



Il ruolo terapeutico delle statine nella riduzione del rischio cardiovascolare

Lorenzo Pradelli ⁽¹⁾, Mario Eandi ⁽²⁾

⁽¹⁾Centro di Ricerche Farmacoeconomiche, Advanced Research srl, Torino

⁽²⁾Dipartimento di Farmacologia Clinica, Università degli Studi di Torino

INTRODUZIONE

La relazione esistente tra varie alterazioni lipidemiche e il rischio di cardiopatia coronarica sono ben documentati dalla ricerca di base, da studi clinici, da quelli epidemiologici retrospettivi e prospettici, nonché dai grandi trial randomizzati di intervento. In questi ultimi, la terapia basata sugli inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) ha prodotto ampie riduzioni della colesterolemia totale, del colesterolo veicolato dalle lipoproteine a bassa densità (LDL) e dei trigliceridi, così come un aumento del colesterolo veicolato dalle lipoproteine ad alta densità (HDL), tutte modificazioni associate a una riduzione del rischio cardiovascolare. Inoltre, questi ampi studi clinici e le meta-analisi condotte aggregando i loro risultati hanno dimostrato riduzioni altamente significative e clinicamente rilevanti dei tassi di infarto miocardico, ictus e morte cardiovascolare (per tutti e tre gli end-point riduzioni approssimative di un terzo) e della mortalità totale (di circa un quinto). In questo lavoro, dopo un veloce richiamo alla funzione biologica del colesterolo e alla farmacologia delle statine, verrà tracciata una breve rassegna dei principali studi che hanno dimostrato la relazione tra rischio cardiovascolare e alterazioni lipidemiche, con focus particolare sulla colesterolemia, e dei trial considerati pietre miliari per la definizione del ruolo terapeutico delle statine e che hanno portato all'allargamento delle indicazioni dalla mera riduzione della colesterolemia in soggetti francamente dislipidemici e già affetti da patologia aterosclerotica al più moderno approccio che si basa sulla valutazione globale del rischio cardiovascolare.

COLESTEROLO: IL RUOLO BIOLOGICO

Il colesterolo è uno steroide, cioè una molecola lipidica costituita da quattro anelli di atomi di carbonio e una coda alifatica. Nell'uomo la maggior parte del colesterolo necessario (circa 80%) è prodotta per sintesi autonoma, negli adulti tra 1 e 2 grammi al giorno. Solo una piccola parte (in media 0,1 - 0,3, al massimo 0,5 grammi) viene assunta con l'alimentazione. Il

colesterolo è indispensabile per la vita animale: è ingrediente essenziale della membrana cellulare di tutte le cellule, in cui riduce la fluidità, incrementa la stabilità meccanica e la flessibilità, oltre a contribuire alla regolazione dello scambio di sostanze messaggere; è la sostanza base per la sintesi degli ormoni steroidei quali aldosterone, cortisone, testosterone, estradiolo, vitamina D e viene impiegato per la produzione della bile.

Tutte le cellule dell'organismo umano sono capaci di sintetizzare colesterolo a partire dall'acetilcoenzima A, seguendo la via dell'acido mevalonico, di cui la tappa limitante è rappresentata dall'enzima HMG-CoA reduttasi, il target delle statine. Una volta sintetizzato, il colesterolo epatico viene aggregato con apolipoproteine, acidi grassi e trigliceridi in lipoproteine VLDL e rilasciato nel microcircolo, dove sotto l'azione della lipoprotein-lipasi endoteliale viene trasformato in IDL, che ritornano al fegato per l'idrolisi a LDL, la forma maggiormente biodisponibile di colesterolo per le cellule utilizzatrici (Figura 1). L'entità della sintesi di colesterolo endogeno è regolata in parte dall'assunzione alimentare con un meccanismo di feedback negativo, ma in molti casi ciò non è sufficiente e si determina ipercolesterolemia, che può essenzialmente essere ricondotta a due grandi quadri: iperlipoproteinemia di tipo IIb (la più comune), da eccessiva produzione epatica di VLDL, in cui si associa ipertrigliceridemia, e iperlipoproteinemia di tipo IIa, dovuta a difetti delle apolipoproteine o dei loro recettori cellulari, in cui l'ipercolesterolemia LDL non si associa ad altre significative alterazioni lipidemiche.

LE STATINE: CENNI DI FARMACOLOGIA

Le statine disponibili differiscono fra di loro per alcune caratteristiche chimico-fisiche (solubilità), farmacocinetiche (assorbimento, legame proteico, metabolismo ed escrezione) e farmacodinamiche (potenza relativa). Le principali caratteristiche farmacologiche sono riportate in Tabella I. Storicamente vengono classificate come:



