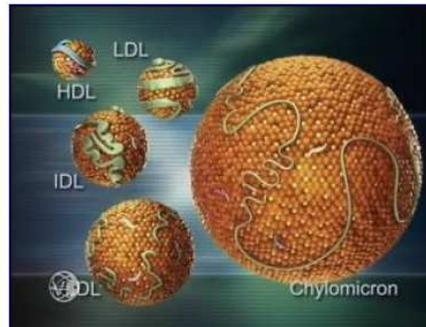


Farmaci ipolipemizzanti

- ✓ La prevalenza di dislipidemie nella popolazione è del 16%
- ✓ Elevati livelli di colesterolo LDL portano ad una elevata probabilità di eventi cardiovascolari avversi
- ✓ La riduzione del colesterolo LDL è intervento terapeutico fondamentale per ridurre rischio cardiovascolare
- ✓ La riduzione del rischio è proporzionale alla riduzione del colesterolo LDL

Lipoproteine

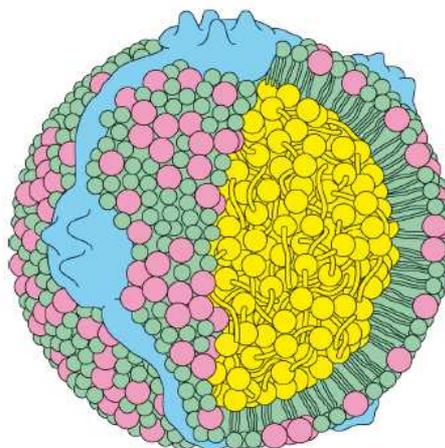
A causa di scarsa o nulla solubilità nel plasma (mezzo acquoso), i lipidi hanno bisogno di ancorarsi a proteine per poter circolare nel sangue. I lipidi vengono trasportati nel sangue sotto forma di aggregati micellari lipoproteici (**LIPOPROTEINE**) capaci di formare sospensioni stabili.



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

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.



- Colesterolo non esterificato
- Fosfolipide
- Estere del colesterolo
- Apolipoproteina B-100

Lipoproteine

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

- > migrazione elettroforetica in α -lipoproteine (HDL), pre- β -lipoproteine (VLDL) e β -lipoproteine (LDL)
- > densità crescente in chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, e HDL

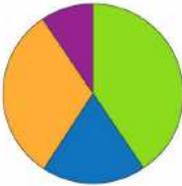
La lipoproteine possono essere classificate in base alla densità ed alle proprietà elettroforetiche

$<0,96$		chilomicroni
1,006-1,063 (LDL)		β -lipoproteine
$<1,006$ (VLDL)		Pre β -lipoproteine
1,063-1.21 (HDL)		α -lipoproteine

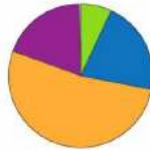
Le lipoproteine del plasma umano



VLDL



IDL



LDL



HDL

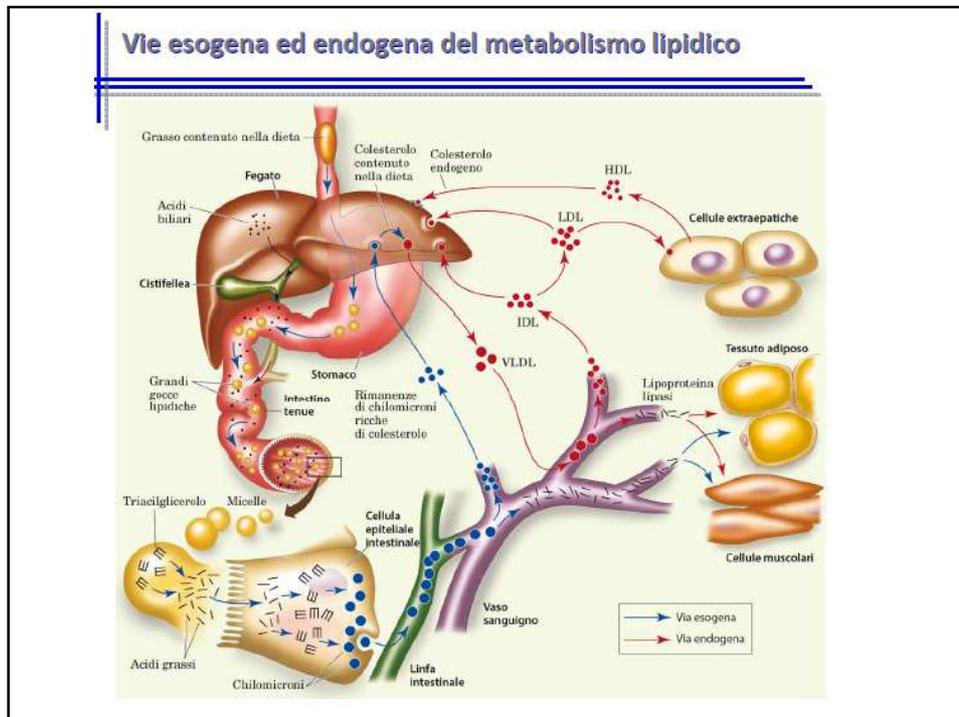
	Triglycedides
	Phospholipids
	Cholesterol
	Protein

