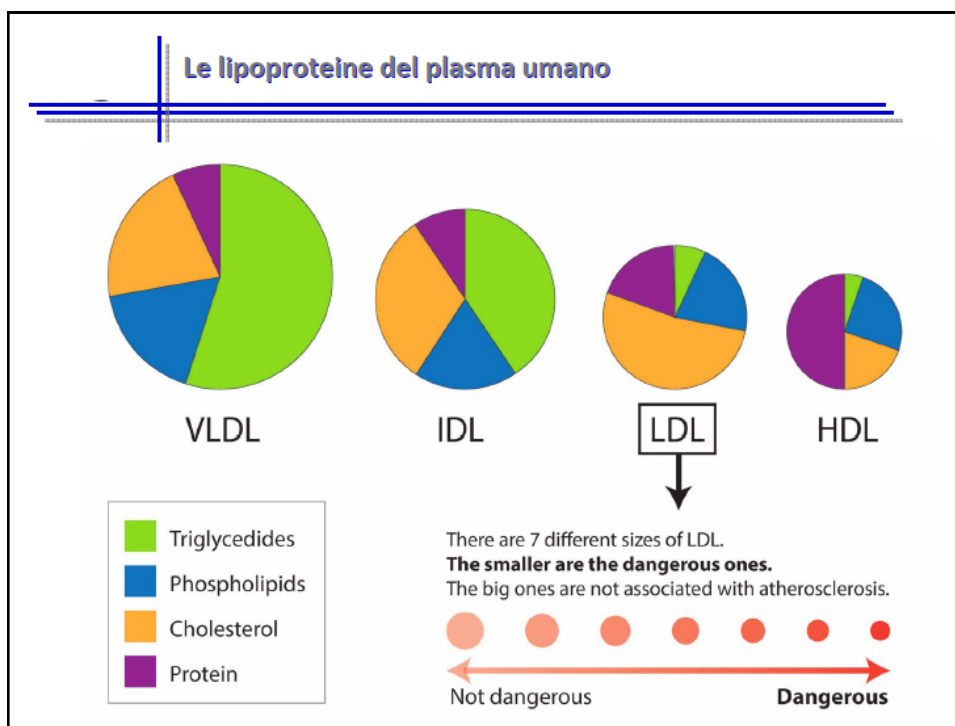
## Lipoproteine

Le lipoproteine sono classificate in base alle loro **caratteristiche fisiche e composizione chimica**. In particolare sono suddivise sulla base della:

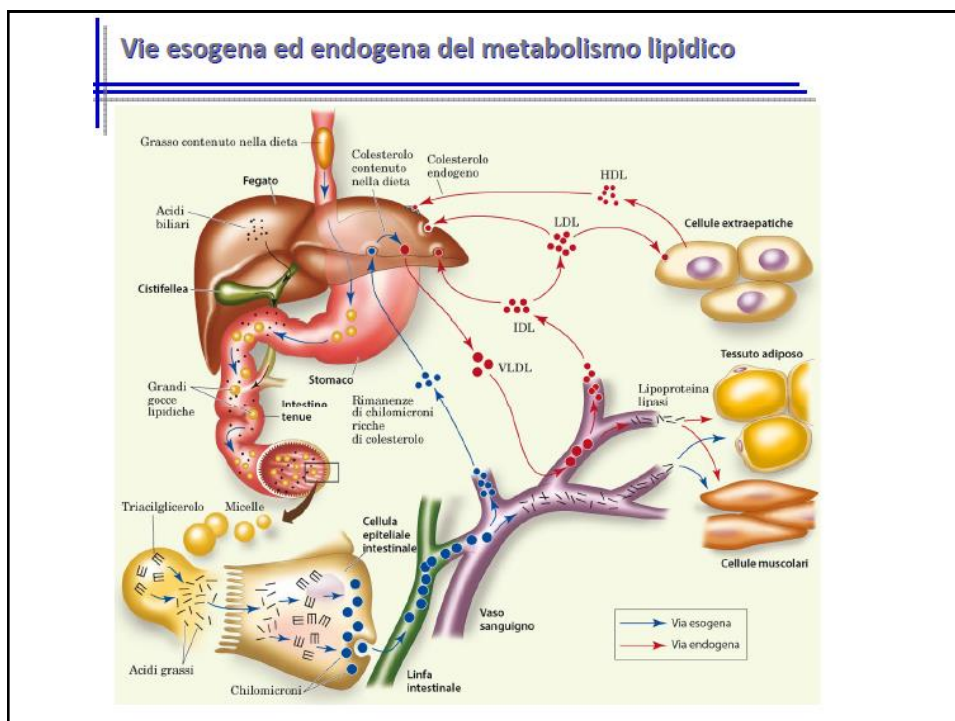
- **migrazione elettroforetica** in  $\alpha$ -lipoproteine (HDL), pre- $\beta$ -lipoproteine (VLDL) e  $\beta$ -lipoproteine (LDL)
- **densità crescente** in chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, e HDL



