

# Gli aspetti terapeutici delle dislipidemie

## I. LA DIETOTERAPIA E L'ATTIVITÀ FISICA

### Premesse

1. L'intervento sullo stile di vita costituisce la base del trattamento delle dislipidemie e della prevenzione delle malattie cardiovascolari (11). In taluni casi, tale intervento, da solo, può consentire di ottenere un buon controllo della dislipidemia.
2. La colesterolemia è influenzata dalla composizione dei grassi alimentari. Gli acidi grassi saturi sono i nutrienti più strettamente correlati con l'aumento del livello del LDL-C. Gli acidi grassi trans hanno un effetto simile a quello degli acidi grassi saturi. Anche il colesterolo alimentare contribuisce ad incrementare il CT. Nella dieta occidentale, la principale fonte di acidi grassi saturi sono le carni grasse e i prodotti latte-caseari, mentre gli acidi grassi trans si trovano soprattutto nei preparati commerciali fritti o cotti al forno.
3. Gli acidi grassi monoinsaturi, se usati in sostituzione di quelli saturi, riducono il LDL-C. Anche gli acidi grassi omega-6, rappresentati principalmente dall'acido linoleico, riducono il LDL-C quando sostituiscono l'assunzione di acidi grassi saturi. Invece gli acidi grassi omega-3 non mostrano un rilevante effetto ipocolesterolemizzante.
4. I carboidrati, qualora siano usati in sostituzione dei grassi saturi, hanno un effetto neutro sul LDL-C e rappresentano una possibile opzione per rimpiazzare gli acidi grassi saturi nella dieta.
5. La concentrazione dei TG è fortemente condizionata dalla dieta. Un apporto calorico eccessivo favorisce la comparsa di iperlipemia prevalentemente composta da trigliceridi. A causa della stretta relazione tra metabolismo lipidico e glucidico una dieta ad alto contenuto di carboidrati può condurre ad un incremento della concentrazione dei TG. Questo effetto è più pronunciato quando sono assunti cibi ricchi in carboidrati ad elevato indice glicemico e basso contenuto in fibre.
6. L'assunzione di alcol aumenta i TG in modo variabile e sempre se associato ad un aumento dell'introito calorico.
7. La dietoterapia è in grado di ridurre il LDL-C del 10-20%, la TG del 10-30% e di aumentare del 5% il HDL-C (13).
8. La dietoterapia ha un effetto molto limitato nella dislipidemie genetiche gravi (ipercolesterolemia familiare, iperlipemia familiare combinata, ipertrigliceridemia familiare).
9. L'attività fisica di moderata intensità è in grado di aumentare del 5% il HDL-C e di ridurre fino al 20% la trigliceridemia totale; essa ha uno scarso effetto sul LDL-C.

**QUESITO CLINICO 1**

*Quale è la dieta più appropriata per trattare l'ipercolesterolemia?*

La dieta adeguata per trattare l'ipercolesterolemia isolata deve essere il più possibile povera in grassi saturi e colesterolo (13, 36). L'assunzione totale di grassi dovrebbe essere inferiore al 30% dell'introito calorico totale, gli acidi grassi saturi dovrebbero essere il 10% o meno della quantità calorica totale, l'assunzione di colesterolo minore di 300 mg/die. Questi componenti possono essere sostituiti con grassi monoinsaturi, grassi polinsaturi, carboidrati complessi. Rimpiazzare la carne con vegetali o pesce è una strategia per sostituire gli acidi grassi saturi con quelli insaturi. La dieta assunta dovrebbe essere composta da almeno cinque porzioni quotidiane di frutta e vegetali e prevedere di consumare pesce almeno due volte la settimana.

**QUESITO CLINICO 2**

*Qual è la dieta più appropriata per trattare l'ipertrigliceridemia?*

Elemento fondamentale nella dieta volta a ridurre il valore della TG è il controllo dell'apporto calorico totale (13). La perdita di peso migliora la sensibilità all'insulina e riduce il livello dei trigliceridi circolanti. È stato stimato che per ogni kg di peso corporeo perso la trigliceridemia totale può ridursi di 1,3 mg/dl. È inoltre consigliato ridurre l'assunzione di alcol e di zuccheri semplici. Anche diete a elevato tenore di acidi grassi omega-3 (10-15% delle calorie totali) possono contribuire a ridurre il livello dei TG.

In presenza di ipertrigliceridemia grave è appropriata una drastica riduzione della quantità totale di grassi presenti nella dieta (<30 g/die).

**QUESITO CLINICO 3**

*Quale attività fisica raccomandare al paziente dislipidemico?*

Deve essere incoraggiato lo svolgimento di un programma di esercizio fisico regolare (37). Dovrebbe essere consigliato lo svolgimento di attività fisica di intensità moderata per almeno 30 minuti al giorno per 5 giorni la settimana. Tra i tipi di attività fisica da consigliare vi sono anche quelli che possono essere facilmente svolti nella vita di tutti i giorni come camminare con passo svelto, salire e scendere le scale a piedi, andare in bicicletta o fare cyclette.

