

# Lovastatina: una nuova “vecchia” molecola per il trattamento dell’ipercolesterolemia/dislipidemia

Gestione clinica

Gianlorenzo Imperiale<sup>1</sup>, Claudio Marengo<sup>2</sup>**Abstract**

*Lovastatin is the first HMGCoA-reductase inhibitor used for the control of hypercholesterolaemia (USA, 1987). In Italy, it's been authorized for the therapy of hypercholesterolaemia/dyslipidaemia since end 2005. Several studies, conducted both in primary and in secondary cardiovascular prevention, underline the favourable profile in reducing the risk for ischaemic events and their complications. This molecule has the capability to reduce plasmatic atherogenic lipids levels enough to induce clinical benefits. The safety and tolerability of lovastatin are proved even for high dosages, as well as for long term use. Pharmacoeconomic evaluations have shown the value of its choice, in particular for patients who need lipid-lowering treatment but don't satisfy eligibility criteria for reimbursement by the Italian National Health Service, as outlined by AIFA in 2005.*

**Keywords:** HMGCoA-reductase inhibitors, lovastatin, hypercholesterolaemia, dyslipidaemia, cardiovascular disease, prevention, economic cost

*Lovastatin: a new “ancient” molecule for hypercholesterolaemia/dyslipidaemia treatment. CMI 2008; 2(2): 63-74*

<sup>1</sup> Dirigente, S.C. Medicina Interna, ASL TO1, Ospedale “Martini”. Responsabile Ambulatorio di Medicina Interna e Ambulatorio delle Dislipidemie e dell’Aterosclerosi

<sup>2</sup> Direttore, S.C. Medicina Interna Ospedale Santa Croce, Moncalieri (TO) e Dipartimento Area Medica, ASL TO5

**PREMESSA**

Le malattie cardiocerebrovascolari sono, in Italia e nel mondo occidentale, una delle principali cause di morte e la loro gestione rappresenta una sfida anche per i Paesi emergenti [1-4].

Numerosi studi hanno dimostrato che l’insieme di elementi anamnestici (familiarità per eventi cardiovascolari), clinici (età, pressione arteriosa, circonferenza addominale) e di laboratorio (glicemia, colesterolemia totale, colesterolemia LDL e HDL, trigliceridemia, ecc.) nonché strumentali (l’ispessimento intima-media all’ecodoppler dei tronchi sovra-aortici; la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra all’ecocardiogramma) consente di stratificare il rischio cardiovascolare assoluto nel singolo individuo e permette una migliore gestione clinica [5-15]. Su questo principio sono sta-

te sviluppate le “carte del rischio” e tra queste quelle elaborate dall’Istituto Superiore di Sanità nell’ambito del Progetto Cuore [16-18] a cui la comunità medica italiana fa riferimento.

Nell’ambito dei vari parametri, innumerevoli studi hanno sottolineato come la colesterolemia svolga un ruolo fondamentale nella patogenesi delle lesioni aterosclerotiche che sono alla base degli eventi cardio-cerebrovascolari. Tutti questi studi pongono in evidenza come esista una correlazione positiva, sia in termini di prevenzione primaria che di prevenzione secondaria, fra riduzione della colesterolemia e riduzione degli eventi vascolari. Inoltre, si sottolinea come questa associazione fra riduzione della colesterolemia ed eventi si realizzi indipendentemente dal fatto che l’effetto sia ottenuto con la dieta, l’uso di farmaci o anche attraverso un intervento chirurgico (Tabella I) [6, 19-26].

**Corresponding authors**  
Dott. Claudio Marengo  
clamaren@tin.it  
Dott. Gianlorenzo Imperiale  
gianlorenzo.imperiale@unito.it

Studio	Farmaco	Valori medi di colesterolo (mg/dl)	Follow-up (anni)	N. pz	Eventi coronarici	Mortalità totale	Mortalità coronarica	Ictus	NNT
POSCH, 1990 [26]	Bypass ileale parziale	237	9,7	838		- 21,7%	- 28%		10
4S, 1994 [29]	Simvastatina (20-40 mg)	270 (212-308)	5,4	4.444	- 34%	- 30%	- 42%	- 28%	13
WOSCOPS, 1995 [28]	Pravastatina (40 mg)	272	4,9	6.595	- 31%	- 22%	- 33%* - 28%**	- 10%	40
CARE, 1996 [30]	Pravastatina	209	5	4.159		- 9%	- 20%	- 31%	32
LIPID, 1998 [31]	Pravastatina	213 (155-271)	5	9.014	- 29%	- 23%	- 24%	- 20%	19
AFCAPS/ texCAPS, 1998 [27]	Lovastatina (20-40 mg)	221 (180-264)	5,2	6.605	- 37% (primo evento coronarico acuto maggiore: IMA fatale e non, angina instabile, morte cardiaca improvvisa)				

**Tabella I**

Tavola riassuntiva di alcuni studi di prevenzione primaria e secondaria (cfr le relative voci bibliografiche)

\* accertati + sospetti

\*\* accertati

NTT = Number Needed to Treat

La maggiore riduzione di colesterolemia è tuttavia ottenuta in modo stabile, con maggiore aderenza al trattamento e senza significativi effetti collaterali con l'impiego terapeutico della classe degli inibitori dell'idrossi-metil-glutaril CoA-reduttasi o statine. Questa classe di farmaci comprende numerose molecole il cui impiego è stato alla base di studi clinici che hanno rivoluzionato il nostro approccio clinico-terapeutico ai pazienti con eventi cardio-cerebrovascolari [27-38].