8



9

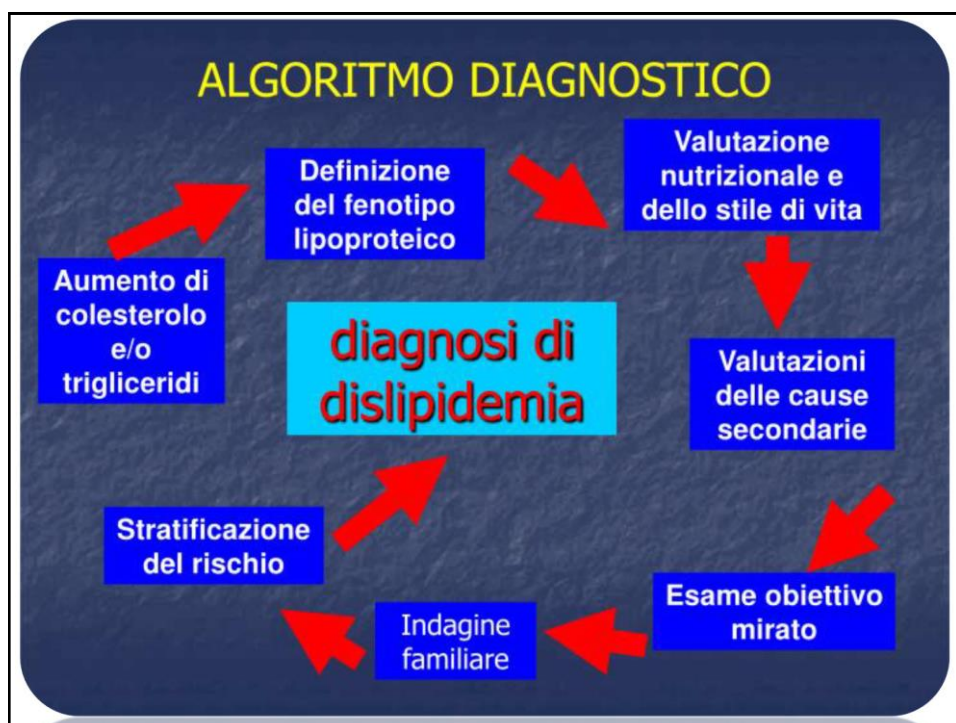


10

## Iperlipidemie

- Ipertrigliceridemie
- Ipercolesterolemie
- Iperlipidemie miste

11



12

## Principali cause di dislipidemia secondaria

| Affected lipids               | Conditions                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ↑ Total cholesterol and LDL-C | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypothyroidism</li> <li>• Nephrosis</li> <li>• Dysgammaglobulinemia (systemic lupus erythematosus, multiple myeloma)</li> <li>• Progestin or anabolic steroid treatment</li> <li>• Cholestatic diseases of the liver due to abnormal lipoproteins, as in primary biliary cirrhosis</li> <li>• Protease inhibitors for treatment of HIV infection</li> </ul>                                                                                                           |
| ↑ Triglycerides and VLDL-C    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronic renal failure</li> <li>• T2DM</li> <li>• Obesity</li> <li>• Excessive alcohol intake</li> <li>• Hypothyroidism</li> <li>• Antihypertensive medications (thiazide diuretics and b-adrenergic blocking agents)</li> <li>• Corticosteroid therapy (or severe stress that increases endogenous corticosteroids)</li> <li>• Orally administered estrogens, oral contraceptives, pregnancy</li> <li>• Protease inhibitors for treatment of HIV infection</li> </ul> |

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; T2DM, type 2 diabetes mellitus; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol.

13

## Trattamento delle iperlipidemie

- Il rifornimento di lipidi da parte dell'organismo è ripartito tra assunzione con la dieta e la biosintesi *ex novo*.
- Il primo trattamento delle iperlipidemie consiste nell'abbassamento della assunzione di trigliceridi e colesterolo dalla dieta.
- Nel caso di insufficienti risultati con la dieta si può intervenire con farmaci che limitino l'assorbimento e/o la sintesi di lipidi, oppure che ne alterino il metabolismo.

14

## Trattamento delle iperlipidemie

Il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia deve essere sempre preceduto dalla modifica di stili di vita inadeguati o di incongrue abitudini alimentari , insieme ad una concomitante correzione di eventuali altri fattori di rischio (fumo, ipertensione arteriosa, controllo della glicemia)

15

## MODIFICA STILE DI VITA

- **Terapia nutrizionale**
- **Riduzione del peso corporeo**
- **Attività fisica**
- **Astensione dal fumo**



**Migliora il profilo lipidico**

16



## Linee guida 2016 della Società Europea di Cardiologia sulla gestione delle SCA

Obiettivo fondamentale:

riduzione del C-LDL al di sotto dei 70 mg/dl.

Confermano la necessità di un trattamento  
precoce con statine ad elevata efficacia,  
in grado di ridurre il C-LDL di almeno il 50%.

Eur Heart J 2016;37:267-315.

