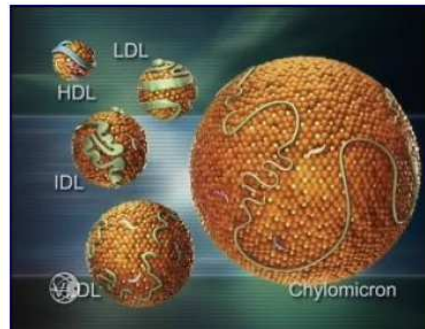


Farmaci ipolipemizzanti

- ✓ 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

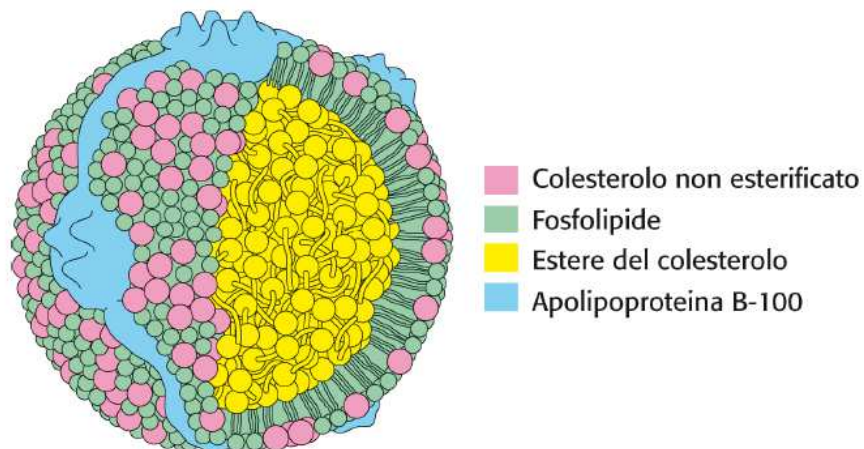
A causa di scarsa o nulla solubilità nel plasma (mezzo acquoso), i lipidi hanno bisogno di ancorarsi a proteine per poter circolare nel sangue. I lipidi vengono trasportati nel sangue sotto forma di aggregati micellari lipoproteici (**LIPOPROTEINE**) capaci di formare sospensioni stabili.



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.



