

La Flow Chart SICOA per l'utilizzo delle statine

Cesare Proto*, Claudio Chimini**

* *Primario U.O. di Cardiologia - Istituto Clinico Sant'Anna - Brescia
Presidente Nazionale SICOA*

** *U.O. di Cardiologia - Istituto Clinico Sant'Anna - Brescia
Segretario Nazionale SICOA*

Il National Cholesterol Education Program (NCEP) ha recentemente pubblicato il rapporto aggiornato sulla gestione delle dislipidemie (Adult Treatment Panel III o ATP III) contenente le linee guida per il trattamento dell'adulto e nuove indicazioni per il medico e per il paziente. È stato stimato che, poiché viene sensibilmente allargata la tipologia di pazienti candidati alla terapia ipolipemizzante, la corretta applicazione delle nuove linee guida, comporterà un aumento consistente (circa tre volte) del numero di pazienti, che dovrebbero essere sottoposti a terapia

Comparison of efficacy and clinical benefits in large, long-term statins vs placebo trials							
Trial	Sample Size	Follow-up (years)	LDC			CD + MI % of reduction	CHD red
			mmol/L baseline	mmol/L change	% change		
4 S	4444	5.4	4.9	1.7	-36	34	0,944
HPS	20536	4.9	3.4	1.0	-31	27	0,87
WOSCOP	6595	5.2	5.0	1.3	-26	29	1,115
CARE	4159	5.0	3.6	1.0	-28	524	0,857
LIPID	9014	5.0	3.9	0.9	-25	24	0,96
PROSPER	5804	3.2	3.8	1.0	-27	19	0,703
ASCOT-LLA	10305	3.3	3.4	1.0	-29	36	1,241
AFPACS/Text CAPS	6605	5.1	3.9	1.0	-27	37	1,37
LIPS	1677	6.1	3.4	0.9	-27	31	1,148
ALERT	6102	3.9	4.1	1.0	-32	28	0,875
CARDS	2838	3.9	3.02	1.2	-40	37	0,925
TC, total cholesterol, CD, cardiac death; MI, myocardial infarction.							Media: 1,001

Tab. 1

farmacologica, in particolare con le statine. Secondo il NCEP, la stragrande maggioranza di pazienti (> 90%) candidata alla terapia con le statine, raggiunge il livello target stabilito dalle linee guida con una riduzione del colesterolo plasmatico intorno al 35%. Questo dato sembra confermato da una recente metanalisi di diversi studi di prevenzione primaria e secondaria, nella quale è emerso che in pazienti trattati con statine, la riduzione media del C-LDL si

Percentage Change in Plasma Concentration of Low-density Lipoprotein Cholesterol with Approved Dosages of the Six Currently Available Statins in Patients with Hypercholesterolemia		
Statin	Dose (mg/day)	LDL Cholesterol (%)
Atorvastatin	10	- 38
	20	- 46
	40	- 51
	80	- 54
Pravastatin	10	- 19
	20	- 24
	40	- 34
Simvastatin	10	- 28
	20	- 35
	40	- 41
Fluvastatin	80	- 46
	20	- 17
	40	- 23
Lovastatin	80*	- 36
	20	- 29
	40	- 32
Cerivastatin	80	- 48
	0,3	- 31
	0,4	- 36
	0,8	- 45

* Extended-release formulation (- 36%); 40 mg twice daily (- 32%).
LDL = low-density lipoprotein.