17

## 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (2)



### ESC entities having participated in the development of this document:

**Associations:** Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

**Councils:** Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

**Working Groups:** Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 -doi: 10.1093/eurheartj/ehz455)

3

18

## Farmaci ipolipemizzanti

- A: Farmaci per l'ipercolesterolemia
  - Farmaci che inibiscono il riassorbimento degli acidi biliari. **Resine a scambio ionico.**
  - Farmaci che inibiscono la biosintesi di colesterolo. **Statine.**
  - Inibitori dell'assorbimento del colesterolo. **Ezetimibe**
  - Inibitori PCSK9. **Alirocumab, Evolocumab**
- B: Farmaci per l'ipertrigliceridemia e l'iperlipidemia mista.
  - Derivati dell'acido fenossi isobutirrico. **Fibrati.**
  - Derivati dell'**acido nicotinico.**

19

## FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

### ➤ Statine

- simvastatina (Liponorm®, Sinvacor®, Sivastin®)
- atorvastatina (Lipitor®, Totalip®, Xarator®)
- lovastatina (Rextat, Lovinacor)
- pravastatina (Aplactin®, Pravaselect®)
- rosuvastatina (Crestor®)

### ➤ Sequestranti degli acidi biliari

- colestiramina (Questran®)

### ➤ Fibrati

- gemfibrozil (Lipogen®, Lipozid®, Lopid®)
- bezafibrato (Bezalip®), fenofibrato, clofibrato

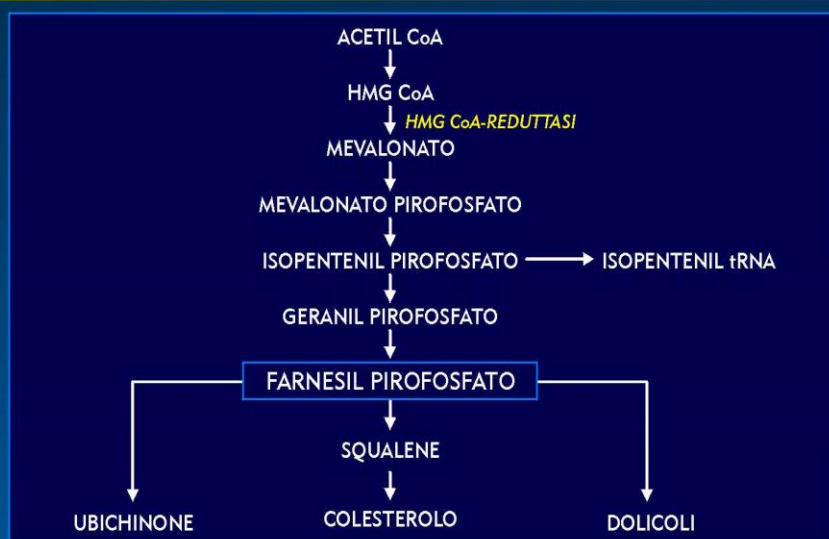
20

## STATINE

- Le statine sono un gruppo di molecole sintetizzate sul modello di un metabolita fungino (mevastatina) la cui attività farmacologica fu scoperta nel 1975.
- Le statine, infatti, bloccano l'attività della HMGCoA-reduttasi (idrossimetilglutaril-coenzima A-reduttasi), l'enzima che catalizza la prima reazione chimica del processo che porta alla sintesi di colesterolo da parte delle cellule epatiche
- La conseguente ridotta disponibilità di colesterolo “endogeno” (così detto per distinguerlo da quello “esogeno” di origine alimentare) spinge gli epatociti a recuperare colesterolo dal sangue, aumentando la captazione delle LDL circolanti.
- Le statine aumentano la rimozione delle lipoproteine LDL (Low Density Lipoprotein) circolanti – quelle che trasportano il colesterolo “cattivo” – riducendone quindi i livelli plasmatici.