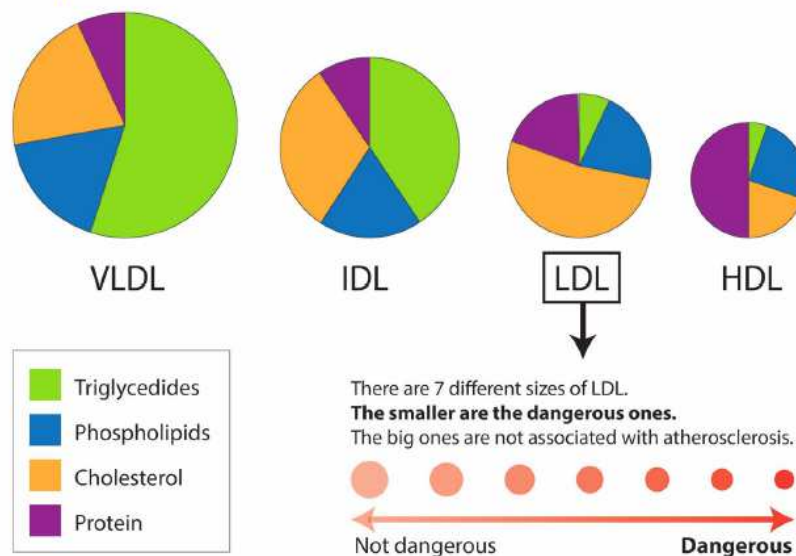
Lipoproteine

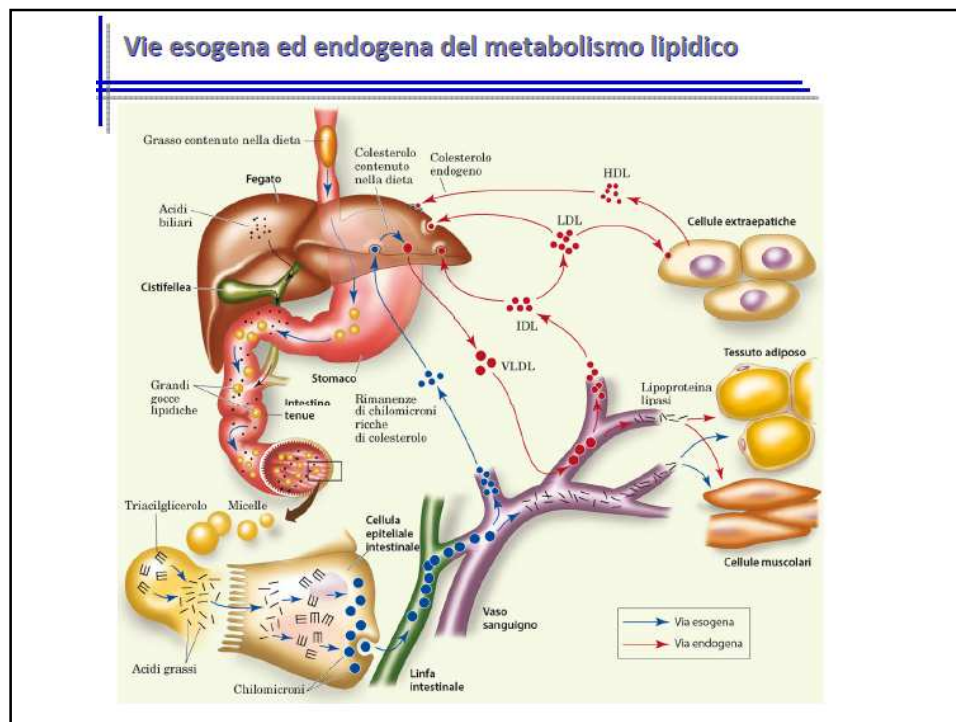
Le lipoproteine sono classificate in base alle loro **caratteristiche fisiche e composizione chimica**. In particolare sono suddivise sulla base della:

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



Le lipoproteine del plasma umano





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.**
- 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.**

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®)

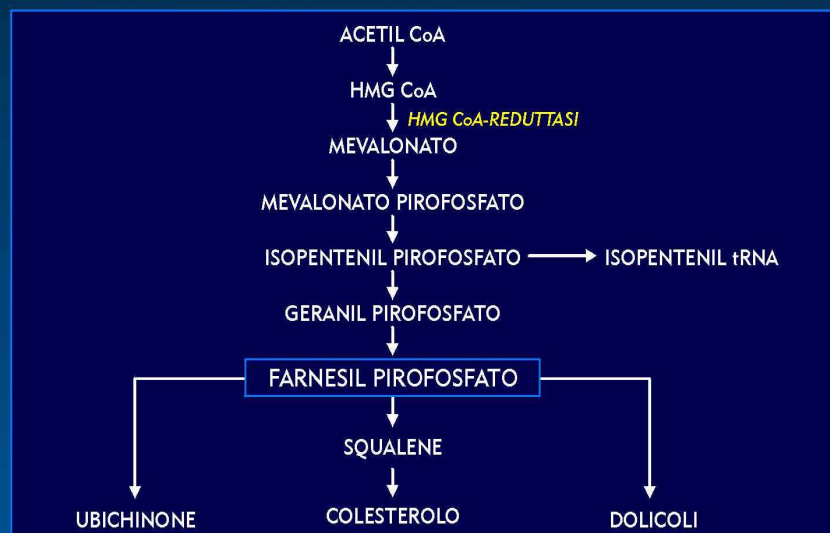
➤ Fibrati

- 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/Scatognapi		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		5,85	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 ipocosterelemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti		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
diuretici		1,74	9,60
Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e calcioantagonisti		1,41	4,22
Antagonisti dell'Angiotensina II associati a Calcio antagonisti		1,24	7,52
Bloccanti dei recettori alla adrenergici		1,15	10,99
Nitrat organici		0,95	27,27
Sulfonamidi, non associate		0,92	4,55
Antiaritmici, classe IC		0,65	3,60
Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici		0,62	4,88
Betabloccanti selettivi e tiazidi		0,50	3,17
Antagonisti dell'aldosterone		0,37	2,56
Fibrati		0,28	2,95
Antiaritmici, classe III		0,25	1,84
Agonisti dei recettori dell'imidazolina		0,24	1,40
Derivati benzotiazopirici		0,18	1,53
Derivati fenilchalinici		0,16	2,22
Betabloccanti selettivi ed altri diuretici		0,15	2,79
Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio		0,15	1,62
Betabloccanti, non selettivi		0,14	0,14
Altri preparati cardiaci		0,13	0,66
Diuretici ad azione diuretica maggiore e farmaci risparmiatori di potassio		0,11	0,54
ACE inibitori, altre combinazioni		0,10	2,03
Glicosidi digitali		0,10	0,31
Inibitori della renina		0,10	0,31