**2. LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLE DISLIPIDEMIE***Premesse*

1. Per il trattamento delle dislipidemie abbiamo a disposizione cinque categorie di farmaci: le statine, i fibrati, gli inibitori dell'assorbimento intestinale degli acidi biliari e del colesterolo (colestiramina e ezetimibe), gli esterilici degli acidi grassi omega-3 e l'acido nicotinico in associazione al laropirant (*Tabella 7*); inoltre, è disponibile anche l'associazione fissa, simvastatina + ezetimibe.
2. Le statine si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria. Si stima che ogni riduzione di 40 mg/dl di LDL-C ottenuta con una statina può determinare una riduzione del rischio assoluto di eventi cardiovascolari maggiori del 22%. In prevenzione primaria, la pravastatina e la simvastatina si sono dimostrate efficaci nei pazienti ad alto rischio (6, 38), l'atorvastatina si è dimostrata efficace nei pazienti ad alto rischio e con

- ipertensione arteriosa (39); la rosuvastatina si è dimostrata efficace anche nei pazienti a rischio moderato con elevati livelli di proteina C reattiva (40).
3. Anche i fibrati si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio cardiovascolare; tale riduzione è stata stimata essere del 10%.
  4. L'acido nicotinico si è dimostrato in grado di ridurre il rischio di eventi coronarici e di ictus di circa il 25%.
  5. Non si hanno dati certi circa la riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari in corso di trattamento con acidi grassi omega-3.
  6. L'efficacia preventiva dell'associazione simvastatina+ezetimibe è stata al momento dimostrata solo nei soggetti con malattia renale (41).
  7. Le statine differiscono tra loro in termini di efficacia ipocolesterolemizzante (*Figura 2*). Il raddoppio della dose di statina nel singolo paziente produce un'ulteriore riduzione del LDL-C di circa il 6%.
  8. L'obiettivo della terapia ipolipemizzante deve tenere conto del rischio cardiovascolare del paziente. Nei pazienti a rischio cardiovascolare più elevato occorre ottenere una riduzione più marcata del LDL-C e un controllo di tutti i parametri lipidici. Ciò può richiedere l'uso di statine ad elevata potenza.
  9. La recente Nota 13 dell'AIFA (17) ha suddiviso le statine in due categorie: statine di 1° livello (simvastatina 10-20-40 mg, pravastatina, fluvastatina e lovastatina) e statine di 2° livello (atorvastatina, rosuvastatina e simvastatina 80 mg). Inoltre il Servizio Sanitario

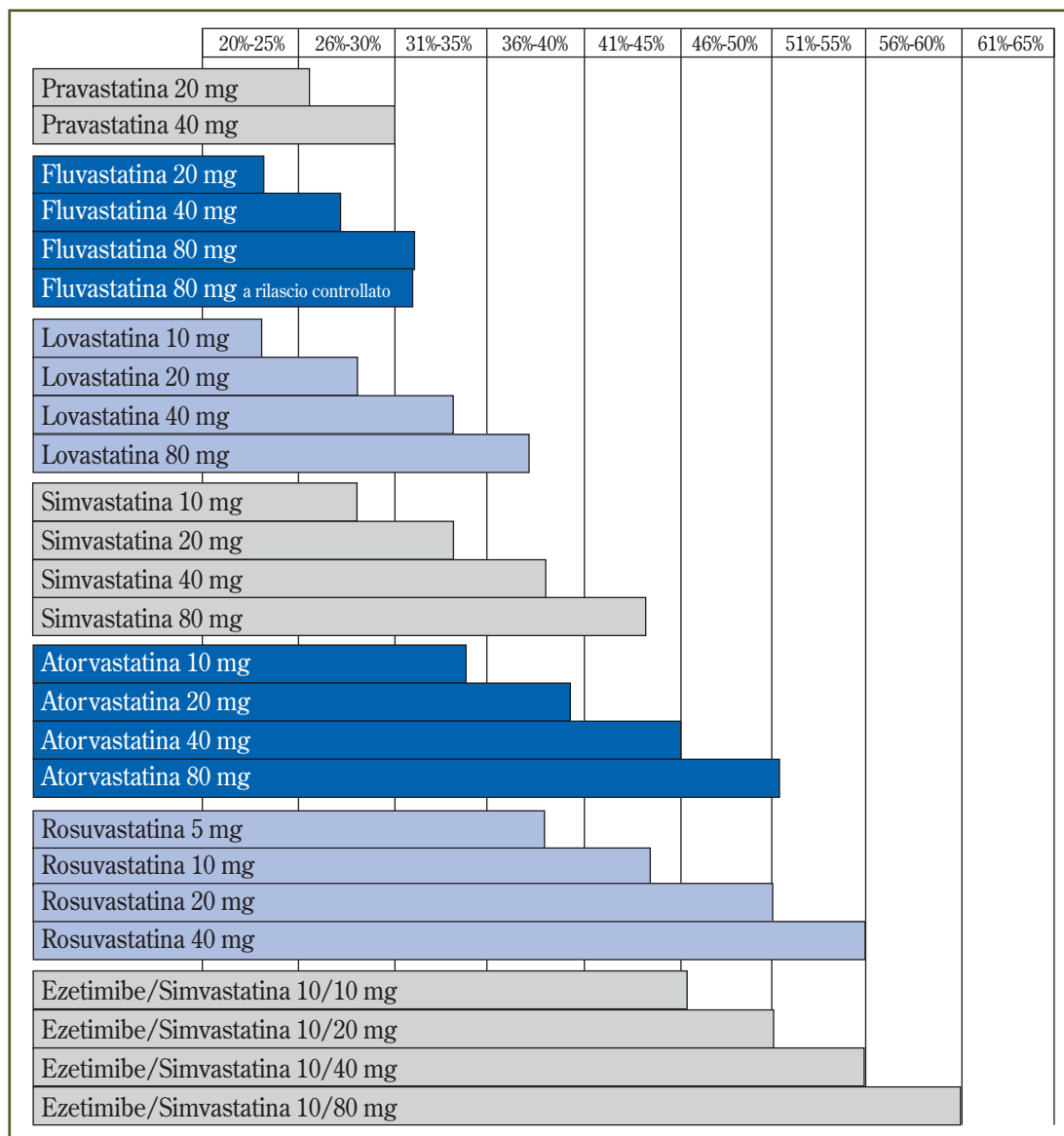
Tabella 7 - Farmaci disponibili per il trattamento delle dislipidemie.

