- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:52:02

Rassegne

La terapia con statine nella riduzione del rischio cardiovascolare

Massimo Chiariello

Cattedra di Cardiologia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

(Ital Heart J Suppl 2001; 2 (3): 221-223)

© 2001 CEPI Srl

Introduzione al Simposio "L'evoluzione della terapia con statine: dosaggi, effetti ed impieghi terapeutici" - 61° Congresso Nazionale della Società Italiana di Cardiologia (Roma, 16-20 dicembre 2000).

Per la corrispondenza:

Prof. Massimo Chiariello

Cattedra di Cardiologia
Università degli Studi "Federico II"
Via S. Pansini, 5
80131 Napoli

La forte associazione tra elevati livelli ematici di colesterolo e mortalità cardiovascolare è nota ormai da numerosi decenni, tanto da aver condotto ad annoverare la colesterolemia tra i principali determinanti del rischio cardiovascolare globale sia negli uomini che nelle donne. Tale associazione riguarda in generale tutte le frazioni del colesterolo, inclusa la colesterolemia totale, il colesterolo LDL e il colesterolo HDL. Un aspetto importante da ricordare è che, sebbene elevati livelli di colesterolemia determinino un aumento del rischio cardiovascolare sia nei soggetti portatori noti di cardiopatia ischemica che in quelli apparentemente esenti da tale patologia, l'aumento del rischio è significativamente più elevato nei soggetti già affetti da cardiopatia. Infatti, in uno studio epidemiologico su 2541 soggetti, di cui il 17% già affetto da cardiopatia ischemica, seguiti per un periodo di 10 anni, è stato osservato che il rischio di morte cardiovascolare era del 3.8% a 10 anni nei soggetti affetti da cardiopatia ma con livelli normali di colesterolo, mentre aumentava al 19.6% in quelli con colesterolo elevato. Viceversa, nei soggetti senza evidenza di cardiopatia il rischio era solo dell'1.7% in quelli con colesterolemia totale normale ed aumentava al 4.9% in quelli con colesterolemia elevata[1].

Tali dati epidemiologici supportano quindi ampiamente la possibilità di perseguire un'efficace prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica abbassando i livelli di colesterolo.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacologici delle statine

L'avvento degli inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduttasi ha da quasi un decennio rivoluzionato il trattamento dell'ipercolesterolemia. Attualmente le statine sono i farmaci più utilizzati per la loro elevata efficacia nella riduzione dei livelli di colesterolo totale e LDL, nonché per l'eccellente tollerabilità e maneggevolezza. Come è noto tali farmaci agiscono inibendo la tappa limitante della biosintesi del colesterolo a livello epatico. La ridotta concentrazione di colesterolo negli epatociti determina un aumento dell'esposizione dei recettori per le LDL che così comporta una riduzione dei livelli circolanti di LDL e dei loro precursori. Tuttavia, sebbene il meccanismo d'azione principale sia rappresentato dalla depurazione ematica del colesterolo attraverso i recettori, la capacità di ridurre anche la produzione epatica di apolipoproteina B-100 e di lipoproteine ricche in trigliceridi rende conto dell'efficacia di alcune statine anche nei soggetti con omozigosi per ipercolesterolemia familiare nei quali non vi è praticamente sintesi di recettori funzionanti.

Il principale effetto metabolico delle statine è rappresentato dalla riduzione dei livelli di LDL con modesto innalzamento dei livelli di HDL. La riduzione dei livelli di LDL appare dose-dipendente ed è dell'ordine del 27% con 10 mg di simvastatina fino al 48% con 80 mg di simvastatina. Viceversa, l'aumento delle HDL non supera il 4-8% ed è indipendente dalla dose utilizzata. L'azione sui trigliceridi appare invece proporzionale ai livelli basali e correlata alla capacità del farmaco di ridurre i livelli di LDL. In generale si può ritenere che l'effetto di riduzione delle LDL aumenta del 7% per ogni raddoppio della dose di farmaco. Tra le statine oggi disponibili per l'uso

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:52:02

clinico, la cerivastatina è l'unica dimostratasi efficace a dosi < 1 mg.

I principali effetti collaterali della terapia con statine sono rappresentati dalla tossicità epatica e muscolare. La tossicità epatica è l'evenienza più frequente. L'incidenza di un aumento dei valori di transaminasi superiore ad almeno 3 volte i limiti normali è dell'1% per tutte le statine, ed il rischio di tale evenienza appare correlato alla dose utilizzata. La sospensione del farmaco, che è raccomandata in questi casi, generalmente riporta il livello delle transaminasi nella norma nel giro di 2-3 mesi[2].

Il più temibile effetto collaterale delle statine è però rappresentato dalla miopatia, che può definirsi come dolore o astenia muscolare associati ad un innalzamento dei valori di creatinchinasi di almeno 10 volte superiore ai limiti normali. L'incidenza della miopatia è di 1/1000 pazienti, ed è anch'essa correlata alla dose utilizzata. Il mancato riconoscimento di tale complicanza può condurre alla rabdomiolisi e conseguente insufficienza renale.

Essendo entrambi gli effetti collaterali dose-dipendenti può risultare vantaggioso l'impiego di statine i cui dosaggi efficaci siano particolarmente bassi.

L'impiego delle statine nella prevenzione primaria della cardiopatia ischemica

Il principale studio finora disponibile sul ruolo delle statine in prevenzione primaria è lo studio scozzese (WOSCOPS)[3] pubblicato alcuni anni or sono. In tale studio è stata dimostrata una riduzione del rischio combinato di morte ed infarto miocardico a 5 anni in pazienti a basso rischio e senza evidenza di cardiopatia trattati con 40 mg/die di pravastatina. In tale categoria di soggetti, con colesterolo LDL medio di 192 mg/dl si è ottenuta una riduzione della mortalità del 22% rispetto al placebo, molto vicina alla significatività ($p = 0.051$), anche se tenendo conto delle caratteristiche dei pazienti arruolati nello studio si stima sia necessario trattare 42 soggetti con tali caratteristiche per prevenire un evento cardiaco maggiore.