Rapporto
Osmed 2016

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2017

Tabella 2.10 Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2017-2016					
ATC	Principio attivo	DDO/1000 ab die	%*	Rango 2017	Rango 2016
C	ramipril	61,4	6,3	1	1
B	acido acetilsalilico	43,3	4,4	2	2
C	atorvastatina	41,1	4,2	3	3
C	amlodipina	26,4	2,7	4	4
C	tirofenidina	24,5	2,5	5	5
A	metformina	21,1	2,2	6	6
A	panitoprazolo	20,4	2,1	7	7
H	levodropona	19,9	2,0	8	8
A	omeprazolo	17,0	1,7	9	9
A	lansoprazolo	15,4	1,6	10	10
C	nebivololo	14,6	1,5	11	13
C	valsartan	14,6	1,5	12	12
C	simvastatina	14,3	1,5	13	11
A	esomeprazolo	12,6	1,3	14	15
C	rosuvastatina	12,0	1,2	15	14
A	colecalciferolo	10,5	1,1	16	25
C	valsartan/didroclorazide	10,1	1,0	17	17
C	bisoprololo	9,9	1,0	18	20
C	enalapril	9,8	1,0	19	16
G	tamulosina	9,6	1,0	20	18
C	lercanidipina	9,2	0,9	21	19
C	atenololo	8,8	0,9	22	21
C	telmisartan	8,7	0,9	23	22
J	amoxicillina/acido clavulamico	8,6	0,9	24	23
C	olmesartan	8,6	0,9	25	26
C	irbesartan	8,2	0,8	26	24
C	candesartan	8,1	0,8	27	28
G	alfaxetina	8,0	0,8	28	29
N	paroxetina	7,7	0,8	29	30
C	losartan	7,5	0,8	30	31
Totale		491,7			
Totale DDO classe A-SSN		972,7	50,6		

*Calcolata sul totale del consumo in regime di assistenza convenzionata

Tabella 3.2.5a. Ipolipemizzanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2013-2017

Sottogruppi e sostanze	2013	2014	2015	2016	2017	Δ % 17-16
Statine	65,6	67,9	69,8	72,0	74,9	3,9
Ezetimibe da sola o in associazione	4,4	4,9	5,5	6,3	7,2	14,3
Omega 3	4,5	3,6	3,7	3,8	4,1	7,1
Fibrati	2,4	2,5	2,6	2,6	2,6	2,0
Inibitore della PCSK9	-	-	-	0,0	0,0	>100
Inibitore della MTP	-	-	-	0,0	0,0	5,0
Ipolipemizzanti	76,9	79,0	81,6	84,7	88,8	4,8
rosuvastatina	15,2	14,0	13,1	12,5	12,1	-2,6
atorvastatina	29,0	33,0	36,2	39,5	43,1	8,9
ezetimibe/simvastatina	3,4	3,5	3,7	3,9	4,2	7,1
ezetimibe	1,0	1,4	1,9	2,4	3,0	26,2
omega 3	4,5	3,6	3,7	3,8	4,1	7,1
simvastatina	16,1	15,7	15,3	15,0	14,6	-2,4
lovastatina	0,9	0,9	1,0	1,1	1,2	6,1
pravastatina	3,1	3,1	3,0	3,0	3,0	-0,4
fenofibrato	2,1	2,3	2,3	2,3	2,4	3,2
lomitapide	15,2	14,0	13,1	12,5	12,1	-2,6

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)

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	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	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%

G ITAL 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)

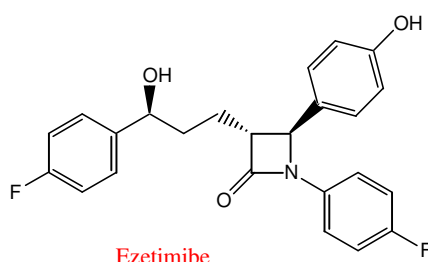
In caso di intollerabilità va considerata sempre la possibilità di interazioni e si deve provare a ridurre il dosaggio e/o a cambiare molecola

Effetti collaterali delle statine

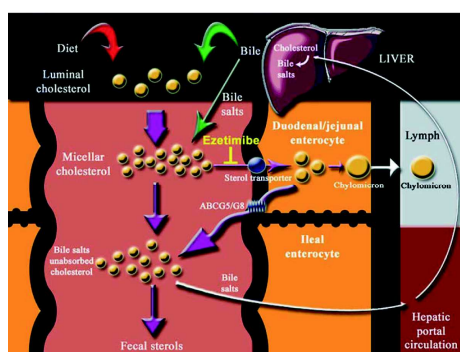
- Possono dare epatotossicità, per cui occorre monitorare la efficienza della funzionalità epatica.
- Sono riportate alterazioni metaboliche a livello muscolare, che comportano mialgia e miopatia. Specialmente associati con fibrati, hanno evidenziato rari casi di rabdomiolisi (degenerazione del tessuto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

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 proproteina convertasi subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9).

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.