Classe	Dosaggi disponibili	Indicazione prevalente
<b>Statine</b>		
Lovastatina	10-40 mg	Ipercolesterolemia
Fluvastatina	20-80 mg	
Pravastatina	20-40 mg	
Simvastatina	10-80 mg	
Atorvastatina	10-80 mg	
Rosuvastatina	5-40 mg	
<b>Inibitori assorbimento intestinale degli acidi biliari e/colesterolo</b>		
Colestiramina	4-16 g	Ipercolesterolemia
Ezetimibe	10 mg	Ipercolesterolemia
<b>Fibrati</b>		
Fenofibrato	200 mg o 145 mg	Ipertrigliceridemia
Bezafibrato	400 mg	
Gemfibrozil	600-900 mg	
<b>Acido nicotinico</b>		
Acido nicotinico ER + laropirant	1-2 g/40 mg	Dislipidemia mista
<b>Acidi grassi omega-3</b>		
	2-4 g	Ipertrigliceridemia
<b>Associazioni fisse</b>		
Simvastatina + ezetimibe	10-40 mg/10 mg	Ipercolesterolemia

Il dosaggio di fenofibrato 145 mg si riferisce alla formulazione micronizzata.

del Lazio ha emanato un decreto nel quale le statine sono stati divisi in due categorie, quelle che determinano una riduzione del LDL-C fino al 40% (statine di potenza standard) (lovastatina 20-40 mg, simvastatina 10-40 mg, pravastatina 40-80 mg, fluvastatina 20-80 mg, atorvastatina 10 mg), e quelle che

determinano una riduzione del LDL-C superiore al 40% (indicate come ad alta potenza) (atorvastatina 20-80 mg, rosuvastatina 10-40 mg). La dose di simvastatina 80 mg (indicata come ad alta potenza) non è raccomandata in relazione al più elevato rischio di eventi avversi.



**Figura 2** - Confronto dell'efficacia ipocolesterolemizzante delle diverse statine e della associazione fissa simvastatina + ezetimibe ai diversi dosaggi disponibili.

10. Stime recenti (Studio STAR, *Statins Target Assessment in Real practice*) indicano che in Italia la percentuale di pazienti naïve che necessitano di ottenere una riduzione del LDL-C  $\geq 50\%$  è rilevante (28% del totale). Tali pazienti non vengono adeguatamente trattati, dal momento che solo a un'esigua quo-

ta vengono prescritte le statine raccomandate. Tra questi pazienti i fattori chiave per il raggiungimento del target terapeutico sono l'utilizzo di specifiche statine ad elevata efficacia (solamente rosuvastatina e simvastatina+ezetimibe appaiono significativamente associate al raggiungimento del target lipidico)

**Tabella 8 - Obiettivi terapeutici e loro ordine di priorità nel trattamento delle dislipidemie.**

Obiettivi terapeutici e ordine di priorità	1°	2°	3°	4°	5°
	LDL-C	Non-HDL-C	TG	HDL-C	ApoB
<b>Ipercolesterolemia poligenica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto</li> <li>• 100-130 mg/dl nel rischio moderato-alto</li> <li>• &lt;160 mg/dl nel basso rischio</li> </ul>	ND	ND	ND	ND
<b>Ipercolesterolemia familiare (FH, ADH)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio molto alto</li> <li>• 100-130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)</li> </ul>	100 mg/dl nel rischio molto alto 130-160 mg/dl in tutti gli altri	ND	ND	ND
<b>Iperlipemia familiare combinata (FCHL)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto</li> <li>• &lt;130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)</li> </ul>	100-130 mg/dl nel rischio alto <160-190 mg/dl in tutti gli altri	<150 mg/dl	>40 mg/dl	<90 mg/dl
<b>Dislipidemia aterogena</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 70-100 mg/dl nel rischio alto o molto alto</li> <li>• &lt;130 mg/dl in tutti gli altri (almeno 50% di riduzione se l'obiettivo non è raggiungibile)</li> </ul>	100-130 mg/dl nel rischio alto <160-190 mg/dl in tutti gli altri	<150 mg/dl	>40 mg/dl	<90 mg/dl
<b>Ipertrigliceridemia familiare (FHTG) o sporadica</b>	<130 mg/dl in tutti	<160 mg/dl in tutti	<150 mg/dl (almeno <200 mg/dl)	>40 mg/dl	<90 mg/dl

Ad alto o altissimo rischio sono i pazienti che presentano malattia vascolare e/o altri fattori di rischio (diabete mellito, fumo, ipertensione arteriosa) ND, indica che l'obiettivo corrispondente non è considerato

ASPETTI  
TERAPEUTICI

e l'aderenza al trattamento (solamente l'aderenza al trattamento è significativamente associata al raggiungimento del target lipidico).