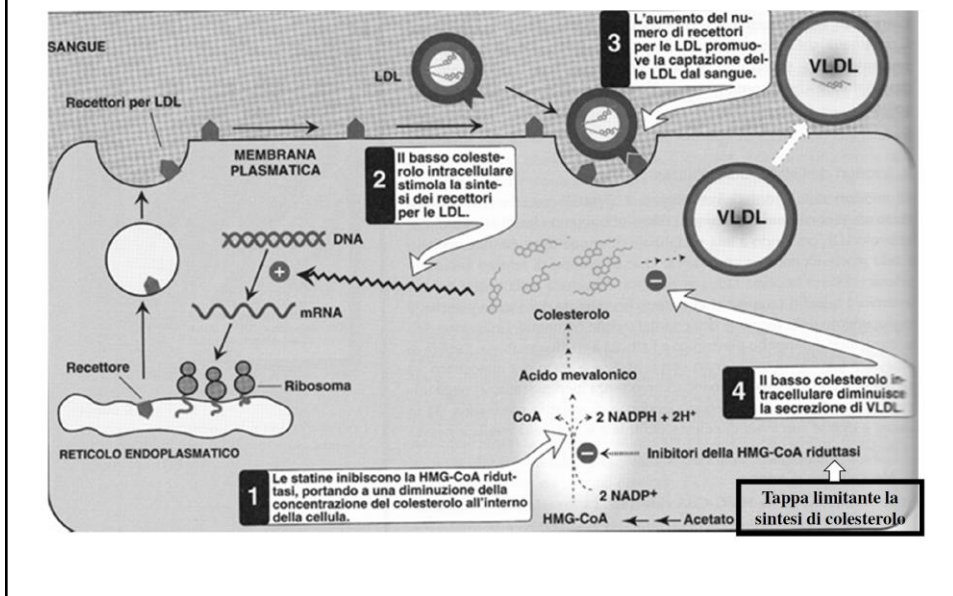
21

## LE STATINE: INIBIZIONE DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO



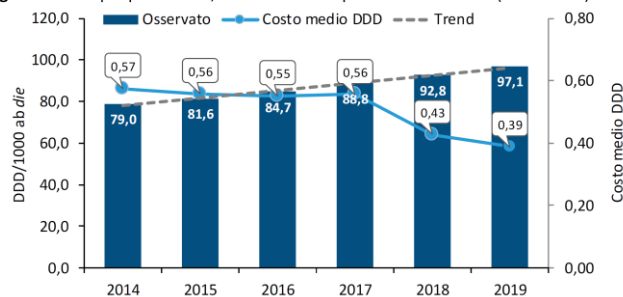
22

## Statine: meccanismo d'azione



23

Figura 3.2.2a. Ipolipemizzanti, andamento temporale del consumo (2014-2019)



- nel 2019 un cittadino su dieci ha ricevuto almeno una prescrizione di ipolipemizzanti con un marcato trend per età, che raggiunge circa il 40% nella fascia  $\geq 75$  anni; gli uomini hanno un maggior livello d'uso ed esposizione in tutte le fasce d'età;
- metà degli utilizzatori è stato trattato per un periodo inferiore ai sette mesi senza particolari differenze geografiche; inoltre, un utilizzatore su dieci ha ricevuto una sola prescrizione nel corso dell'anno. Le evidenze scientifiche indicano che questi farmaci per la prevenzione degli eventi cardiovascolari dovrebbero essere assunti per periodi prolungati e senza interruzione. Questi dati dimostrano che vi sono ancora aree di miglioramento della pratica clinica.

24

**Tabella 4.10.** Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2018-2017

| ATC                            | Principio attivo            | DDD/1000<br>ab die | %*          | Rango<br>2018 | Rango<br>2017 |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------|-------------|---------------|---------------|
| C                              | ramipril                    | 61,8               | 6,3         | 1             | 1             |
| C                              | atorvastatina               | 44,1               | 4,5         | 2             | 3             |
| B                              | acido acetilsalicilico      | 43,6               | 4,5         | 3             | 2             |
| C                              | amlodipina                  | 26,5               | 2,7         | 4             | 4             |
| C                              | furosemide                  | 24,5               | 2,5         | 5             | 5             |
| A                              | metformina                  | 21,6               | 2,2         | 6             | 6             |
| A                              | pantoprazolo                | 21,5               | 2,2         | 7             | 7             |
| H                              | levotiroxina                | 20,3               | 2,1         | 8             | 8             |
| A                              | omeprazolo                  | 16,5               | 1,7         | 9             | 9             |
| C                              | nebivololo                  | 15,0               | 1,5         | 10            | 11            |
| A                              | lansoprazolo                | 14,5               | 1,5         | 11            | 10            |
| C                              | simvastatina                | 13,8               | 1,4         | 12            | 13            |
| C                              | valsartan                   | 13,3               | 1,4         | 13            | 12            |
| A                              | esomeprazolo                | 12,7               | 1,3         | 14            | 14            |
| A                              | coleciciferolo              | 12,3               | 1,3         | 15            | 16            |
| C                              | rosuvastatina               | 12,2               | 1,2         | 16            | 15            |
| C                              | bisoprololo                 | 10,5               | 1,1         | 17            | 18            |
| C                              | olmesartan                  | 10,2               | 1,0         | 18            | 24            |
| G                              | tamsulosina                 | 10,0               | 1,0         | 19            | 20            |
| C                              | enalapril                   | 9,3                | 0,9         | 20            | 19            |
| C                              | lercanidipina               | 9,3                | 0,9         | 21            | 21            |
| C                              | valsartan/idroclorotiazide  | 9,0                | 0,9         | 22            | 17            |
| C                              | telmisartan                 | 8,7                | 0,9         | 23            | 23            |
| C                              | atenololo                   | 8,4                | 0,9         | 24            | 22            |
| B                              | cianocobalamina             | 8,3                | 0,9         | 25            | 30            |
| G                              | alfuzosina                  | 8,3                | 0,8         | 26            | 27            |
| C                              | candesartan                 | 8,2                | 0,8         | 27            | 26            |
| C                              | irbesartan                  | 8,2                | 0,8         | 28            | 25            |
| C                              | olmesartan/idroclorotiazide | 8,1                | 0,8         | 29            | 35            |
| G                              | dutasteride                 | 7,8                | 0,8         | 30            | 34            |
| <b>Totale</b>                  |                             | <b>498,4</b>       | <b>50,9</b> |               |               |
| <b>Totale DDD classe A-SSN</b> |                             | <b>978,8</b>       |             |               |               |