In questo lavoro focalizzeremo la nostra attenzione sulla prima molecola di questa classe che ha contribuito, in maniera determinante, alla definizione e allo sviluppo delle successive linee di intervento: **la lovastatina**.

**STORIA**

Le statine furono isolate da una muffa, il *Penicillium citrinum*, e nel 1976 furono riconosciute come inibitori della idrossi-metil-glutaril Coenzima A-reduttasi (*Hydroxy Methyl Glutaryl Coenzyme A*, HMGCoA). La prima statina studiata fu la compattina o mevastatina.

Agli inizi degli anni '80 comparvero alcuni articoli che sottolinearono come una sostanza, la mevinolina o lovastatina, fosse un potente inibitore dell'idrossi-metil-glutaril CoA-reduttasi. Studi precedenti avevano individuato in questo enzima la tappa fondamentale per la sintesi endogena del colesterolo e studi successivi hanno identi-

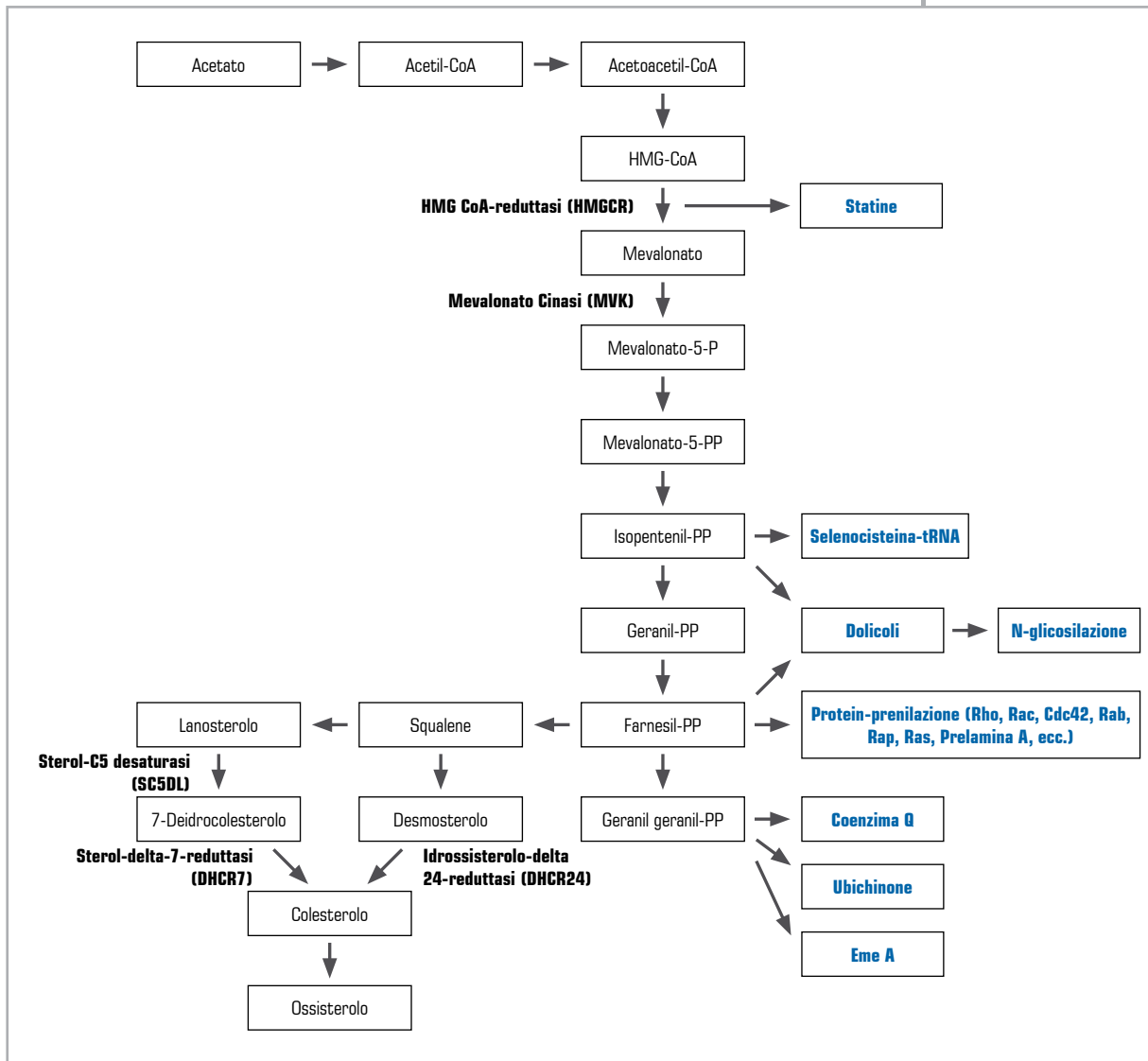
ficato nella inibizione di questa tappa una serie di conseguenze che hanno chiarito alcuni meccanismi cellulari (sintesi di proteine prenilate, ruolo dei dolicoli) e permesso di comprendere le basi molecolari di taluni eventi avversi da impiego di statine (ruolo della sintesi dell'ubichinone e mialgia/miopia) (Figura 1) [39-52]. Dal 1987 lovastatina è commercializzata negli USA e dal 2005 anche in Italia.

**LOVASTATINA: PROFILO FARMACOLOGICO**

Lovastatina è un derivato lattonico dei prodotti di fermentazione di alcuni miceti quali *Aspergillus terreus*, *Monascus ruber*, *Penicillium citrinum* (Figura 2).

Lovastatina è un profarmaco: ciò significa che necessita di essere attivato nell'organismo a metabolita attivo.