11. Alcune statine, soprattutto quelle di potenza standard sono disponibili come farmaci generici e quindi ad un costo più basso. Non sempre, però, il farmaco a più basso costo risulta essere quello più appropriato. Quando utilizzate correttamente, le statine a più elevato costo garantiscono un miglior rapporto costo/beneficio in quanto consentono di ottenere, attraverso una maggiore riduzione di eventi, una riduzione dei costi legati alla comparsa della malattia vascolare in grado di superare la maggior spesa legata al farmaco.

#### QUESITO CLINICO 1

*Qual è l'obiettivo terapeutico nei pazienti con dislipidemia?*

L'obiettivo primario della terapia ipolipemizzante in tutti i pazienti con dislipidemia deve essere la riduzione del LDL-C che deve essere almeno <130 mg/dl (*Tabella 8*).

Nei pazienti con dislipidemia genetica a rischio particolarmente elevato (ad esempio l'ipercolesterolemia familiare) è raccomandabile il raggiungimento di valori di LDL-C <100 mg/dl; il raggiungimento di valori di LDL-C inferiori a 70 mg/dl è consigliabile nei pazienti a rischio ancora più elevato a causa della presenza concomitante di più fattori di rischio (ad esempio il diabete mellito).

Nel caso in cui tali obiettivi risultino difficili da raggiungere, è raccomandabile cercare di ottenere una riduzione di almeno il 50% del LDL-C (13). Le riduzioni di LDL-C devono essere mantenute costanti nel tempo. In alcune specifiche forme di

dislipidemia, altri obiettivi terapeutici possono essere la riduzione del non-HDL-C, della trigliceridemia totale, dell'ApoB e l'aumento del HDL-C.

Nella *Tabella 8* sono indicati gli obiettivi terapeutici nelle diverse forme di dislipidemia e il loro ordine di priorità.

#### QUESITO CLINICO 2

*Come scegliere il farmaco ipolipemizzante nei pazienti con ipercolesterolemia?*

Nei pazienti con ipercolesterolemia isolata i farmaci di prima scelta sono le statine (*Figura 3*). Il tipo e la dose di statina devono essere scelti tenendo conto dei livelli di LDL-C di partenza e di quelli da raggiungere.

Nel caso in cui la riduzione della colesterolemia debba essere >40% si consiglia di scegliere una statina a elevata potenza. È raccomandabile iniziare la terapia con il farmaco più appropriato limitando al minimo i cambiamenti di molecola e gli aggiustamenti di dose, al fine di migliorare l'aderenza del paziente.

Per i pazienti con ipercolesterolemie genetiche si raccomanda di iniziare la terapia con statine a elevata potenza (atorvastatina 80 mg, rosuvastatina 20-40 mg). Ai dosaggi più elevati, la rosuvastatina si dimostra più efficace dell'atorvastatina nel ridurre, oltre che LDL-C, il non-HDL-C ed aumentare HDL-C (42).

Nel caso di mancato raggiungimento dell'obiettivo terapeutico si possono utilizzare le statine a più elevata potenza (nella ipercolesterolemia poligenica), oppure aggiungere ezetimibe (10 mg) alla statina in corso (17).

L'associazione fissa simvastatina + ezetimibe può essere presa in considerazione nella ipercolesterolemia familiare, in particolare nei pazienti che non tollerano dosi elevate di statina.

