

QUALE STATINA?

Domenico Sommariva, Adriana Torri, Adriana Branchi*

Divisione di Medicina Interna, Ospedale G. Salvini, Garbagnate Milanese; *Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Milano, Fondazione IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Mangiagalli e Regina Elena, Milano

Numerosi studi di intervento hanno inequivocabilmente dimostrato che il trattamento con statine è in grado di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare. Lo si è documentato in soggetti in un ampio intervallo di età con e senza precedenti clinici di malattia aterosclerotica, con profili di rischio cardiovascolare diversi e con valori di colesterolemia differenziati. Dall'insieme dei dati si evince che il beneficio in termini di prevenzione è indipendente dalla statina utilizzata ed è invece correlato all'entità della riduzione del colesterolo LDL (1). Che alla riduzione del colesterolo LDL debba essere attribuito il maggiore merito della diminuzione del rischio cardiovascolare dopo statine, è del resto atteso. Basta pensare ai risultati di vecchi studi come l'LRC-CPPT con il colestiramina (2) o al POSCH con il by-pass ileale parziale (3), per avere buoni motivi per sostenere che sia proprio la riduzione della colesterolemia, comunque indotta, che diminuisce l'incidenza di coronaropatia e di altre manifestazioni di arteriopatia aterosclerotica, incluso l'infarto cerebrale (1). Alle statine, comunque viene attribuito anche un effetto, o meglio più effetti che vanno ben al di là della semplice riduzione della colesterolemia. Si tratta degli ormai ben noti effetti pleiotropici di cui si conosce una nutrita serie che interessa la funzione endoteliale, la stabilizzazione della placca aterosclerotica, lo stress ossidativo, l'infiammazione vascolare e l'effetto antitrombotico, solo per citarne i più importanti (4). A questi va aggiunto un interessante effetto di riduzione della pressione arteriosa, almeno nei soggetti ipertesi (5). Non è comunque chiaro se gli effetti pleiotropici delle statine abbiano un ruolo di rilievo nella prevenzione della malattia cardiovascolare. A questo proposito, sono di interesse le osservazioni di Poli e Catapano (6) a margine dell'Heart Protection Study: nei pazienti che avevano la stessa concentrazione di colesterolo LDL dopo simvastatina, o naturalmente (gruppo placebo) l'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori è risultata virtualmente la stessa (22,0% nel gruppo di trattamento e 22,2% nel gruppo placebo). Se gli effetti non lipidici della statina avessero avuto un ruolo significativo ed aggiuntivo nella protezione contro le malattie cardiovascolari, ci si sarebbe dovuto attendere invece una minore incidenza di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato rispetto al placebo. Del resto, anche una recentissima meta-analisi di Robinson et al (7) tende ad escludere che l'effetto preventivo delle statine sia sostenuto da cause diverse dalla sola riduzione del colesterolo LDL.

La scelta della statina

Le molecole attualmente disponibili in Italia sono sei e si differenziano tra loro per caratteristiche farmacocinetiche, farmacodinamiche (Tabella 1) e potenza ipocolesterolemizzante. Tutte le statine posseggono un effetto dose dipendente, in altri termini, l'azione terapeutica è modulabile aumentando la dose somministrata. La possibilità di incremento dell'effetto ipocolesterolemizzante con l'aumento della dose ha comunque dei limiti pratici in quanto l'effetto terapeutico aggiuntivo diminuisce con l'aumento della dose (Tabella 2). Si calcola che per ogni statina il raddoppio della dose somministrata determina un'ulteriore riduzione di colesterolo LDL di circa il 6%.