Dopo l'ingestione, la molecola viene idrolizzata nel fegato nella corrispondente forma  $\beta$ -idrossiacida ( $\beta$ -idrossi-lovastatina) che è un potente inibitore della HMGCoA-reduttasi, enzima chiave per la sintesi del mevalonato da cui si dipana la sintesi del colesterolo. La lovastatina, come altre statine, va incontro a un esteso metabolismo di primo passaggio epatico e meno del 5% del dosaggio orale raggiunge la circolazione. La metabolizzazione epatica avviene da parte dell'isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Il picco plasmatico si ha dopo 2-4 ore dall'assunzione con raggiungimento della



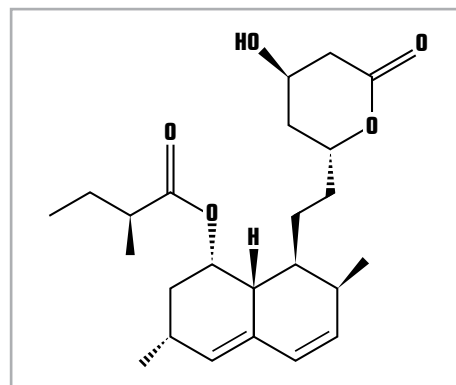
concentrazione *steady state*, per assunzione quotidiana, dopo 2-3 giorni. È molto importante ricordare che lovastatina e i suoi metaboliti attivi sono legati per oltre il 95% alle proteine plasmatiche; l'85% circa della dose si ritrova nelle feci e il 10% circa nelle urine.

Il metabolita attivo ha un'emivita di circa 1-2 ore, come accade anche per altre statine liposolubili che per il proprio metabolismo epatico coinvolgono l'isoenzima CYP3A4; particolare attenzione dovrà essere posta all'interazione con quei farmaci che sfruttano la medesima via metabolica quali antimicotici azolici, macrolidi, ciclosporina e alcuni inibitori retrovirali. Viene segnalata, oltre che con il pompelmo al pari di altre statine, un'interazione con la camomilla.

Gli effetti collaterali della lovastatina, in genere lievi e transitori, sono simili a quelli riportati per altre statine: nausea (2%), di-

spepsia (2%), algie addominali (2%), diarrea (3%), stipsi (3%), flatulenza (4%), cefalea (2%), rash cutanei (2%), vertigine (1%), visione alternata (1%) disturbi del sonno [53-56].

Il profilo di sicurezza della lovastatina è simile a quello delle altre statine. Nello



**Figura 1**  
Sintesi del colesterolo e ruolo dell'inibizione della HMGCoA-reduttasi [49]

**Figura 2**  
Formula di struttura della lovastatina. Modificato da [55]

studio EXCEL [58-59] l'incremento delle transaminasi, oltre 3 volte i valori normali, ha interessato lo 0,1% di soggetti trattati con 20 mg di lovastatina, lo 0,9% di quelli in terapia con 40 mg e l'1,5% di coloro che assumevano 80 mg/die. Sono stati segnalati rarissimi casi di epatite acuta.

Circa la mialgia e l'eventuale rhabdmiolisi, i dati di venti anni di commercializzazione con sorveglianza post-marketing e i dati emersi negli studi sono pressoché identici a quelli di altre molecole [51-52].

Una attenzione particolare meritano i soggetti con insufficienza renale cronica con clearance creatinica < 30 ml/min. Per questi pazienti, i dosaggi superiori ai 20 mg/die devono essere attentamente valutati [53-57,60].

Infine, come con le altre statine, va usata una particolare cautela quando si dovesse associare fibrati, gemfibrozil e niacina. L'eventuale associazione con questi farmaci deve esser demandata esclusivamente allo specialista con la necessaria adozione di tutti gli schemi di sorveglianza clinico-laboratoristica [51-57].

## MECCANISMO D'AZIONE

Il principale effetto delle statine è la riduzione dei livelli plasmatici di LDL colesterolo. Questo avviene attraverso quella porzione di molecola (Figura 3) simile all'acido mevalonico, attraverso cui si compie l'inibizione competitiva della HMGCoA reduttasi.

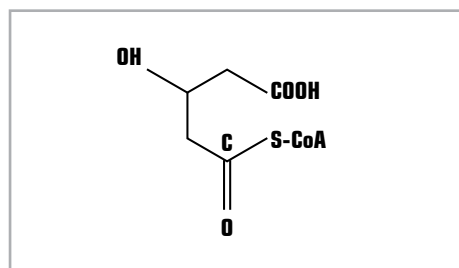
La lovastatina, inibendo la produzione epatica di colesterolo, induce la iper espressione del gene per la sintesi del recettore per le LDL. La riduzione del colesterolo intracellulare comporta che le molecole delle "proteine leganti" gli elementi di risposta agli steroli (*Sterol Regulatory Element Binding Proteins*, SREBP) vengano scisse e trasportate all'interno del nucleo dove, legandosi ai fattori di trascrizione, inducono l'incrementata attività di trascrizione dei geni per il recettore LDL. Il risultato sarà

un aumentato numero di recettori per le LDL con conseguente loro maggior rimozione dal circolo. Inoltre, alcuni studi sottolineano come anche i precursori delle LDL (VLDL e IDL) siano rimossi con la conseguenza che anche la produzione di VLDL si riduce e ciò si ripercuote anche sui livelli di trigliceridemia (evento dose-dipendente). Ulteriori dati emergerebbero circa una riduzione della sintesi di Apo B con ulteriore contributo alla riduzione sia della sintesi di LDL che di VLDL. Dati non univoci si hanno a proposito del ruolo delle statine sulla sintesi delle HDL (per es. la simvastatina 80 mg/die incrementa Apo A1 in maniera superiore a una dose equivalente di atorvastatina, ma non è chiaro se ciò abbia un risvolto clinico). La lovastatina ha mostrato la sua capacità ad incrementare i valori di colesterolemia HDL di circa il 6-10%, come ampiamente evidenziato nello studio AFCAPS/TextCAPS e nello studio EXCEL [27,39-52,58,59,61-62].