L'uso dei Farmaci in Italia

Rapporto Nazionale. Anno 2018

25

**Tabella 3.2.2a.** Ipolipemizzanti, consumo (DDD/1000 abitanti *die*) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2014-2019

| Sottogruppi e sostanze              | 2014        | 2015        | 2016        | 2017        | 2018        | 2019        | Δ %<br>19-18 |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Statine da sole                     | 67,9        | 69,8        | 72,0        | 74,9        | 77,4        | 79,2        | 2,4          |
| Ezetimibe da sola o in associazione | 4,9         | 5,5         | 6,3         | 7,2         | 8,3         | 10,5        | 25,6         |
| Omega 3                             | 3,6         | 3,7         | 3,8         | 4,1         | 4,3         | 4,5         | 4,4          |
| Inibitori pcsk9                     | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,1         | 0,2         | 87,0         |
| Fibrati                             | 2,5         | 2,6         | 2,6         | 2,6         | 2,7         | 2,7         | 1,6          |
| Inibitore della mtp                 | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 16,6         |
| Statine in associazione             | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | >100         |
| <b>Ipolipemizzanti</b>              | <b>79,0</b> | <b>81,6</b> | <b>84,7</b> | <b>88,8</b> | <b>92,8</b> | <b>97,1</b> | <b>4,7</b>   |
| atorvastatina                       | 33,0        | 36,2        | 39,5        | 43,1        | 46,0        | 48,1        | 4,5          |
| omega 3                             | 3,6         | 3,7         | 3,8         | 4,1         | 4,3         | 4,5         | 4,4          |
| simvastatina                        | 15,7        | 15,3        | 15,0        | 14,6        | 14,1        | 13,4        | -5,0         |
| rosuvastatina                       | 14,0        | 13,1        | 12,5        | 12,1        | 12,3        | 13,0        | 5,5          |
| ezetimibe                           | 1,4         | 1,9         | 2,4         | 3,0         | 3,7         | 4,5         | 19,6         |
| ezetimibe/simvastatina              | 3,5         | 3,7         | 3,9         | 4,2         | 4,4         | 4,7         | 5,9          |
| evolocumab                          | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,1         | 82,8         |
| ezetimibe/rosuvastatina             | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,0         | 0,2         | 1,3         | >100         |
| lovastatina                         | 0,9         | 1,0         | 1,1         | 1,2         | 1,2         | 1,2         | 0,9          |
| fenofibrato                         | 2,3         | 2,3         | 2,3         | 2,4         | 2,5         | 2,5         | 2,1          |

26

## Nota 13 – AIFA

- Stabilisce il target terapeutico in base a una stratificazione del rischio di malattia coronarica definito dalla Linea Guida ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society).
- Rischio basso (risk score <1%), medio (risk score 2-3%), moderato (4-5%), alto (5-10%) o molto alto (>10%)
- I farmaci ipolipemizzanti incluse le statine, sono classificati secondo tre parametri: (a) tipologia di dislipidemia da trattare, (b) raggiungimento del target terapeutico e (c) loro tollerabilità. Essi, infatti, sono differenziati in trattamento di primo, secondo o terzo livello (una stessa molecola può far parte di più livelli)

27

27

### Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

EAS  ESC  
European Society of Cardiology

|                          |                                                   | Untreated LDL-C levels                                       |                                                              |                                                              |                                                              |                                                              |                                                          |
|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Total CV risk (SCORE) %  |                                                   | <1.4 mmol/L (55 mg/dL)                                       | 1.4 to <1.8 mmol/L (55 to <70 mg/dL)                         | 1.8 to <2.6 mmol/L (70 to <100 mg/dL)                        | 2.6 to <3.0 mmol/L (100 to <116 mg/dL)                       | 3.0 to <4.9 mmol/L (116 to <190 mg/dL)                       | ≥4.9 mmol/L (≥ 190 mg/dL)                                |
| Primary Prevention       | <1 low-risk                                       | Lifestyle advice                                             | Lifestyle advice                                             | Lifestyle advice                                             | Lifestyle advice                                             | Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
|                          | Class/Level <sup>a</sup>                          | I/C                                                          | I/C                                                          | I/C                                                          | I/C                                                          | I/a/A                                                        | I/a/A                                                    |
|                          | ≥1 to <5, or moderate risk                        | Lifestyle advice                                             | Lifestyle advice                                             | Lifestyle advice                                             | Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled | Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
|                          | Class/Level <sup>a</sup>                          | I/C                                                          | I/C                                                          | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                    |
|                          | ≥5 to <10, or high-risk                           | Lifestyle advice                                             | Lifestyle advice                                             | Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
|                          | Class/Level <sup>a</sup>                          | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                    |
| Secondary Prevention     | ≥10, or at very-high risk due to a risk condition | Lifestyle advice                                             | Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
|                          | Class/Level <sup>a</sup>                          | I/a/B                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                    |
|                          | Very-high risk                                    | Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention     | Lifestyle intervention and concomitant drug intervention |
| Class/Level <sup>a</sup> |                                                   | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                        | I/a/A                                                    |

[www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk (European Heart Journal 2019 - doi:10.1093/eurheartj/ehz455)