Tab. 2

aggravava intorno al 30% e che questo effetto era associato ad una significativa diminuzione del rischio di infarto, ictus e mortalità totale (Hennekens CH et al, Clin Cardiol 2001, 24: 112-115). Tutti gli studi clinici depongono per un rapporto lineare tra riduzione % del colesterolo e riduzione % degli eventi cardiovascolari uguale a 1 (Tab. 1). E tutte le



Human Cytochrome P450 Isoenzymes Known to Oxidize Clinically Used Drugs			
CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
Alprenolol	Diazepam	Amitriptyline	Amiodarone
Diclofenac	Ibuprofen	Bufaralol	Atorvastatin
Fluvastatin	Mephenytoin	Codeine	Cerivastatin
Hexobarbital	Methylphenobarbital	Debrisoquine	Clarithromycin
N-desmethyldiazepam	Omeprazol	Dextromethorphan	Cyclosporine A
Tolbutamide	Proguanil	Encainide	Diltiazem
Warfarin	Phenytoin	Flecainide	Erythromycin
Rosuvastatin	Rosuvastatin	Imipramine	Ketoconazole
		Metoprolol	Itraconazole
		Mibefradil	Lovastatin
		Nortriptyline	Mibefradil
		Perhexiline	Midazolam
		Perphenazine	Nefazodone
		Propafenone	Nifedipine
		Propranolol	Protease inhibitors
		Sparteine	Quinidine
		Thioridazine	Sidefanil
		Timolol	Simvastatin
			Terbinafine
			Verapamil
			Warfarin

Tab. 3

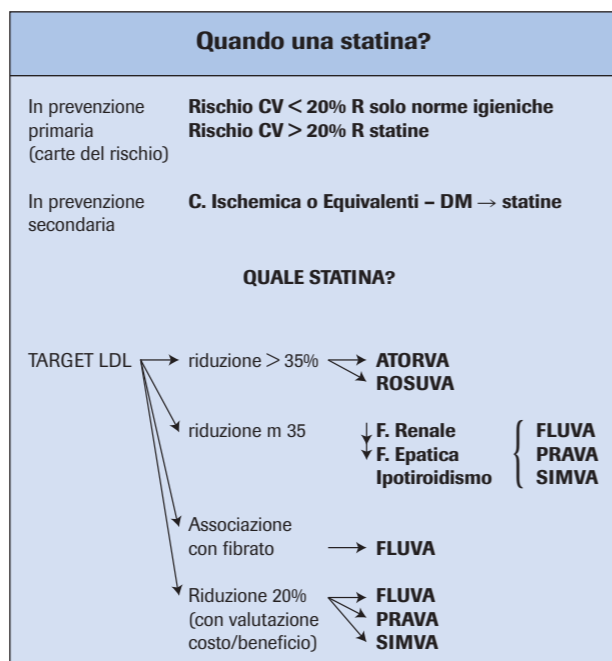
statine, seppure con differenze di efficacia tra l'una e l'altra, permettono di raggiungere diminuzioni adeguate della colesterolemia LDL (Tab. 2). Se sul piano dell'efficacia, intesa come raggiungimento del goal terapeutico, le differenze tra le varie statine sono probabilmente di limitata portata clinica, quelle relative a farmacocinetica, via di eliminazione, metabolismo, sono invece sostanziali.

Ad esempio le statine non si differenziano per la tendenza a causare di per sé eventi avversi, mentre si differenziano in maniera anche sostanziale nella tendenza a dare interazioni con altri farmaci e di conseguenza a generare concentrazioni plasmatiche elevate.

Poiché l'esposizione ad alte concentrazioni di statina nei tessuti periferici, in particolare la muscolatura scheletrica, è la causa principale della tossicità extra-epatica di questa classe di farmaci, ne consegue che anche il profilo di sicurezza delle singole statine può essere profondamente diverso. Lo spettro di interazione tra statine ed altre terapie, assume

Monitoraggio nella terapia con statine	
Esami ematochimici	CPK – SGOT – Emocromo Assetto lipidico – TSH (Anziano) Funzione renale (Anziano)
Controlli	Dopo 1-2 mesi Dopo 1 anno Se cambio dosaggio Se cambio terapia di associazione Se aggiunta farmaco miotossico: se CPK < 3 volte valore normale se CPK > 3 volte valore normale → stop se SGOT > 5 volte valore normale → stop se Chirurgia Maggiore