Da quanto sopra riportato, risulta chiaro che la lovastatina trova impiego in quei soggetti che presentino un fenotipo lipidico da iperlipoproteinemia tipo IIA e IIB secondo Frederickson, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria, come peraltro previsto dall'AIFA per l'autorizzazione all'immissione in commercio per il nostro Paese.

## GLI STUDI CLINICI CON LOVASTATINA

La lovastatina non è stata solo la molecola capostipite per la terapia, ma ha anche rappresentato una svolta fondamentale negli studi di prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare. Lo studio AFCAPS/TextCAPS [27] è stato il primo studio di prevenzione primaria che ha coinvolto sia donne che uomini (a differenza del WOSCOPS [28] in cui la popolazione era solo maschile) con la valutazione di endpoint "pesanti" (IMA fatale e non fatale, angina instabile, morte cardiaca improvvisa). I 6.605 soggetti studiati non mostravano segni di malattia e avevano un livello medio di colesterolo LDL = 150 mg/dl. Con il trattamento si otteneva, al dosaggio di 20-40 mg/die di farmaco, una riduzione di LDL colesterolo pari al 25% e un incremento del colesterolo HDL pari al 6%. Il dato più importante, però, era, dopo un follow-up medio di 5,2 anni, la riduzione del 37%



**Figura 3**  
Formula di struttura del HMGCoA. Modificato da [55]

del primo evento cardiovascolare acuto nel gruppo trattato rispetto al non trattato. In questo studio, l'analisi portò a risultati di notevole interesse: riduzione del 33% delle procedure di rivascularizzazione, del 32% di angina instabile, del 40% di IMA fatali e non fatali. Inoltre, l'elaborazione dei dati evidenziò una riduzione del 25% degli eventi cardiovascolari (TIA, ictus, vasculopatie periferiche, ecc).

Gli studi di Peter Libby [61,62] sulla placca hanno indotto più di un gruppo di ricercatori a valutare se gli effetti metabolici (riduzione della colesterolemia) comportassero delle modificazioni strutturali/anatomiche delle lesioni. La lovastatina, in epoca pre IVUS (ultrasonografia intravascolare) ha portato dati di particolare importanza nello studio circa la progressione/regressione della placca [63,64].

Nello studio FATS (*Familial Atherosclerosis Treatment Study*) [65,66] 120 soggetti maschi con coronaropatia documentata angiograficamente e ApoB > 125 mg/dl furono divisi in 3 gruppi e sottoposti a trattamento con dieta + colestipolo 30 g/die (46 soggetti), colestipolo 30 g/die + acido nicotinico 1 g/die (36 soggetti) e colestipolo 30 g/die + lovastatina 40 mg/die (38 soggetti). Dopo un follow-up di 2,5 anni si osservò che, nel gruppo trattato con la statina, vi era una riduzione delle stenosi prossimali di 0,7 mm contro un incremento di 2,1 mm nei gruppi non trattati. Il limite dello studio è rappresentato dalle dimensioni del campione, ma i risultati sono molto incoraggianti. Sempre sulla stessa linea, lo studio MARS (*Monitored Atherosclerosis Regression Study*) [67-69] ha valutato 270 pazienti con coronaropatia documentata angiograficamente e ipercolesterolemia totale con valori fra 190 e 295 mg/dl. Questi pazienti furono randomizzati in due gruppi: lovastatina 40 mg x 2 contro la sola dieta. Lo studio fu condotto per due anni e, alla conclusione del periodo di osservazione, tutti i soggetti furono sottoposti a una nuova coronarografia ai fini di rivalutare l'evoluzione delle lesioni identificate all'inizio dello studio.

Il risultato mostrò una regressione delle lesioni severe (stenosi  $\geq$  50%) nel 4,1% nel gruppo trattato con lovastatina, con un incremento dello 0,9% del diametro della stenosi nel gruppo di controllo (in questo studio si dimostrò anche una riduzione delle lipoproteine ricche in ApoB: riduzione delle ApoB del 26% e del colesterolo LDL del

38%, inoltre si documentava un incremento del colesterolo HDL dell'8,5%).

Nello studio CCAIT (*Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial*) [70] furono sottoposti a documentazione coronarografica 331 pazienti con colesterolemia totale fra 220 e 300 mg/dl. Questi pazienti furono seguiti per due anni e randomizzati in due gruppi: uno di trattamento con dieta + lovastatina da 20 a 80 mg e l'altro con sola dieta. Entrambi i gruppi erano sottoposti a terapia anti-aggregante con aspirina 325 mg/die. In questo studio i dati coronarografici mostrarono una progressione delle stenosi del 33% vs il 50% rispettivamente nel gruppo trattato e nel gruppo non trattato, con  $p = 0,003$ , mentre non si raggiungeva la significatività statistica circa la regressione delle stenosi (10% vs 7%). Le nuove lesioni, però, erano significativamente inferiori nel gruppo trattato con lovastatina (16%) rispetto a quello trattato con placebo (32%), con  $p < 0,001$ .

In tutti questi tre studi di intervento, la valutazione morfologica fu eseguita con una angiografia coronarica quantitativa computerizzata (*computerized Quantitative Coronary Angiography, QCA*) [71].