28

## Il grado di riduzione del C-LDL è dose dipendente e varia tra le diverse statine.

**Tabella 1.** Efficacia comparata delle diverse statine in termini di riduzione del colesterolo LDL (C-LDL) rispetto ai valori iniziali<sup>10</sup>.

| Atorvastatina | Simvastatina | Pravastatina | Fluvastatina | Rosuvastatina | Riduzione C-LDL |
|---------------|--------------|--------------|--------------|---------------|-----------------|
|               | 10 mg        | 20 mg        | 40 mg        |               | 25-30%          |
| 10 mg         | 20 mg        | 40 mg        | 80 mg        |               | 31-35%          |
| 20 mg         | 40 mg        |              |              | 5 mg          | 36-40%          |
| 40 mg         |              |              |              | 10 mg         | 41-50%          |
| 80 mg         |              |              |              | 20mg          | 51-55%          |
|               |              |              |              | 40 mg         | 56-60%          |

GITAL CARDIOL | VOL 17 | GIUGNO 2016

29

| Farmaco | Metabolismo                                                                               | Interazioni                                                                                                                    |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lova    |  (3A4) | Warfarin, Digitale, Verapamil, Diltiazem, Inibitori proteasi , Eritro e Claritromicina, Ketoconazolo, Ciclosporina, Tacrolimus |
| Atorva  |                                                                                           |                                                                                                                                |
| Simva   |                                                                                           |                                                                                                                                |
| Fluva   |  (2C9) | Ticlopidina, Amiodarone, Fluoxetina, Glibenclamide, Diclofenac                                                                 |
| Rosuva  |        |                                                                                                                                |
| Prava   |                                                                                           |                                                                                                                                |

30

## STATINE

- Principali reazioni avverse:  
Miotossicità (mialgie, miopatie, rabdomiolisi), cefalea, disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, dolori addominali), aumento transaminasi epatotossicità, reazioni psichiatriche (insonnia, aggressività, ecc) disfunzioni erettili
- Controindicazioni e Cautela d'uso:  
Gravidanza e allattamento, danno epatico, disturbi elettrolitici, traumi muscolari, deficit del metabolismo lipidico, convulsioni, ipotermia, acidosi metabolica, ipossia, infezioni virali
- Monitoraggio:  
transaminasi, creatina fosfochinasi (CPK), dosaggio colesterolo
- Monosomministrazione serale perché la biosintesi di colesterolo segue un ritmo circadiano aumentando di notte.  
Istruire il paziente di segnalare la comparsa di dolori muscolari; non assumere contemporaneamente alcool o succo di pompelmo

31

## Monitoraggio della terapia



La terapia – cronica – deve essere attentamente monitorata, sia per quanto riguarda l'efficacia (raggiungimento e mantenimento del target LDL-C) che la tollerabilità (aumento transaminasi e CPK).

Una scarsa tollerabilità potrebbe essere dovuta ad **interazioni** con altri farmaci (politerapia in atto)

In caso di intollerabilità va considerata sempre la possibilità di interazioni e si deve provare a ridurre il dosaggio e/o a cambiare molecola

32



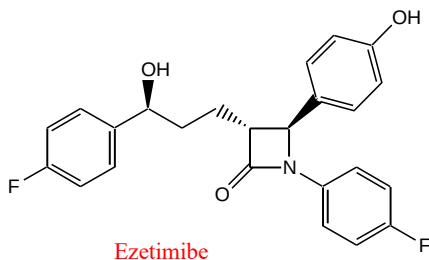
## Effetti collaterali delle statine

- Possono dare epatotossicità, per cui occorre monitorare la efficienza della funzionalità epatica.
- Sono riportate alterazioni metaboliche a livello muscolare, che comportano mialgia e miopatia. Specialmente associati con fibrati, hanno evidenziato rari casi di rabdomiolisi (degenerazione del tessuto muscolare che ha come conseguenza mioglobinuria e insufficienza renale acuta). Si consiglia di raccomandare ai pazienti di comunicare prontamente eventuali sintomi muscolari inspiegati durante la terapia.

33

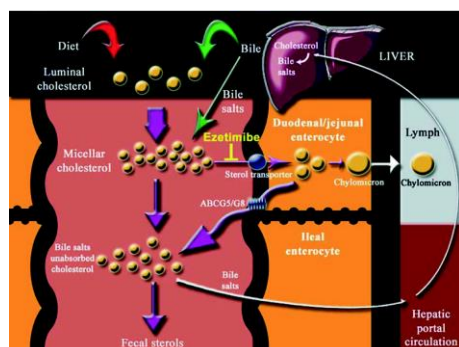
## Associazioni

- Per una elevata efficacia sono in genere programmate terapie con associazioni di farmaci.
- L'associazione statine-sequestranti acidi biliari è molto efficace per ridurre la concentrazione di LDL.
- Recentemente, alle statine si è associato un nuovo composto, la **Ezetimibe**.