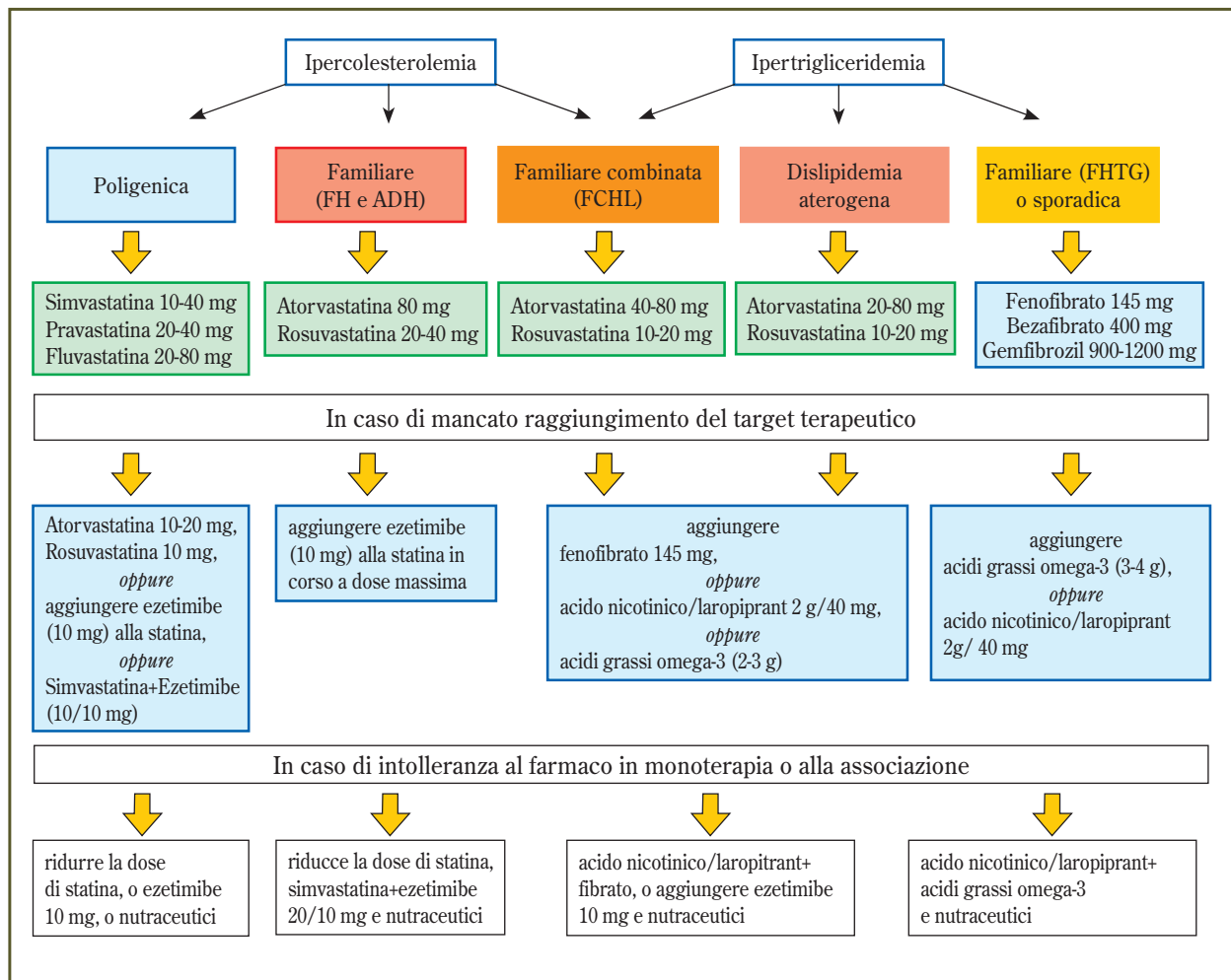
**QUESITO CLINICO 3**

*Come scegliere il farmaco ipolipemizzante nei pazienti con ipertrigliceridemia?*

Nei pazienti con dislipidemia mista o con ipertrigliceridemia (<500 mg/dl) è consigliabile iniziare la terapia con statine secondo le raccomandazioni indicate nella *Figura 3*.

Nei pazienti con iperlipidemia familiare combinata è consigliabile iniziare con una statina a elevata potenza. Tale scelta è motivata dal fatto che questi pazienti spesso mostrano una certa resistenza alla mono-

terapia con statine di potenza standard. Inoltre le statine a più elevata potenza, in particolare la rosuvastatina, possono consentire di ottenere nelle dislipidemie miste una riduzione più marcata del non-HDL-C e dell'ApoB ed un aumento del HDL-C (42). Nei pazienti con valori di trigliceridemia compresi tra 500-1.000 mg/dl si suggerisce di iniziare la terapia con un fibrato a meno che non sia presente un elevato livello di non-HDL-C (in questo caso si suggerisce di iniziare con una statina). In questi pazienti, l'uso degli acidi grassi omega-3 deve essere considerato una soluzione di seconda scelta.



**Figura 3** - Indicazioni per la scelta del farmaco ipolipemizzante nelle diverse forme di dislipidemia.

ASPETTI TERAPEUTICI

**QUESITO CLINICO 4**

*Quando e in quali pazienti può essere necessario prescrivere la terapia di associazione?*

Nonostante la monoterapia alla dose massima tollerata con farmaci ipolipemizzanti si dimostri efficace nella maggior parte dei pazienti, esistono alcune dislipidemie nelle quali non si riesce a raggiungere una riduzione di LDL-C e di non HDL-C appropriata al rischio CV del paziente.

Nell'ipercolesterolemia familiare (FH) eterozigote, ad esempio, partendo da livelli molto elevati di LDL-C la monoterapia con statine non sempre è sufficiente a ottenere una riduzione adeguata di LDL-C (43). Ancora, in circa il 30% dei soggetti con iperlipidemia familiare combinata (FCHL) o dislipidemia aterogena si osserva in corso di terapia con statine il persistere di elevati livelli di trigliceridemia e o di ridotti livelli di HDL.

Si ritiene che ciò possa contribuire a mantenere un elevato rischio cardiovascolare residuo anche in presenza di valori ottimali di LDL-C. In tutte queste condizioni può essere indicato iniziare una terapia di associazione.

**QUESITO CLINICO 5**

*Quali farmaci possono essere impiegati nella terapia di associazione?*

Nella scelta è necessario considerare, tra le molecole a disposizione, quelle più sicure, efficaci, meno costose e che possibilmente abbiano dimostrato di apportare un beneficio aggiuntivo in termini di riduzione del rischio CV.