Chiunque si occupi di patologia cardio-cerebrovascolare non può far a meno di considerare che anche il distretto carotideo è sottoposto alle lesioni che coinvolgono il circolo coronarico, sicuramente con peculiarità diverse e particolari [13, 32, 35-38]. Anche in questo ambito abbiamo a disposizione uno studio condotto con la lovastatina.

Lo studio ACAPS (*Asymptomatic Carotid Artery Progression Study*) [36] ha esaminato 919 soggetti di ambo i sessi con una colesterolemia LDL compresa fra 130 e 190 mg/dl, ma portatori di un interessamento carotideo asintomatico valutato con indagine ultrasonografica ad alta definizione B-mode. I soggetti furono randomizzati alla terapia con lovastatina 20-40 mg/die verso placebo a cui fece seguito una seconda randomizzazione per l'uso di warfarin sodico 1 mg.

Lo studio durò tre anni e le valutazioni angiografiche effettuate a 6/12 mesi, 18/24 mesi e 30/36 mesi mostrarono che il gruppo trattato con lovastatina aveva una riduzione statisticamente significativa dello spessore intima-media e che tale evidenza era presente già al 18° mese di trattamento. In questo studio, però, si assisteva anche alla riduzione significativa degli eventi cardiovascolari fatali e non fatali e della mortalità totale nel gruppo trattato con lovastatina.

Gli studi presi in considerazione hanno dimostrato che la lovastatina è efficace non solo in un programma di prevenzione primaria ma è in grado di "modificare" anatomicamente le lesioni, ponendosi, seppure con i limiti dei numeri e delle metodiche, nel solco dei risultati di trial più vicini a noi negli anni [63,64].

Rimane tuttavia da affrontare l'ultimo problema che clinicamente si presenta: la gestione di soggetti con ipercolesterolemia primaria moderata e che presentano o meno cardiopatia ischemica e/o altri fattori di rischio cardiovascolare.

In questo ambito, lo studio EXCEL (*Expanded Clinical Evolution of Lovastatin*) [58,59] ha dato delle interessanti indicazioni e ha permesso di condurre un'analisi anche della diversa efficacia della molecola a seconda del dosaggio impiegato. In questo lavoro, durato 48 settimane, 8.245 soggetti di ambo i sessi furono avviati alla randomizzazione in cinque gruppi:

- dieta;
- lovastatina 20 mg/sera;
- lovastatina 40 mg/sera;
- lovastatina 20 mg per 2/die;
- lovastatina 40 mg per 2/die.

Un elemento peculiare era dato dai valori dei parametri lipidici richiesti per l'ammissione allo studio: colesterolemia totale fra 240 e 300 mg/dl, colesterolemia LDL > 160 mg/dl, trigliceridemia < 350 mg/dl, valori assai simili a quelli medi che riscontriamo nei nostri pazienti ambulatoriali. Inoltre il 29% aveva una coronaropatia pre-esistente e il 62% aveva una diagnosi di cardiopatia ischemica o due fattori di rischio coronarico secondo il NCEP.

In tal modo questo lavoro ha permesso di porre sul tappeto la curva dose/risposta in rapporto all'efficacia del farmaco sia sul profilo lipidico sia sull'incidenza di eventi avversi.

Alla fine dello studio si è potuto mettere in luce che i valori di colesterolemia LDL si riducevano rispettivamente del 24% (20 mg) e del 40% (40 mg x 2), la colesterolemia HDL si innalzava del 7-10% e la trigliceridemia si riduceva del 10-19%.

In un tempo in cui la razionalizzazione delle risorse è un elemento fondamentale per la gestione clinica, parlare di target raggiunti diventa un elemento di qualità.

Nello studio EXCEL si affronta la valutazione dei dati con la stratificazione in rapporto al target di colesterolemia da rag-

giungere secondo il NCEP. I risultati furono i seguenti: LDL colesterolemia 160 mg (per assenza di CAD o fattori di rischio) nel 22% dei casi del gruppo placebo, nell'81% per il gruppo 20 mg di lovastatina e nel 96% per il gruppo 40 mg x 2 di lovastatina; per il target 130 mg/dl di colesterolo LDL i dati sono stati rispettivamente pari a 4%, 38% e 83%.

Anche in questo studio gli eventi avversi si mantennero percentualmente in linea con quelli evidenziati in analoghi studi con altre statine.

## EFFICACIA DELLA LOVASTATINA SUI PARAMETRI LIPIDICI

Sicuramente i vari trial hanno sottolineato che il trattamento con statine riduce i rischi di un evento cardio-cerebrovascolare. Però, nella gestione pratica dei pazienti sia in prevenzione primaria sia, soprattutto, in prevenzione secondaria vi è la necessità di verificare oggettivamente con i test di laboratorio in che misura i livelli dei parametri lipidici si riducano.

Questo passaggio non ha un puro intendimento "cosmetico" della gestione del paziente ma risponde alla profonda necessità di avvicinare il paziente iperlipidemico/dislipidemico al target più appropriato per il proprio personale livello di rischio [5-12, 14-16].

Quindi, nel parlare di efficacia, non si può non far riferimento alle variazioni che i parametri lipidici subiscono con la lovastatina.

Tutti gli studi hanno evidenziato come la lovastatina riduca i livelli di colesterolemia totale, colesterolemia LDL e trigliceridemia e incrementi i livelli di HDL colesterolo, come più sopra abbiamo già visto.