L'individuazione dell'obiettivo terapeutico con riferimento alle linee guida europee (8) e statunitensi (9) è il primo passo per una scelta razionale della statina da utilizzare. Se ci si trova nelle condizioni di dover raggiungere un obiettivo terapeutico lontano, per esempio in caso di importante ipercolesterolemia, è improbabile che questo possa essere ottenuto con una statina debole anche se usata alla dose massima raccomandata ed è perciò preferibile iniziare il trattamento con una statina che abbia buone probabilità di far raggiungere l'obiettivo (10). Alla sua dose iniziale la statina più potente (rosuvastatina 10 mg) induce una riduzione del colesterolo LDL paragonabile a quella ottenibile con atorvastatina e simvastatina a dosi più alte dell'iniziale e maggiore di quella ottenibile con pravastatina anche alla sua dose massima consentita di 40 mg (11,12). Questo non vuol dire che la scelta debba sempre obbligatoriamente ricadere sulla statina più potente. Nella maggior parte dei soggetti, il colesterolo LDL di base non è particolarmente elevato ed il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico può essere ottenuto già con riduzioni modeste della colesterolemia, dell'ordine cioè del 20-30% ottenibili facilmente con qualunque statina, anche la più debole con la sua dose iniziale. Solo per le gravi ipercolesterolemie è doveroso iniziare la terapia con una statina di elevata potenza. La risposta terapeutica alle statine è comunque largamente imprevedibile nel singolo individuo e questo potrebbe suggerire di iniziare la terapia con una statina anche poco potente e di saggiarne la risposta, sempre che la statina meno potente sia anche più tollerata e, in caso di non raggiungimento dell'obiettivo, aumentarne la dose o meglio, passare ad una statina di maggiore potenza. Una nuova alternativa è rappresentata dall'associazione della simvastatina con ezetimibe, un inibitore dell'assorbimento del colesterolo che potenzia di circa il 25% l'effetto ipocolesterolemizzante della statina alle varie dosi (13).

Gli effetti collaterali indesiderati

Il problema della tolleranza è ovviamente fondamentale e condiziona la scelta della statina, non tanto per una differenza sostanziale di tossicità tra le varie statine, ma piuttosto per il fatto che l'incidenza di effetti collaterali gravi aumenta con

l'aumentare della dose di farmaco (14) in maniera pressoché indipendente dalla sua potenza farmacologica (Figura 1 e 2). Ne consegue che se non si raggiunge l'obiettivo terapeutico con una statina è preferibile sostituirla con una più potente piuttosto che aumentarne la dose.

Nel complesso le statine sono fra i farmaci più tollerati e l'incidenza di effetti collaterali gravi (Tabella 3) è fra le più basse che si possono osservare in corso di terapie croniche. L'esperienza che si è accumulata in ormai due decenni di uso su parecchi milioni di pazienti trattati per vari anni in modo continuativo, lascia pochi dubbi sulla effettiva sicurezza di questa classe di farmaci (14,15).

Nella maggior parte dei casi (58%), gli effetti collaterali gravi si sono verificati quando la statina veniva somministrata con altri farmaci in grado di competere per il citocromo P450 3A4 (mibefradil, ciclosporina, macrolidi, warfarin, azoli antifungine), o per altri meccanismi implicati nel catabolismo delle statine (gemfibrozil, digossina) (Tabella 4). Una particolare attenzione va posta alla terapia associata di una statina con un fibrato che è spesso necessaria per il controllo delle dislipidemie combinate, caratterizzate cioè dall'aumento contemporaneo del colesterolo e dei trigliceridi. In queste situazioni la statina, anche alle dosi più elevate non è spesso in grado di controllare il livello dei trigliceridi e quello delle HDL, solitamente basse. Un utile compromesso, prima di pensare all'associazione statina-fibrato, può essere l'aggiunta alla statina di un acido grasso omega-3 a dosi alte. In caso di insuccesso, è necessario il ricorso al fibrato e la scelta deve ricadere sul bezafibrato o sul fenofibrato che hanno dato prova di discreta tollerabilità quando usati in associazione con una statina. Il gemfibrozil è invece da proscrivere in quanto la sua associazione con una statina aumenta in modo considerevole la tossicità muscolare e a tutt'oggi, la terapia combinata statina-gemfibrozil è stata la maggiore responsabile di rhabdmiolisi (16). Il motivo è da ricercare nella competizione per il processo di glicuronazione che rappresenta una via metabolica comune per i due farmaci.