In un altro importante studio di prevenzione primaria[4] è stato invece osservato che il trattamento con lovastatina in soggetti con livelli medi di colesterolo LDL di 150 mg/dl è stato in grado di ridurre significativamente (37%) l'incidenza di eventi cardiaci maggiori anche se non si è osservato un effetto significativo sulla mortalità.

L'impiego delle statine nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica

Lo studio di prevenzione secondaria che ha segnato una tappa fondamentale nel trattamento dell'ipercolesterolemia è il 4S[5], pubblicato nel 1994, in cui 4444 pazienti con cardiopatia ischemica e livelli medi di colesterolo LDL di 188 mg/dl sono stati randomizzati al trattamento con placebo o con 20-40 mg di simvastatina. Tale studio ha inequivocabilmente dimostrato una riduzione del 30% della mortalità nei pazienti trattati, altamente significativa. Dai dati dello studio è possibile estrapolare che bastano solo 15 pazienti con le caratteristiche del 4S trattati con statine per prevenire un evento cardiaco maggiore (morte cardiaca o infarto miocardico). I risultati del 4S sono stati ulteriormente confermati dallo studio CARE[6] in cui sono stati trattati con pravastatina pazienti con pregressa necrosi miocardica e valori di colesterolo LDL non particolarmente elevati (media 139 mg/dl). In tale studio non si è osservato un effetto significativo sulla mortalità ma una riduzione altamente significativa del 24% degli eventi coronarici maggiori.

Infine, nel più recente studio LIPID[7] è stata osservata una drammatica riduzione del 24% della mortalità cardiovascolare e del 22% della mortalità per tutte le cause in un periodo di osservazione di 6 anni in pazienti con anamnesi di infarto miocardico o angina instabile e livelli di colesterolemia tra 159 e 270 mg/dl. Un'osservazione estremamente importante di tale studio è stata che la riduzione della mortalità era altamente significativa anche nel sottogruppo di pazienti con livelli di colesterolo < 210 mg/dl.

Meccanismi di protezione cardiovascolare delle statine

Numerosi studi hanno dimostrato che le statine sono in grado di ridurre la progressione o di indurre una regressione delle lesioni aterosclerotiche. Tuttavia l'eclatante effetto sulla riduzione degli eventi cardiovascolari appare difficilmente spiegabile dalla modesta entità della regressione dell'aterosclerosi coronarica. Peraltro, nello studio MAAS[8] è stato dimostrato che una significativa regressione delle lesioni aterosclerotiche si verifica solo a distanza di circa 4 anni dall'inizio della terapia con statine, laddove i favorevoli effetti sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari sono evidenti già dopo pochi mesi di trattamento. Tale osservazione ha aperto la strada a nuove ipotesi sui meccanismi protettivi delle statine. La principale di tali ipotesi spiega gli effetti favorevoli sugli eventi cardiovascolari come conseguenza della regressione della disfunzione endoteliale, la quale comporterebbe una stabilizzazione delle placche aterosclerotiche. Come noto l'ipercolesterolemia riduce la produzione ed aumenta la degradazione dell'ossido nitrico, e l'abbassamento dei livelli di colesterolo ottenuto con le statine determina un miglioramento significativo della funzione endoteliale. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il rischio cardiovascolare aumenta

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.91 Sat, 05 Jul 2025, 19:52:02

parallelamente al grado di disfunzione endoteliale. Clinicamente, il miglioramento della funzione endoteliale potrebbe spiegare la riduzione della frequenza e dell'intensità degli episodi ischemici in pazienti coronaropatici trattati con statine. Tuttavia, gli effetti favorevoli delle statine potrebbero essere anche in parte indipendenti dalla riduzione dei livelli di colesterolo. È stato infatti osservato che le statine sono in grado di stimolare la trascrizione dei geni dell'ossido nitrico-sintasi in cellule isolate *in vitro*, e, in animali da esperimento, il miglioramento della funzione endoteliale avviene a dosi che non modificano le concentrazioni di LDL. Infine, studi ancora più recenti in un modello animale di restenosi carotidea hanno dimostrato che il trattamento con alte dosi di statine è in grado di ridurre la proliferazione neointimale intervenendo sui meccanismi molecolari di trascrizione dei geni *ras* che presiedono alla duplicazione cellulare.

In definitiva si può concludere che il trattamento con statine rappresenta oggi un elemento indispensabile della corretta terapia della cardiopatia ischemica. Tale trattamento è tuttavia ancora largamente sottoutilizzato in quasi tutti i paesi europei e negli stessi Stati Uniti, come recentemente dimostrato dai dati dello studio EUROASPIRE[9]. Tale sottoutilizzazione potrebbe risultare ancora maggiore tenendo conto del costante allargamento dei soggetti candidati alla terapia con statine (prevenzione primaria, prevenzione secondaria in soggetti con normali livelli di colesterolo) imposto dai risultati dei grandi trial.

Bibliografia

1. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. 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: 1700-7.
2. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. Circulation 2000; 101: 207-13.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary artery disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 1995; 333: 1301-7.
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. JAMA 1998; 279: 1615-22.
5. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-9.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
7. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
8. MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1994; 344: 633-8.
9. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary artery disease: principal results. Eur Heart J 1997; 18: 1569-82.