Nello studio AFCAPS/TexCAPS [27], al dosaggio di 20-40 mg/die di farmaco si assisteva a riduzioni di quei parametri rispettivamente del 18%, del 25% e del 15%, mentre la HDL colesterolemia subiva un incremento del 6%. Si segnala inoltre che, in quello stesso studio, si otteneva per pari dosaggi, a un anno di terapia, una riduzione media del 14,8% dei livelli di proteina C reattiva, mentre nel gruppo non trattato ciò non avveniva e la p era altamente significativa ( $p < 0,001$ ).

Questi parametri, analizzati nel gruppo femminile, hanno portato a dati decisamente suggestivi. Infatti, si è assistito a una riduzione della colesterolemia totale del 16,8%,

Principio attivo	Dose/die	Riduzione % c-LDL	Costo giornaliero al SSN (euro)	
Simvastatina*	20 mg	38,3%	Pre-generico: 1,16	Post-generico: 0,65
	40 mg	43,3%	Pre-generico: 1,64	Post-generico: 0,92
Lovastatina*	20 mg	29%	Confezione da 20 cpr: 0,80	Confezione da 30 cpr: 0,57
	40 mg	37%	Confezione da 20 cpr: 0,78	Confezione da 30 cpr: 0,57
Fluvastatina	40 mg	27%	0,86	
	80 mg	33%	1,06	
Pravastatina*	20 mg	26,1%	Pre-generico: 1,19	Post-generico: 0,66
	40 mg	32,3%	Pre-generico: 2,32	Post-generico: 1,28
Atorvastatina*	10 mg	39,8%	0,98	
	20 mg	42,5%	1,54	
	40 mg	48,5%	1,54	
Rosuvastatina#	5 mg	38%	0,88	
	10 mg	44,8%	1,01	

**Tabella II**

*Range di riduzione del livello di c-LDL e relativo costo/giornaliero di terapia con le diverse statine disponibili in Italia (gennaio 2008). Modificata da [79]*

\* molecole utilizzabili fino a un dosaggio di 80 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimata una ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

# molecola utilizzabile fino al dosaggio di 40 mg/die; per ogni raddoppio della dose è stimata una ulteriore diminuzione del livello c-LDL del 6%

della colesterolemia LDL del 24,8% della trigliceridemia del 11,1% e un incremento HDL colesterolemia pari al 8,7%. Tali dati risultano particolarmente importanti, soprattutto in un periodo in cui sono aumentate le nostre conoscenze circa la cardiopatia ischemica nel sesso femminile ed è aumentata la consapevolezza della prevenzione nelle donne.

Dati ottenuti nei vari studi riassumono che lovastatina riduce per i vari dosaggi mediamente la colesterolemia LDL secondo i seguenti rapporti: 10 mg, 20-25%; 20 mg, 26-30%; 40 mg, 31-35%; 80 mg, 36-40% [53-59].

### ...MA QUANTO MI COSTI

In un mondo a risorse sanitarie limitate, particolare interesse suscitano i lavori che sottolineano l'impatto economico dell'insorgenza della patologia e delle sue conseguenze non solo in termini di mortalità ma anche di disabilità residua.

A questo scopo sono stati sviluppati modelli di analisi economica che valutano sia la prevalenza che l'incidenza degli eventi, nonché la qualità della vita (QoL, *Quality of Life*) e la qualità della vita per anno di vita guadagnato (QALY). Alcuni di questi studi hanno evidenziato che, se il parametro è posto sul costo QALY e questo viene livellato a meno di 50.000 dollari come tetto che la società è disposta a pagare per il beneficio sanitario, il trattamento con statine risulta

essere conveniente in rapporto all'aumento del livello di rischio. In questi studi è emerso che il costo terapia/anno era di 1.955 dollari per simvastatina, 1.778 dollari per pravastatina, 1.401 dollari per atorvastatina, 1.326 dollari per rosuvastatina, 1.242 dollari per fluvastatina e 1.208 dollari per lovastatina [72-75].

In una pubblicazione ufficiale dell'autorità regolatoria farmaceutica del nostro Paese, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [76], veniva sottolineato che facendo riferimento solo alle tre statine di cui si ha il maggior numero di dati disponibili sia in prevenzione primaria che secondaria (lovastatina, pravastatina e simvastatina; molecole peraltro esplicitamente citate per la prevenzione anche nella revisione delle note AIFA del 2005 [77,78]), risultava che un mese di trattamento con lovastatina 20-40 mg/die costava 25,5-51 euro, a fronte di un costo di simvastatina 20-40 mg/die di 39-55 euro e con pravastatina 40 mg/die di 73,5 euro. Con l'uscita, nel 2007, dei generici di simvastatina e della confezione da 30 compresse di lovastatina 20 e 40 mg, questi benefici in termini farmacoeconomici sono ancora migliori.

Questi elementi possono concorrere, ovviamente modulando il giudizio sulla base della clinica e del singolo caso in esame, alla scelta del farmaco, soprattutto per quei soggetti che presentano una soglia di rischio per cui la statina è prescrivibile ma non rimborsabile dal Sistema Sanitario Nazionale (soggetti con rischio < 20% e

non dislipidemici familiari), come prescritto dall'attuale normativa vigente (Tabella II) [77,78].

Ovviamente le considerazioni finanziarie devono tener conto delle scelte di politica sanitaria attuate per il contenimento dei costi quali, ad esempio, quelle conseguenti alla ridefinizione dei prezzi in rapporto all'ingresso sul mercato dei prodotti generici.

## CONCLUSIONI

La lovastatina, una "vecchia" nuova molecola nel panorama degli inibitori della

HMGCoA-reduttasi, ha una storia farmacologica che la pone a pieno diritto fra quelle sostanze che hanno rappresentato una svolta nel trattamento dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie. I suoi effetti, ai fini della riduzione del rischio cardiovascolare, sono stati esplorati sia nella prevenzione primaria sia nella prevenzione secondaria e anche nell'ambito della patologia cerebrovascolare. All'insieme dei dati clinici bisogna aggiungere anche quelle considerazioni farmacoeconomiche che rendono la lovastatina una molecola di grande interesse per il trattamento dei pazienti dislipidemici a rischio di eventi cardio-cerebrovascolari.