Un certo allarme ha creato l'osservazione che il succo di pompelmo assunto insieme alle statine che utilizzano per la loro metabolizzazione l'isoforma 3A4 del citocromo P450, interferisce con il catabolismo del farmaco, determinando un aumento della concentrazione plasmatica di farmaco attivo con il rischio di effetti collaterali anche gravi. In realtà, l'interazione tra pompelmo e statine è clinicamente rilevante solo dopo assunzione di quantità di succo superiori a 1 litro (17). Tuttavia, molti raccomandano che in corso di terapia con statine, il pompelmo debba essere limitato a circa mezzo frutto o 250 ml di succo, da assumere preferibilmente lontano dalla statina.

Meno grave di quella muscolare è in genere la tossicità epatica che interessa circa l'1% dei pazienti trattati e che nella maggior parte dei casi si limita ad una elevazione modesta delle transaminasi. Entro tre mesi dalla sospensione della statina le transaminasi si normalizzano senza lasciare reliquati (10). E' da rilevare che la comparsa di tossicità epatica e muscolare minore, rappresentata per lo più da mialgie senza elevazione della creatinfosfochinasi (interessa il 5-7% dei pazienti trattati con statine), impone la sospensione della statina, ma non controindica in modo assoluto un tentativo di ripresa della terapia con una statina diversa. In questo caso è d'obbligo, naturalmente un'attenta sorveglianza dei segni clinici e dei parametri biochimici di tossicità che è comunque sempre da effettuare in tutti i pazienti in terapia cronica. A questo riguardo, una particolare attenzione deve essere posta nei pazienti con insufficienza renale, nei quali è consigliabile usare dosi di statina più basse.

Insonnia, cefalea, rash cutanei e disturbi intestinali come nausea, stipsi o diarrea sono fra i problemi minori riportati più frequentemente dai pazienti ed in generale si risolvono spontaneamente senza necessità di sospendere la terapia.

Farmacoeconomia

Che la terapia con statine sia economicamente vantaggiosa è stato ribadito più volte al termine dei vari studi di intervento. Il vantaggio maggiore si riscontra più nei pazienti ad alto rischio che in quelli a basso rischio, comunque anche in questi la terapia è meno costosa che non l'insieme dei costi che devono essere sostenuti per il trattamento degli eventi cardiovascolari e per la disabilità che spesso ne consegue (18). L'abbattimento dei costi rappresenta un elemento di scelta tra le varie statine disponibili. Il costo per dose delle statine in commercio è abbastanza differenziato, tuttavia, il costo terapia non è facilmente quantificabile e varia in rapporto all'entità della riduzione del colesterolo che si vuole ottenere. Il costo della terapia deve perciò essere calcolato dal costo della statina che determina a quella dose la riduzione voluta del colesterolo LDL.

Conclusioni

L'effetto delle statine nella prevenzione della morbilità e mortalità cardiovascolare è un effetto di classe, condiviso da tutte le statine attualmente disponibili e dipende principalmente dalla riduzione del colesterolo LDL. Un effetto contributivo può essere attribuito all'aumento del colesterolo HDL, che è in genere modesto e forse ad altre azioni diverse che vengono identificate come effetti pleiotropici, di cui però non si conosce il reale peso nella prevenzione dell'aterosclerosi. La scelta della statina si deve basare su pochi elementi: efficacia terapeutica relativa all'obiettivo da raggiungere, tollerabilità e possibile interazione con altri farmaci in uso ed infine il costo (Figura 3).