Tab. 4



Tab. 5

un'importanza notevole ai fini della sicurezza del paziente, soprattutto se si considera l'allargamento della tipologia di pazienti che potenzialmente potrebbero ricevere la terapia con statina, come suggerito dalla recenti linee-guida del NCEP. (anziani, nefropatici, diabetici) (Tab. 3). L'evoluzione della moderna terapia con le statine deve tenere conto di queste importanti considerazioni:

- agire contemporaneamente su LDL-c (tutte le sottofrazioni comprese le LDL piccole e dense) HDL e TG;
- raggiungere gli obiettivi terapeutici per tutti i para-

- metri lipidici in un'alta percentuale di pazienti;
- assicurare un'elevata sicurezza anche a dosaggi più alti;
- possedere un basso potenziale di interazioni con altri farmaci;
- garantire una copertura prolungata sull'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi;
- ben tollerata nel paziente anziano e/o nefropatico;
- avere un basso costo giornaliero di terapia.

Sulla base di queste considerazioni emerse dal contributo interattivo di specialisti e medici del territorio abbiamo identificato quale migliore scelta operare in un determinato paziente, considerando che le linee-guida, a questo proposito, indicano l'esigenza di raggiungere il target: obiettivo cui puntare in modo intelligente, impiegando i farmaci con flessibilità. Nel mondo reale, assume importante rilevanza il tema della sicurezza di impiego, specie nelle terapie di associazione.

Nonostante tutte le statine disponibili siano sicure, il profilo delle interazioni è differente da molecola a molecola, e va tenuto nel debito conto. L'approccio al paziente che necessita, oltre ad un attento stile di

vita, di un supporto farmacologico per raggiungere i valori target di C-LDL previsto dalle linee guida raccolte nell'ATP III (Adult Treatment Panel III), rivuluto nel 2004, deve essere considerato secondo lo stato clinico del paziente, in particolare secondo le patologie associate ed i farmaci assunti. Il beneficio clinico della riduzione del C-LDL deve confrontarsi sempre con il rischio che un tale farmaco pur efficace

nella riduzione degli eventi cardiovascolari può determinare in un dato soggetto. Sono state queste le motivazioni che nella tavola rotonda del III Congresso Nazionale SICOA "La scelta migliore della statina per ogni paziente: a chi, come, quando e perché?" hanno portato, dopo ampia discussione, a prestare particolare attenzione al monitoraggio della terapia con statine (Tab. 4). Nello

stesso tempo è consigliabile scegliere una diversa statina a seconda del paziente da trattare (Tab. 5). È da evitare inoltre l'associazione di una statina con farmaci che abbiano una comune sede metabolica e pertanto è stata costruita una flow-chart nella quale si evidenzia quali effetti collaterali, specie a livello epatico e/o muscolare, possono determinare alcune associazioni (Tab. 6).

Evitare associazioni con farmaci	
FLUVA	DICLOFENAC - WARFARIN
ROSUVA	DICLOFENAC - WARFARIN OMEPRAZOLO - CICLOSPORINA
ATORVA SIMVA	AMIODARONE - CLARITROMICINA CICLOSPORINA - ERITROMICINA LACIDIPINA - KETACONAZOLO WARFARIN - NIFEDIPINA DIGOXINA - DILTIAZEM

Tab. 6

LETTERE AL DIRETTORE

Allo scopo di attivare un più proficuo e continuo dialogo ed interscambio di idee fra Redazione della rivista, Autori e Lettori, tutti i Soci sono invitati ad inviare "Lettere" al Direttore, con commenti, osservazioni personali ed eventuali critiche sul contenuto della Rivista, o proposte su temi che si vorrebbero vedere trattati. Il Direttore risponderà nel numero successivo della rivista, direttamente o tramite l'Autore o l'esperto più competenti. Nella rubrica "Lettere al Direttore" potranno trovare spazio anche dibattiti a distanza fra i lettori, su temi controversi, dialoghi che potranno continuare su numeri successivi della rivista.

Inviare eventuali quesiti a:

cardiologyscience@sicoa.net