L'ezetimibe e gli acidi grassi omega-3 sono maneggevoli e sicuri ma determinano una modesta riduzione di una sola frazione lipidica, il LDL-C e i TG, rispettivamente (13).

Il fenofibrato e l'acido nicotinic sono più efficaci nella modulazione delle varie frazioni lipidiche, poiché sono in grado di ridurre i TG e aumentare il HDL-C e ridurre anche il LDL-C (in modo particolare l'acido nicotinic), anche se a spese di maggior effetti collaterali e possibili interazioni farmacologiche (13).

Per quanto riguarda i benefici sul rischio CV, sebbene non esistano evidenze consolidate, i risultati dei recenti trial clinici tendono a far preferire nella terapia di associazione l'ezetimibe e il fenofibrato.

Gli studi SEAS e SHARP hanno mostrato come la terapia combinata ezetimibe-simvastatina possa ridurre l'incidenza di eventi ischemici in soggetti con stenosi aortica e insufficienza renale cronica rispettivamente (41, 44).

Analisi *post hoc* degli studi FIELD e ACCORD condotti in pazienti diabetici hanno dimostrato che l'associazione statina-fenofibrato riduce l'incidenza di eventi CV nei soggetti con dislipidemia aterogena (45, 46).

Alcuni studi hanno dimostrato l'efficacia dell'acido nicotinic nel ridurre gli eventi CV, anche se tali osservazioni non hanno avuto un'univoca conferma (47). Esiste un solo studio su ampia scala che abbia dimostrato l'efficacia dell'associazione con acidi grassi omega-3 nel ridurre gli eventi CV (48).

Le triple associazioni con statina, ezetimibe e acido nicotinic in soggetti ad altissimo rischio, come i pazienti affetti da FH, possono determinare un'ulteriore riduzione dei valori di LDL-C.

Non esistono studi clinici che abbiano valutato il beneficio clinico di queste combinazioni. Nella *Figura 3* sono riportate alcune possibili associazioni farmacologiche nei pazienti con le diverse forme di dislipidemia. Nelle dislipidemie genetiche più gravi (ipercolesterolemia familiare omozigote,



o ipercolesterolemia familiare eterozigote complicata da malattia coronarica precoce o ipertrigliceridemia grave) e resistenti alla terapia farmacologica di associazione può essere considerato l'uso della LDL aferesi o della plasmaferesi.

Tali procedure terapeutiche sono però riservate a centri particolarmente specializzati.

### QUESITO CLINICO 6

*Quali precauzioni bisogna adottare in corso di terapia di associazione?*

Data la sicurezza e la maneggevolezza dell'ezetimibe, le precauzioni della terapia di associazione riguardano l'uso di fenofibrato e niacina in associazione alle statine per il rischio di epato e miotossicità e per la possibile comparsa di un declino della funzione renale.

Un'attenta valutazione della terapia concomitante assunta dal paziente e delle possibili interazioni farmacocinetiche prima di iniziare la terapia di associazione è spesso sufficiente a limitare l'insorgenza di tali effetti collaterali.

L'utilizzo delle associazioni statina-fenofibrato o statina-niacina richiede un monitoraggio della funzione epatobiliare, renale e dei valori di CPK e di uricemia all'inizio del trattamento e dopo circa 3 mesi; un innalzamento dei livelli di CPK 5 volte oltre il limite superiore della norma o la comparsa di una sintomatologia dolorosa muscolare impongono la sospensione della terapia di associazione.

### QUESITO CLINICO 7

*Esiste un ruolo per gli alimenti funzionali o per i farmaci nutraceutici?*

Nella categoria dei nutraceutici devono essere inclusi sia gli alimenti funzionali sia

le vere e proprie sostanze nutraceutiche. Con il primo termine sono indicati i cibi ricchi o artificialmente arricchiti di sostanze naturali (per lo più di origine vegetale) con proprietà salutistiche e azioni farmacologiche come, ad esempio, le fibre, i fitosteroli, gli omega-3, i polifenoli, le proteine della soia, e il tè verde.

Con il secondo, sono indicate quelle sostanze di estrazione naturale (anch'esse per lo più di origine vegetale) con azioni farmacologiche dimostrate, come, ad esempio, la berberina, il bergamotto, il riso rosso fermentato e i policosanoli (49-52).

Se fibre, fitosteroli, tè verde agiscono riducendo l'assorbimento intestinale del colesterolo, le proteine della soia, il riso rosso fermentato (che contiene monacolina, una statina naturale), il bergamotto ed i policosanoli agiscono inibendo la sintesi epatica del colesterolo. Diversamente, la berberina stimola l'attività dei recettori per le LDL e gli omega-3 inibiscono la sintesi dei trigliceridi.

I nutraceutici sono efficaci solo se usati ai giusti dosaggi. In base ai dati presenti in letteratura questi sono: 500 mg/die per la berberina, 500 mg/die per il bergamotto, 25-30 g/die per le fibre, 1,6-2 g/die per i fitosteroli, 3 g/die per gli omega-3, 10 mg/die per i policosanoli, 25 g/die per le proteine della soia, 200 mg/die per il riso rosso fermentato, 150 mg/die per il tè verde. Non sempre tali dosaggi sono rispettati nelle formulazioni disponibili in commercio. Molto spesso i nutraceutici sono presenti in formulazioni in cui sono presenti più principi attivi contemporaneamente. Nell'insieme, l'efficacia ipocolesterolemizzante degli alimenti funzionali o dei nutraceutici oscilla tra il 10% e il 20%. Pertanto, essi possono trovare indicazione nei pazienti in cui è necessaria una moderata riduzione del LDL-C.