Bibliografia

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78

2. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251:351-64
3. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, Campos CT, Sanmarco ME, Amplatz K, Kastaneda-Zuniga WR, Hunter DW, Pearce MB, Bisset JK et al, for the Program on the Surgical Control of Hyperlipidemia (POSCH) Group. Changes in sequential coronary arteriogram and subsequent coronary events. *JAMA* 1992;268:1429-1433
4. Takemoto M, Liao JK. Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:1712-1719
5. Branchi A, Fiorenza AM, Torri A, Berra C, Colombo E, Rovellini A, Sommariva D. Effects of simvastatin on blood pressure in hypercholesterolemic patients: an open-label study in patients with hypertension or normotension. *Curr Therap Res* 2004;65:239-54
6. Poli A, Catapano AL. Heart Protection Study, *Lancet* 2003;361:528
7. Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H. Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1855-1862.
8. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24:1601-1610
9. Grundy SM, Cleeman JL, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110(2):227-239.
10. Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins: implications for therapeutic selection. *Am J Med* 2001;111:390-400
11. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326:1407-1408
12. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, Cain VA, Blasetto JW, STELLAR Study Group. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol* 2003;92:152-160
13. Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J* 2005;149:464-473
14. Brewer HB Jr. Benefit-risk assessment of Rosuvastatin 10 to 40 milligrams. *Am J Cardiol* 2003;92(4B):23K-29K
15. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, Holdaas H, Jacobson TA, Leitersdorf E, Marz W, Reckless JP, Stein EA. Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med* 2003;163:553-564
16. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120-122
17. Grundy SM. The issue of statin safety. Where do we stand? *Circulation* 2005;111:3016-3019
18. Heart Protection Study Collaborative Group. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20 536 individuals. *Lancet* 2005;365:1779-1785
19. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Circulation* 2004;109(23 Suppl 1):III50-57
20. Corsini A, Bellosta S, Baetta R, Fumagalli R, Paoletti R, Bernini F. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther*. 1999;84:413-428.

Tabella 1. Farmacocinetica delle statine

	Atorva	Fluva RP	Lova	Prava	Rosuva	Simva
Assorbimento (%)	30	98	98	30	34	60-80
Biodisponibilità (%)	12	6	5	18	20	5
Lipofilia	Sì	Sì	Sì	No	No	Sì
Legame proteico (%)	80-90	>99	>95	43-55	88	94-98
Metabolismo	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	Solforilazione	CYP2C9	CYP3A4
Metaboliti	Attivi	Inattivi	Attivi	Inattivi	Attivi	Attivi
Proteine di trasporto	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì	Sì
T ½ (h)	15-30	4.7	2.9	1.3-2.8	20.8	2-3
Escrezione urinaria (%)	2	6	10	20	10	13
Escrezione fecale (%)	70	90	83	71	90	58

Modificato da Bellosa et al (19)

Tabella 2. Riduzione media del colesterolo LDL ottenibile con le statine alle diverse dosi disponibili

Statina	Dose giornaliera	Riduzione del colesterolo LDL	Statina	Dose giornaliera	Riduzione del colesterolo LDL
Atorvastatina	10 mg	-37%	Pravastatina	10 mg	-20%
	20 mg	-43%		20 mg	-24%
	40 mg	-49%		40 mg	-29%
	80 mg	-55%			
Fluvastatina	20 mg	-21%	Rosuvastatina	5 mg	-38%
	40 mg	-27%		10 mg	-43%
	80 mg (RP)*	-36%		20 mg	-48%
					40 mg
Lovastatina	10 mg	-21%	Simvastatina	10 mg	-27%
	20 mg	-29%		20 mg	-32%
	40 mg	-37%		40 mg	-37%
	80 mg	-45%		80 mg	-42%

Modificato da Law et al (11) e da *Chong et al (10)