34

## Ezetimibe



- L'ezetimibe va ad impedire l'assorbimento di **colesterolo alimentare** in modo **selettivo** (Non inibisce l'assorbimento delle vitamine come le resine).
- Tal quale, o come glucuronato, partecipa ad un ricircolo entero-epatico, che ne aumenta la durata di azione.
- In commercio si trova in associazione con Simvastatina.

35

## RESINE

La colestiramina e il colestipol sono resine a scambio ionico. Dopo somministrazione orale sequestrano gli acidi biliari nell'intestino, prevenendo così il loro riassorbimento ed evitando il circolo enteroepatico.



⇒ diminuzione dell'assorbimento del colesterolo esogeno e aumento del metabolismo del colesterolo endogeno, che viene incorporato negli acidi biliari nel fegato.

⇒ aumento dei recettori delle LDL sulle cellule epatiche e quindi un aumento della rimozione delle LDL dal circolo e una riduzione dei livelli di colesterolo LDL nel plasma.

36

### MECCANISMO D'AZIONE

**In condizioni fisiologiche, il 95% dei sali biliari secreti nel lume intestinale è riassorbito e riutilizzato.**

**Queste resine legano gli acidi biliari scambiando ioni  $\text{Cl}^-$  con cariche negative presenti sugli acidi biliari.**

L'azione ipocolesterolemizzante è dovuta al fatto che le resine, somministrate per os, non vengono assorbite e restano nell'intestino tenue.

In questo modo, legando gli acidi biliari, ne impediscono il riassorbimento, obbligando l'epatocita ad utilizzare molecole di colesterolo per la neosintesi degli acidi biliari.

37

## FITOSTEROLI E ESTERI DI FITOSTANOLI

**Ricavati dalla pasta di legno e usati come additivi a margarine e yogurt. Interferiscono con la presentazione delle micelle di steroli alla superficie cellulare.**

**Riducono moderatamente il colesterolo plasmatico ed hanno un Gusto migliore rispetto alle resine.**

Gli alimenti che contengono più fitosteroli sono gli oli vegetali, seguiti dalla frutta a guscio e dai cereali e loro derivati

38

## **Alirocumab (Praluent®) – Evolocumab (Repatha®)**

**Sono indicati** in adulti con ipercolesterolemia primaria (familiare eterozigote o non familiare) o dislipidemia mista, in aggiunta alla dieta, come trattamento di associazione con una statina o con una statina e altre terapie ipolipemizzanti, in caso non sia possibile raggiungere gli obiettivi per il colesterolo LDL con la dose massima tollerata di statine, oppure in monoterapia o in associazione con altre terapie ipolipemizzanti, in caso di intolleranza o controindicazione al trattamento con statine.

**Anticorpi monoclonali umani a somministrazione sottocutanea, che agiscono legandosi alla proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).**

39

## **Alirocumab (Praluent®) – Evolocumab (Repatha®)**

- La proteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) si lega con i recettori epatici delle LDL degradandoli.
- Questi farmaci, inibendo l'attività del PCSK9 evitano la degradazione del recettore delle LDL.
- L'aumentata presenza di recettori per le LDL sugli epatociti consente quindi una maggiore clearance di LDL dal torrente ematico.

40

**RACCOMANDAZIONE**

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in **prevenzione primaria** a carico del SSN nei seguenti scenari clinici:

- *pazienti di età  $\geq 12$  anni e  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).*
- *pazienti di età  $\geq 18$  anni e  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)*
  - in cui sono state escluse cause secondarie di ipercolesterolemia
  - che presentano un Dutch Lipid Score  $>8$
  - in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL  $> 130$  mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi,
    - che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe (vedi raccomandazioni al quesito 2) senza raggiungere il target
    - Oppure*
    - che presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1.

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione primaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello in particolare in presenza di un rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni molto alto (carte SCORE  $\geq 10\%$ ) e dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di C-LDL previsto di 130 mg/dL.

41

Gli inibitori PCSK9 potranno essere utilizzati in **prevenzione secondaria** nei seguenti scenari clinici:

- *pazienti di età  $\geq 12$  anni e  $\leq 80$  anni con ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) (solo evolocumab).*
- *pazienti di età  $\geq 18$  anni e  $\leq 80$  anni con:*
  - ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH)
  - Ipercolesterolemia non familiare
  - dislipidemia mista
- in cui si è dimostrata la presenza di livelli di C-LDL  $\geq 100$  mg/dL in almeno 3 determinazioni, eseguite in momenti diversi
  - ♦ che hanno assunto per almeno 6 mesi, in maniera regolare e continuativa, un trattamento ipolipemizzante costituito da una statina ad alta potenza (atorvastatina 40/80 mg/die o rosuvastatina 20/40 mg/die) associata ad ezetimibe (vedi raccomandazioni al quesito 2) senza raggiungere il target
  - Oppure*
  - ♦ presentano una intolleranza alle statine, definita secondo quanto richiesto dal registro AIFA e applicando l'algoritmo definito in Fig. 1.

Il G.d.L. ritiene che, nella prevenzione secondaria CV, evolocumab e alirocumab vadano considerati come trattamenti di terzo livello dopo aver accertato in ripetute misurazioni una distanza rilevante dal valore di LDL previsto di 100 mg/dL.