Nei pazienti affetti da dislipidemie genetiche gravi (ad es. l'ipercolesterolemia familiare) mostrano una limitata efficacia. Comunque, in virtù della capacità di potenziare l'effetto di altri farmaci ipolipemizzanti (ad esempio le statine), gli alimenti funzionali e i nutraceutici possono essere considerati in associazione a basse dosi di statine nei pazienti che presentano intolleranza a questi farmaci.

Va infine ricordato che a tutt'oggi, ad eccezione del riso rosso fermentato, non esistono prove che dimostrino che la somministrazione di alimenti funzionali o di nutraceutici riduca il rischio cardiovascolare.

#### QUESITO CLINICO 8

*Esistono raccomandazioni particolari per il trattamento ipolipemizzante delle donne in menopausa, dei soggetti anziani o dei bambini?*

La scelta del farmaco da impiegare nella donna con ipercolesterolemia post-menopausale deve seguire le stesse indicazioni suggerite per la popolazione generale e cioè deve essere basata sull'obiettivo terapeutico definito sulla base del RCVG individuale. In generale si può però affermare che l'ipercolesterolemia post-menopausale risponde in modo molto soddisfacente alla terapia con le statine di potenza standard.

Nei pazienti anziani (>70 anni) è raccomandabile l'inizio della terapia con farmaci ipolipemizzanti solo nei casi nei quali è presente una malattia vascolare clinicamente evidente (13).

Nei pazienti anziani senza segni di malattia vascolare il trattamento ipolipemizzante non è raccomandato.

Nel caso in cui il paziente abbia iniziato la terapia in età più giovane e questa non

presenti controindicazioni, la terapia può essere proseguita anche dopo gli 80 anni. In ogni caso, la terapia ipolipemizzante nel paziente anziano deve richiedere una maggiore attenzione rispetto alla comparsa di possibili effetti collaterali (ad esempio, il monitoraggio della funzione renale e la valutazione delle possibili interazioni con altri farmaci) e può essere prescritta anche a dosi inferiori rispetto a quelle suggerite nell'adulto.

Nei bambini dislipidemicici non è raccomandabile l'inizio della terapia ipolipemizzante prima dell'adolescenza.

Possono essere considerati per l'inizio precoce della terapia farmacologica i bambini affetti da ipercolesterolemia familiare nei quali è stata documentata la presenza di una malattia vascolare precoce nei genitori.

In questi casi, la terapia deve prevedere l'uso delle statine a bassi dosaggi e può essere iniziata dopo gli 8 anni di età.

In alcuni casi i bambini affetti da ipercolesterolemia familiare possono essere trattati anche con l'ezetimibe in monoterapia.

#### QUESITO CLINICO 9

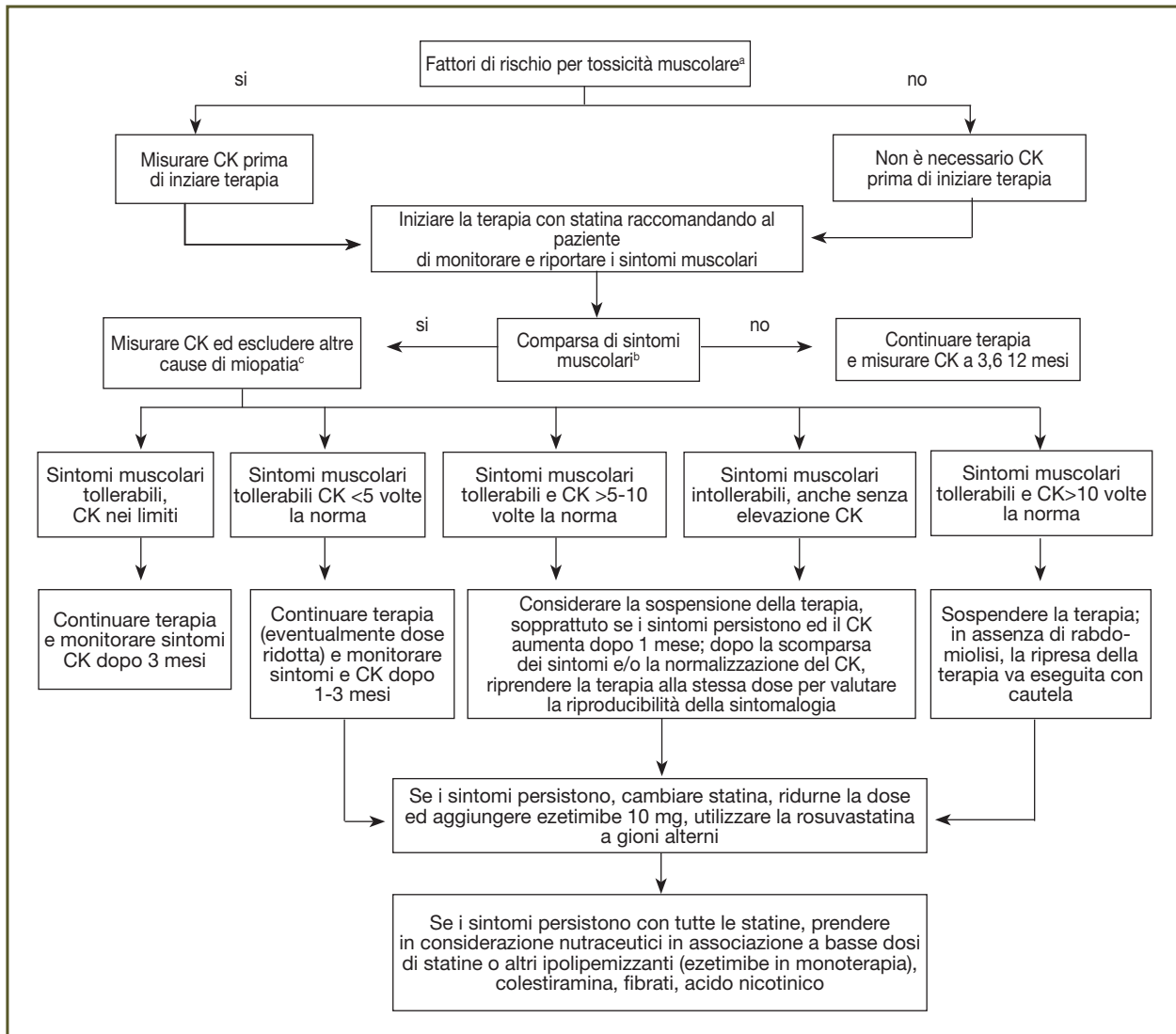
*Come eseguire il monitoraggio della terapia con statine con riguardo alla sicurezza?*