Tabella 3. Casi di rhabdomiolisi fatale da statine

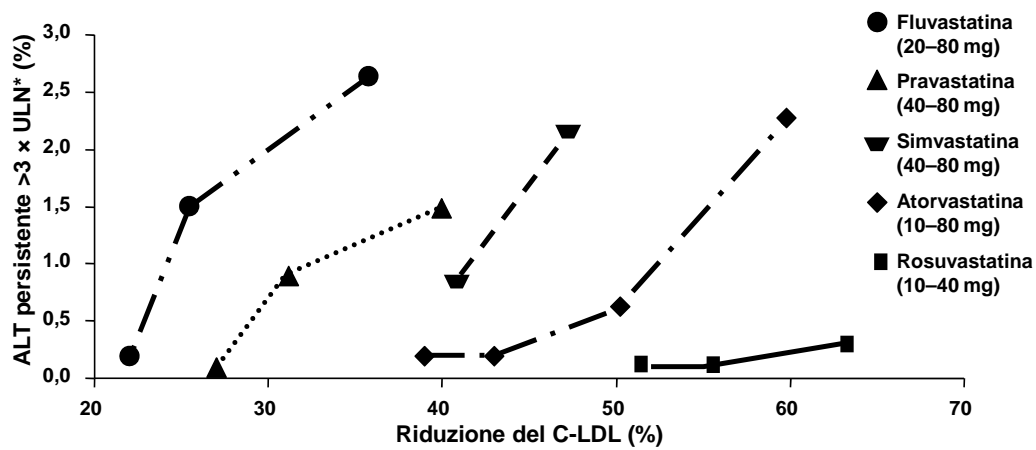
	Anno di approvazione	Casi	Prescrizioni (x 1.000)	Morti per milione di prescrizioni
Lovastatina	1987	19	99.197	0,19
Pravastatina	1991	3	81.364	0,04
Simvastatina	1991	14	116.145	0,12
Fluvastatina	1993	0	37.392	0
Atorvastatina	1996	6	140.360	0,04
Cerivastatina	1997	31	9.815	3,16
Rosuvastatina	2003	0	35.000	0
TOTALE		73	482.273	0,15

Modificato da Ballantyne et al (15)

Tabella 4. Farmaci che possono aumentare il rischio di miopatia e rabdomiolisi quando usati insieme alle statine

Inibitori/Substrati del CYP3A4	Altri
Ciclosporina, tacrolimus Macrolidi (azitromicina, claritromicina, eritromicina) Azoli antifungine (itraconazolo, ketoconazolo) Calcio-antagonisti (mibefradil, diltiazem, verapamil) Nefazodone Inibitori delle proteasi (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) Sildenafil Warfarin	Digossina Fibrati (gemfibrozil) Niacina

Modificato da Corsini et al (20)



Un persistente incremento si considera >3 x ULN* in due misurazioni

Figura 1: Aumento di ALT in relazione alla diminuzione del colesterolo LDL in corso di terapia con differenti statine a varie dosi. Modificato da Brewer (14)