42

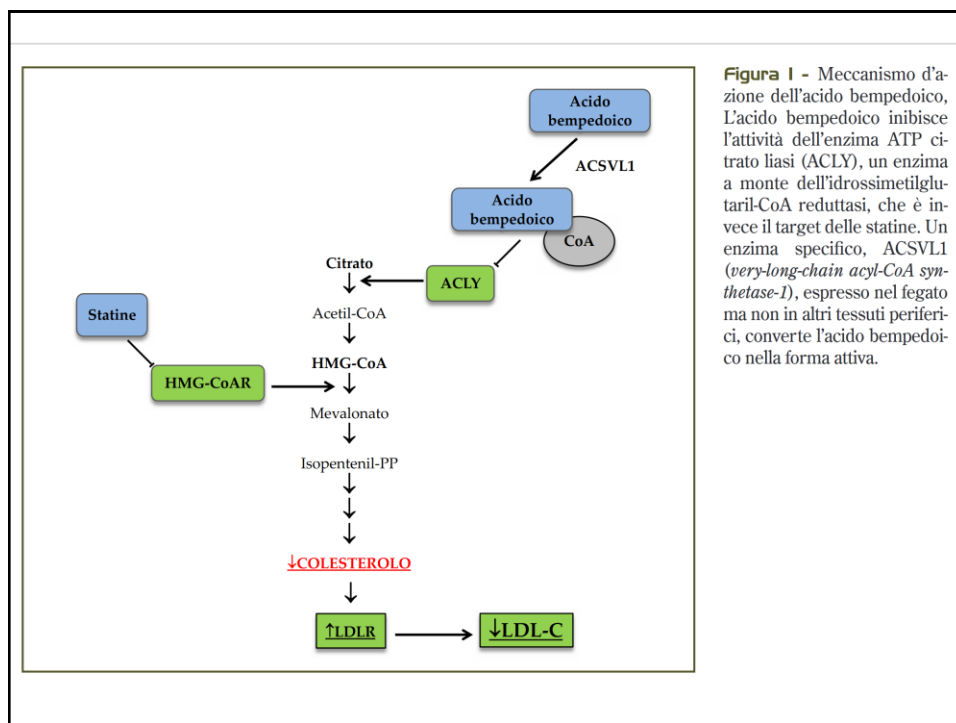
## FARMACOLOGIA per le lauree triennali e magistrali

| PRINCIPI ATTIVI                             | COLESTEROLO | TRIGLICERIDI | VLDL    | LDL       | HDL |
|---------------------------------------------|-------------|--------------|---------|-----------|-----|
| RESINE                                      | ↓ ↓         | ↑            | —       | ↓ ↓       | ↑   |
| STATINE                                     | ↓ ↓ ↓ ↓     | ↓            | ↓ ↓ ↓ ↓ | ↓ ↓ ↓ ↓   | ↑   |
| FIBRATI                                     | ↓           | ↓ ↓ ↓ ↓      | ↓ ↓ ↓ ↓ | ↓         | ↑ ↑ |
| DERIVATI DELL'ACIDO NICOTINICO              | ↓           | ↓ ↓ ↓ ↓      | ↓       | ↓         | ↑ ↑ |
| INIBITORI DELL'ASSORBIMENTO DEL COLESTEROLO | ↓           | ↓            | ↓       | ↓         | —   |
| INIBITORI DELLA PCSK9                       | ↓ ↓ ↓ ↓ ↓   | ↓ ↓          | ↓ ↓     | ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ | ↑   |

Figura 28.1. Effetti dei farmaci antidislipidemici sulle concentrazioni plasmatiche di colesterolo, trigliceridi e delle lipoproteine di trasporto.

[WWW.IDELSONGNOCCI.IT](http://WWW.IDELSONGNOCCI.IT)

43



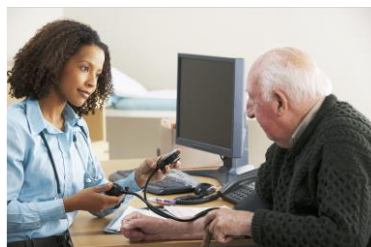
44

Nuova associazione  
**Triveram compresse**  
 Atorvastatina, perindopril, amlodipina

45

## Never too old for statin treatment?

The first reason is a scientific one. There is a gap in the evidence for statins for primary prevention in people older than 75 years.<sup>3</sup> In the PROSPER trial of 5084 male and female elderly patients in Scotland, Ireland, and the Netherlands, the primary endpoint, a composite of coronary death, non-fatal myocardial infarction, and fatal and non-fatal stroke, was significantly reduced in the secondary but not in the primary prevention subgroup.<sup>3</sup> In the HOPE-3 trial, which randomised 12705 men and women with intermediate risk of cardiovascular disease from 21 countries to 10 mg rosuvastatin or placebo, statin therapy did not reduce risk in participants aged 70 years or older.<sup>4</sup> An ongoing trial (STAREE; NCT02099123) is investigating the benefits and risks of primary prevention in healthy participants aged 70 years and above in Australia.



www.thelancet.com Vol 393 February 2, 2019

46