La terapia con statine alle dosi standard è sicura nella maggior parte dei pazienti. Le statine non aumentano il rischio di cancro. Sebbene le statine si siano dimostrate sicure nei pazienti con steatoepatite non alcolica (NASH) o epatopatia cronica stabile, è raccomandabile cautela nell'uso delle statine in questi pazienti.

In corso di terapie con statine ad alta potenza (atorvastatina 40-80 o rosuvastatina 10-40 mg), i tassi di incidenza di miopatia grave e di segni di epatotossicità (aumento delle transaminasi) sono pari allo 0,1% e all'1,3%,

rispettivamente. La simvastatina alla dose di 80 mg mostra un'incidenza più elevata (0,6%) di miopatia grave o rhabdmiolisi. La maggior parte degli episodi di miopatia si verifica entro i primi 6 mesi di terapia. Il

dosaggio della CPK dovrebbe essere eseguito prima di iniziare la terapia con statine e poi al 3°, al 6° e 12° mese di terapia. Il dosaggio delle AST, ALT,  $\gamma$ GT, ALP, deve essere effettuato prima di iniziare la tera-



ASPETTI TERAPEUTICI

**Figura 4** - Algoritmo per il monitoraggio degli eventi avversi muscolari in corso di terapia ipolipemizzante. a) I fattori in grado di favorire la tossicità muscolare da statine sono: l'età avanzata e la fragilità, la ridotta dimensione corporea, l'insufficienza renale anche lieve, le patologie infettive, l'ipotiroidismo non trattato, gli altri farmaci in grado di interagire con le statine, l'abuso di alcol, il periodo post-operatorio. b) I sintomi tipici della miopatia da statine sono: la mialgia e la debolezza muscolare (generalmente ad interessamento bilaterale e con coinvolgimento dei muscoli prossimali), i crampi muscolari notturni (muscoli arti inferiori), l'astenia e il malessere generale di tipo pseudo-influenzale. c) Altre cause di elevati livelli di CK sono: l'attività fisica intensa, i traumi e le cadute, l'ipotiroidismo, le infezioni, le intossicazioni, le poliomiositi e dermatomiositi, l'abuso di alcol e di altre sostanze (cocaina, amfetamine).

pia con statine, al 6°-8° mese se la terapia resta stabile, e quindi annualmente.

È raccomandabile misurare gli enzimi epatici ogni volta che si apporta un cambiamento alla dose di statina. La terapia deve essere interrotta in caso di incremento dei valori delle transaminasi  $>3x$  i limiti superiori della norma.

Le statine devono essere interrotte o non adoperate in caso di diagnosi di epatopatia acuta o di insufficienza epatica avanzata. È poco probabile che incrementi isolati del valore della  $\gamma$ GT siano associati alla terapia con statine.

La *Figura 4* riporta un algoritmo per la gestione degli eventi avversi muscolari in corso di terapia con statine.

### QUESITO CLINICO IO

*Come comportarsi in caso di intolleranza alla terapia ipolipemizzante?*

Nei pazienti sicuramente intolleranti alle statine può essere raccomandato:

- 1) sostituire la statina;
- 2) ridurre il dosaggio associando l'ezetimibe;
- 3) somministrare a giorni alterni statine a emivita più lunga (ad esempio rosuvastatina);
- 4) usare l'associazione acido nicotinico + laropirant;
- 5) utilizzare i nutraceutici sia in monoterapia, sia in associazione alle statine.

Le *Figure 3* e *4* riportano alcune specifiche indicazioni per gestire le intolleranze alla terapia ipolipemizzante nelle diverse forme di dislipidemie.