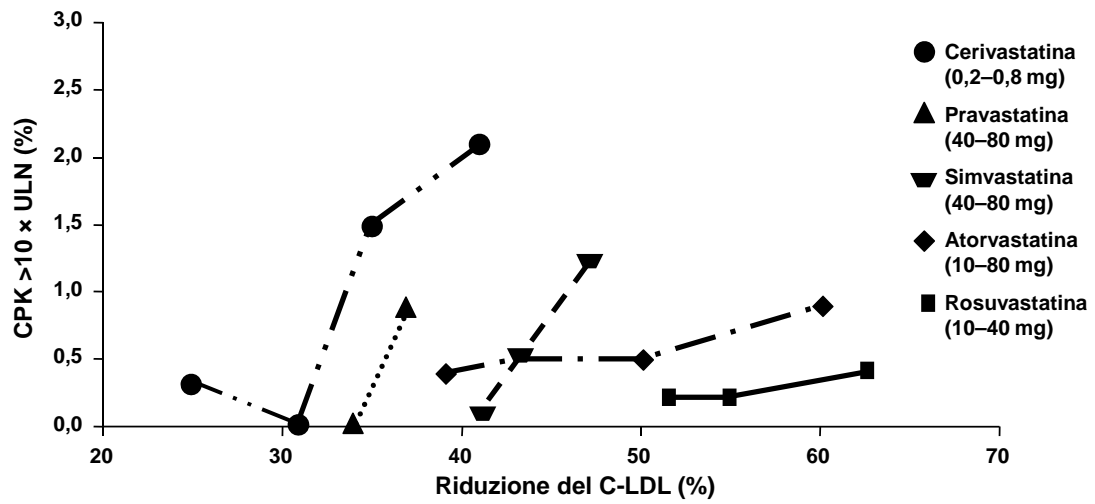


Figura 2: Aumento di CPK in relazione alla diminuzione del colesterolo LDL in corso di terapia con differenti statine a varie dosi. Modificato da Brewer (14)

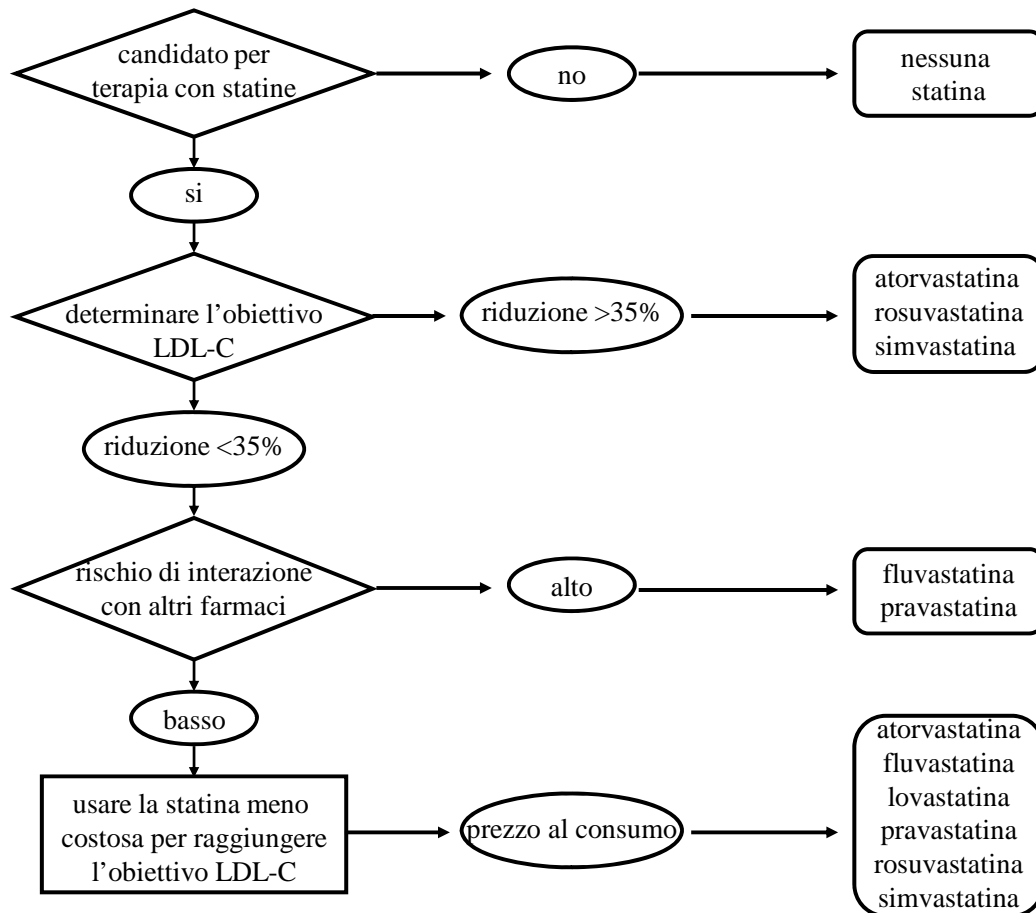


Figura 3: Flow-chart semplificata degli elementi principali per la selezione della statina. Modificata da Chong (10)