### Punti chiave

- La lovastatina, un inibitore della HMGCoA-reduttasi, è entrata nell'armamentario terapeutico italiano nel 2005, ma rappresenta la molecola capostipite della classe delle statine. Il suo uso clinico risale al 1987 quando ne fu autorizzato l'impiego negli Stati Uniti d'America. Come tutte le statine, trova il suo razionale di impiego nelle condizioni di iperlipoproteinemica tipo IIA e IIB secondo Frederickson. Lovastatina presenta inoltre indicazione nella riduzione del rischio cardiovascolare sia in prevenzione primaria che secondaria
- I dati di studi clinici sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria hanno evidenziato come la lovastatina riduca mediamente il rischio cardiovascolare relativo del 37% circa; inoltre, i dati risultano di particolare suggestione anche nel campo della patologia cerebrovascolare al pari delle altre statine, anche di più recente disponibilità
- Gli effetti sui parametri lipidici, in rapporto ai dosaggi, risultano di particolare e apprezzabile interesse mostrando riduzioni significative della colesterolemia totale, della colesterolemia LDL, della trigliceridemia e dei livelli di apolipoproteinemica B, nonché un moderato incremento della colesterolemia HDL
- I dati di efficacia si associano a dati importanti di sicurezza e tollerabilità sia in rapporto ai dosaggi, compresi gli alti dosaggi, sia in rapporto al lungo periodo
- Elementi farmacoeconomici sottolineano i vantaggi economici di lovastatina per il medico, per l'ASL e per il paziente

## BIBLIOGRAFIA

1. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-53
2. WHO 2002. The World Health Report. Geneva: WHO, 2003. Disponibile su: <http://www.who.int/whr/2002>
3. Ministero della Salute. Relazione sullo stato di salute del Paese. Disponibile su: [http://www.ministerosalute.it/resources/static/pubblicazioni/salute\\_e\\_malattia.pdf](http://www.ministerosalute.it/resources/static/pubblicazioni/salute_e_malattia.pdf)
4. Progetto Cuore. La mortalità per malattie cardiovascolari. Disponibile su: <http://www.cuore.iss.it/malattie/mortalita.asp>
5. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97
6. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Final report of the third report of the National Cholesterol Education Programme (NCEP). Expert



- panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2002; 106: 3143-421
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52
  8. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503
  9. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G et al for the SCORE project group. Estimation of risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003
  10. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure, NIH Publication No. 04-5230 2004; pp. 1-87
  11. Guidelines Committee. 2003 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53
  12. Williams B, Poulter NR, Brown MJ et al. Guidelines for management of hypertension: report of the fourth working party of the British Hypertension Society, 2004-BHS IV. *Journal of Human Hypertension* 2004; 18: 139-85
  13. Van der Meer IM, Bots ML, Hofman A et al. Predictive value of non invasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam study. *Circulation* 2004; 109: 1089-94
  14. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-72
  15. The Italian cardiovascular epidemiological observatory. *Ital Heart J* 2004; 5 (suppl3): 49S-56S
  16. Progetto Cuore. Carta del rischio cardiovascolare. Disponibile online: [www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp](http://www.cuore.iss.it/valutazione/carte.asp)
  17. Il Progetto Cuore. Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5: 94S-101S
  18. The CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE cohort Study Prediction Equation. *Int J Epidemiol* 2005; 19: 1-9
  19. Ridker PM, Libby P. Risk factors for atherothrombotic disease. In: Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia (Pennsylvania): Elsevier Saunders, 2005; pp. 939-58
  20. Genest J, Libby P, Gotto AM. Lipoprotein disorders and cardiovascular disease. In: Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia (Pennsylvania): Elsevier Saunders, 2005; pp. 1013-34
  21. Beckman JA, Libby P, Creager MA. Diabetes mellitus, the metabolic syndrome, and atherosclerotic disease. In: Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia (Pennsylvania): Elsevier Saunders, 2005; pp. 1035-46
  22. Krauss RM. Nutrition and cardiovascular disease. In: Braunwald's Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia (Pennsylvania): Elsevier Saunders, 2005; pp. 1047-58
  23. Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM et al. Effects of change in fat, fish and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: Diet And Reinfarction Trial (DART). *Lancet* 1989; 332: 757-61
  24. De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL et al. Mediterranean alpha-linolenic acid rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-9
  25. Leren P. The effect of plasma cholesterol lowering diet in male survivors of myocardial infarction. *Act Med Scand* 1966; 466: 1-92
  26. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, Long JM, Fitch LL, Campbell GS et al. Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia: report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 1990; 323: 946-55
  27. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Result of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22
  28. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, for the WOSCOPS Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7

29. Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9
30. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol And Recurrent Events trial investigators (CARE). *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9
31. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic 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
32. Heart Protection Collaborative Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
33. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentration, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58
34. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96
35. Plehn Jf, Davis BR, Sacks FM, Rouleau JL, Pfeffer MA, Bernstein V et al. Reduction of stroke incidence after myocardial infarction with pravastatin: the Cholesterol And Recurrent Events (CARE) study. *Circulation* 1999; 99: 216-23
36. Probstfield JL, Margitic SE, Byington RP et al. Results of the primary outcome measure and clinical events from the Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS). *Am J Cardiol* 1995; 76: 47C-53C
37. Amarenco P, Labreuche J, Lavallée P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2004; 35: 2902-9
38. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-59
39. Endo A, Kuroda M, Tsujita Y, ML-236A, ML-236B, ML-236C: new inhibitors of cholesterologenesis produced by *Penicillium citrinum*. *J Antibiot* 1976; 29: 1346-8
40. Brown MS, Faust JR, Goldstein JL. Induction of 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase activity in human fibroblasts incubated with compactin (ML-236B), a competitive inhibitor of the reductase. *J Biol Chem* 1978; 253: 1121-8
41. Yamamoto A, Yamamura T, Yokoyama S et al. Combined drug therapy – cholestiramine and compactin – for familial hypercholesterolemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1984; 22: 493-7
42. Alberts AW, Chen J, Kuron G et al. Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl Coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77: 3957-61
43. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 233: 34-47
44. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS et al. Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983; 80: 4124-8
45. Grundy SM, Vega GL. Influence of mevinolin on metabolism of low density lipoproteins in primary moderate hypercholesterolemia. *J Lipid Res* 1985; 26: 1464-75
46. Arad Y, Ramanakrishnan R, Ginsberg HN. Lovastatin therapy reduces low density lipoprotein apoB levels in patients with combined hyperlipidemia by reducing the production of apoB-containing lipoproteins: implications for the pathophysiology of apoB production. *J Lipid Res* 1990; 31: 567-82
47. Gaw A, Packard CJ, Murray EF, Lindsay GM, Griffin BA, Caslake MJ et al. Effects of simvastatin on apoB metabolism and LDL subfraction distribution. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 170-89
48. Crouse JR 3rd, Frohlich J, Ose L, Mercuri M, Tobert JA. Effects of high doses of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1476-7

49. Schnitz G. Cholesterol and isoprenoid biosynthesis network. *Vascular Pharmacology* 2006; 44: 75-89
50. Kelly P. Coenzyme Q10 and Statin Induced Myalgia. Presentation at American College of cardiology Scientific Session. Orlando (FL), 2005
51. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on Statins. Use and Safety of Statins. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 567-72
52. The National Lipid Association. Statin Safety Task Force Report. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1C-94C
53. Curran MP, Goa KL. Lovastatin extended release: a review of its use in management of hypercholesterolaemia. *Drugs* 2003; 63: 685-99
54. AA.VV. Mevacor tablets. In: Physician's Desk Reference. Montvale (NJ): Medical Economics Company, 2006
55. Mahley RW, Bersot TP. Terapia farmacologica dell'ipercolesterolemia e delle dislipidemie. In: Goodman e Gilman's Le basi Farmacologiche della Terapia. Milano: McGraw Hill, 2003; pp. 923-52
56. Lovastatina. Disponibile su: <http://www.codifa.it>
57. Lovastatina. In: Ministero della Salute. Autorizzazione all'immissione in Commercio (AIC) n. 035615018-20-32; n. 035638016-28-30
58. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, Dujovne C, Downton M, Franklin FA et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151: 43-9
59. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) Study results. III. Two-year efficacy and safety follow up. *Am J Cardiol* 1994; 74: 667-73
60. Seliger SL, Weiss NS, Gillen DL, Kestenbaum B, Ball A, Sherrard DJ, Stehman-Breen CO. HMG-CoA reductase inhibitors are associated with reduced mortality in ESRD patients *Kidney Int* 2002; 61: 297-304
61. Libby P. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Harrison's Textbook of Internal Medicine; New York: McGraw Hill, 2005; pp. 1425-30
62. Libby P. Prevention and treatment of atherosclerosis. In: Harrison's Textbook of Internal Medicine; New York: McGraw Hill, 2005; pp. 1430-3
63. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial (REVERSAL). *JAMA* 2004; 291: 1071-80
64. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295: 1556-65
65. Rackley CE. Monotherapy with HMGCoA reductase inhibitors and secondary prevention in coronary artery disease. The Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS). *Clin Cardiol* 1996; 683-9
66. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-98
67. Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN et al. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119: 969-76
68. Alaupovic P, Hodis HN, Knight-Gibson C, Mack WJ, LaBree L, Cashin-Hemphill L et al. Effects of lovastatin on apoA- and apoB-containing lipoproteins. Families in a subpopulation of patients participating in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1906-14
69. Mack WJ, Krauss RM, Hodis HN. Lipoprotein subclasses in the Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). Treatment effects and relation to coronary angiographic progression. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 697-704
70. Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ et al. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89: 959-68

71. Popma JJ, Coronary angiography and intravascular ultrasound Imaging. In: Braunwald's Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia (Pennsylvania): Elsevier Saunders, 2005; pp. 423-55
72. Hay JW, Sterling KL. Cost Effectiveness of treating low HDL-Cholesterol in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 133-41
73. Brandle M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B et al. Cost Effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individual with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1796-801
74. Russell MW, Huse DM, Mileer JD et al. Cost Effectiveness of HMGCoA reductase inhibition in Canada. *Can J Clin Pharmacol* 2001; 8: 9-16
75. Pradelli L, Zaniolo O. Il valore clinico ed economico della lovastatina nella prevenzione cardiovascolare primaria. *Farmacoeconomia e percorsi terapeutici* 2006; 7: 141-54
76. La lovastatina. In: Ministero della Salute. Informazione sui Farmaci 2005; 29: 117-9
77. Le Note AIFA 2007: la nota 13. *BIF* 2006; 6: 254-8
78. Modifica della nota 13. *BIF* 2007; 1: 11
79. Eandi M. La prescrizione e l'uso dei farmaci equivalenti. *CMi* 2007; 1: 69-87