There are 7 different sizes of LDL.
The smaller are the dangerous ones.
 The big ones are not associated with atherosclerosis.





Not dangerous Dangerous



Iperlipidemie

- Ipertrigliceridemie
- Ipercolesterolemie
- Iperlipidemie miste

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.

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)

MODIFICA STILE DI VITA

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



Migliora il profilo lipidico

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.

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.**

- B: Farmaci per l'ipertrigliceridemia e l'iperlipidemia mista.
- Derivati dell'acido fenossi isobutirrico. **Fibrati.**
- Derivati dell'**acido nicotinico.**

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

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.

LE STATINE: INIBIZIONE DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO



livello ATC/categoria		capite	ab die
Italia		174,43	1.134,15
C-Sistema cardiovascolare	55,34	468,05	
	Inibitori della HMG CoA riduttasi	10,40	69,86
	Antagonisti dell'angiotensina II, non associati	5,85	55,79
	Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici	3,78	37,81
	Derivati diidropiridici	4,43	51,12
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati	4,04	86,79
	Betabloccanti, selettivi	4,02	36,56
	Altri ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridizzanti	3,25	6,02
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici	3,03	22,98
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e calcioantagonisti	2,89	3,83
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e calcioantagonisti	1,74	9,60
	Antagonisti dell'Angiotensina II associati a Calcio antagonisti	1,41	4,22
	Bloccanti dei recettori alla adrenergici	1,24	7,52
	Nitraz organici	1,15	10,99
	Sulfonamidi, non associate	0,95	27,27
	Antiarritmici, classe IC	0,92	4,55
	Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici	0,65	3,60
	Betabloccanti selettivi e tiazidi	0,62	4,88
	Antagonisti dell'aldosterone	0,50	3,17
	Fibrati	0,37	2,56
	Antiarritmici, classe III	0,28	2,95
	Agonisti dei recettori dell'imidazolina	0,25	1,84
	Derivati benzotiazopiridici	0,24	1,40
	Derivati fenilchilaminici	0,18	1,53
	Betabloccanti selettivi ed altri diuretici	0,16	2,22
	Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio	0,15	2,79
	Betabloccanti, non selettivi	0,15	1,62
	Altri preparati cardiaci	0,14	0,14
	Diuretici ad azione diuretica maggiore e farmaci risparmiatori di potassio	0,13	0,66
	ACE inibitori, altre combinazioni	0,11	0,54
	Glicosidi digitalici	0,10	2,03
	Inibitori della renina	0,10	0,31

Rapporto
Osmed 2016

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2016

Tabelle 18. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-33N: confronto 2012-2016

ATC	Principio attivo	DDO/1000 ab die	%	Rango 2016	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012
A	Colecalciferolo	104,12	9,18	1	1	1	-	-
B	Acido folico	66,33	5,85	2	2	3	1	3
C	Rampril	61,28	5,40	3	3	2	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,57	4,63	4	4	4	2	2
C	Atorvastatina	37,75	3,33	5	5	5	4	5
C	Amiodipina	26,69	2,35	6	6	6	5	4
C	Furosemide	24,65	2,17	7	7	7	6	6
A	Metformina	20,54	1,81	8	9	10	10	10
A	Pantoprazolo	20,05	1,77	9	8	9	11	11
H	Levodroina	19,62	1,73	10	10	12	8	8
A	Oneprazolo	17,63	1,55	11	11	11	9	9
A	Lansoprazolo	16,57	1,46	12	12	8	7	7
C	Simvastatina	14,73	1,30	13	13	13	12	13
C	Valsartan	14,60	1,29	14	14	14	14	14
C	Nebivololo	14,23	1,25	15	15	16	15	16
C	Rosuvastatina	12,32	1,09	16	17	15	13	12
A	Esomeprazolo	12,25	1,08	17	16	17	17	19
C	Endapril	10,55	0,93	18	18	18	16	15
C	Valsartan e diuretici	10,54	0,93	19	19	19	18	18
G	Tamsulosina	9,49	0,84	20	21	23	24	24
C	Lercanidipina	9,30	0,82	21	22	22	21	21
C	Bisoprololo	9,25	0,82	22	27	27	32	-
C	Atenololo	9,15	0,81	23	20	21	20	20
C	Telmisartan	8,91	0,79	24	24	24	22	23
J	Amoxiciclina e acido clavulanico	8,67	0,76	25	25	25	25	25
C	Irbesartan	8,49	0,75	26	26	26	23	22
C	Omnesartan	8,05	0,71	27	-	-	-	-
C	Nitroglicerina	8,03	0,71	28	23	20	19	17
C	Candesartan	7,97	0,70	29	28	29	27	26
G	Alituzosina	7,85	0,69	30	-	-	-	-

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)

19

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice and drug treatment for most	Lifestyle advice and drug treatment	Lifestyle advice and drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle advice, consider drug	Lifestyle advice and concomitant drug treatment			
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.
European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381
2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias.
European Heart Journal (2016) doi:10.1093/eurheartj/ehw272

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 iniziali¹⁰.

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

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		

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
- Raccomandazioni d'uso:
Istruire il paziente di segnalare la comparsa di dolori muscolari; non assumere contemporaneamente alcool o succo di pompelmo;

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)

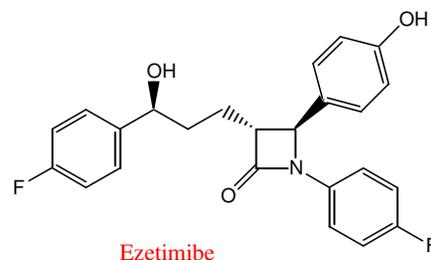
In caso di intollerabilità va considerata sempre la possibilità di interazioni e si deve provare a ridurre il dosaggio e/o a cambiare molecola

Effetti collaterali delle statine

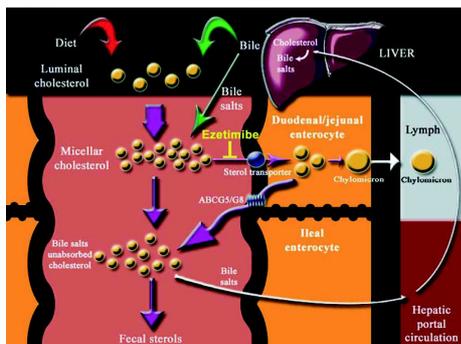
- Possono dare epatotossicità, per cui occorre monitorare la efficienza della funzionalità epatica.
- Sono riportate alterazioni metaboliche a livello muscolare, che comportano mialgia e miopatia. Specialmente associati con fibrati, hanno evidenziato rari casi di rabdomiolisi (degenerazione del tessuto 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.

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**.



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.

trattamento. Sempre in accordo alla Nota AIFA 13, l'associazione con ezetimibe è rimborsata solo in caso di mancato raggiungimento dello specifico target terapeutico con la massima dose tollerata di statina ed a seguito della comparsa d'intolleranza. I fibrati sono rimborsati per particolari categorie di pazienti con dislipidemie con alti livelli di trigliceridi, oppure come terapia di terzo livello associati a statine nella ipercolesterolemia monogenica familiare, nella disbetalipoproteinemia, nelle iperchilomicronemie e nelle gravi ipertrigliceridemie. Per queste due ultime condizioni, assieme all'iperlipidemia combinata, la Nota AIFA 13 prevede anche il rimborso degli Omega 3.

Rapporto Osmed 2015