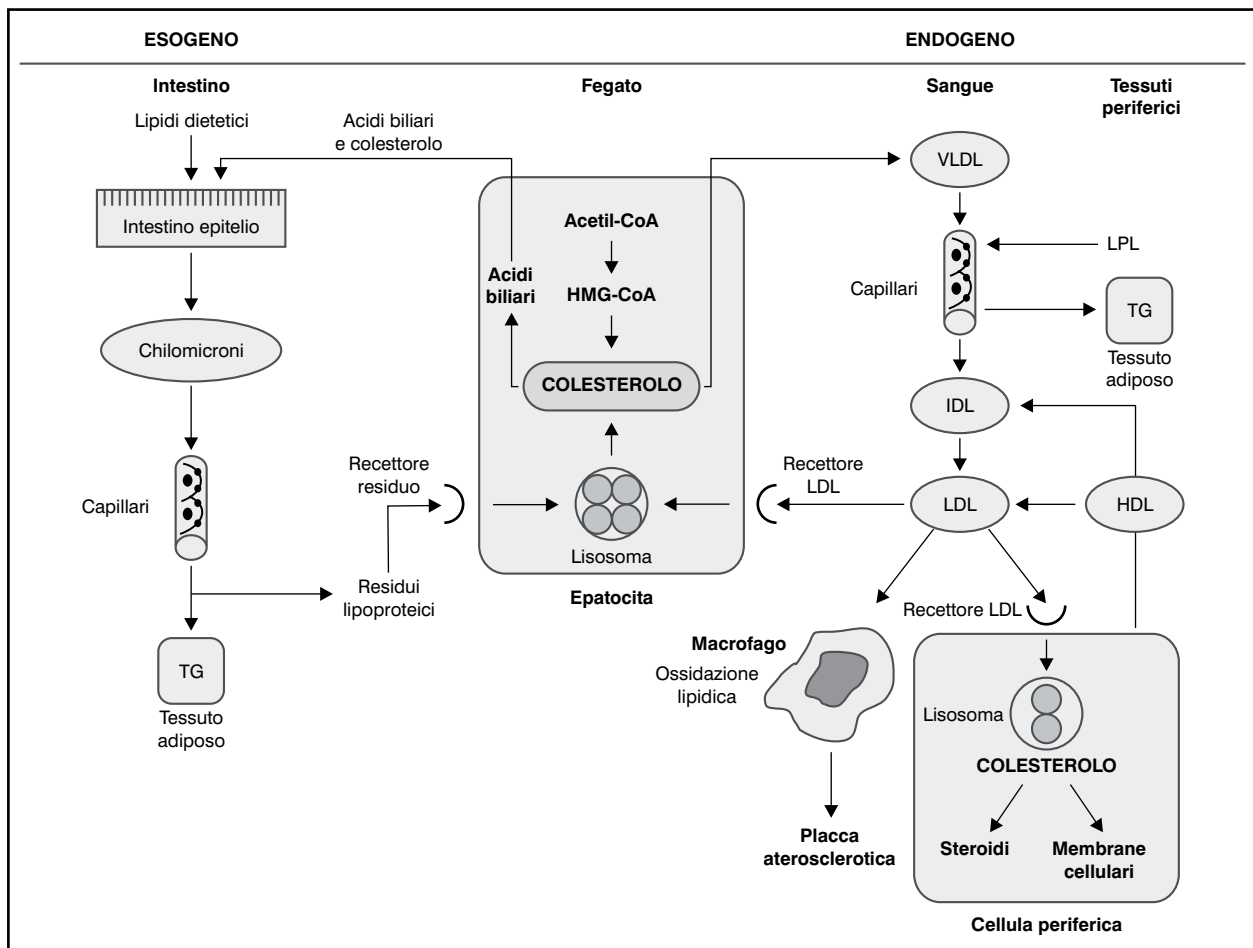


Figura 1
Metabolismo del colesterolo

- di tipo I, di derivazione fungina (lovastatina, simvastatina, pravastatina);
- di tipo II, di sintesi (fluvastatina, atorvastatina, e rosuvastatina).

Il meccanismo d'azione delle statine consiste nell'inibizione competitiva dell'enzima regolatore della sintesi del colesterolo (HMGCoA-reduktasi), che induce una riduzione della concentrazione intracellulare di colesterolo; questa riduzione porta ad un aumento, sulla superficie cellulare, del numero dei recettori per le LDL. Il risultato è una maggiore captazione

di LDL plasmatiche da parte degli epatociti, con conseguente riduzione della colesterolemia. Le statine sono efficaci nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo LDL e in misura minore di trigliceridi, oltre a indurre un incremento delle HDL. L'entità della riduzione della colesterolemia LDL che può essere raggiunta con la terapia a base di statine è strettamente dosaggio-dipendente e può superare il 40-50% di riduzione, agli alti dosaggi (Tabella II).

Gli studi sperimentali suggeriscono inoltre uno spettro di azioni più ampio, cui si fa riferimento con il termine effetto pleiotropico delle

Farmaco	Forma (Pro-farmaco)	Assorbimento (%)	Biodisponibilità orale (%)	Legame proteico (%)	Emivita plasmatica (ore)	Clearance renale (%)	Tmax (ore)
Lovastatina	Sì	30	< 5	> 95	1,1-1,7	< 13	2-4
Pravastatina	No	10-26	10-26	40-55	1,8-2	20	1-1,5
Simvastatina	Sì	85	< 5	> 95	1,9-3,0	< 13	1-3
Atorvastatina	No	30	12-14	> 98	14-15	< 3	1-2
Fluvastatina	No	98	29	> 98	3	< 6	0,6-1
Rosuvastatina	No	40-60	20	88	20	10	3-5

Tabella I
Caratteristiche farmacologiche delle statine attualmente disponibili in Italia

Tabella II
 Percentuali di riduzione
 media del colesterolo
 LDL ottenibili con
 le diverse statine
 (modificato da [1])

Molecola	Dose giornaliera (mg)				
	5	10	20	40	80
Atorvastatina	31%	37%	43%	49%	55%
Fluvastatina	10%	15%	21%	27%	33%
Lovastatina	-	21%	29%	37%	45%
Pravastatina	15%	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatina	38%	43%	48%	53%	58%
Simvastatina	23%	27%	32%	37%	42%

statine: la capacità di modificare positivamente la funzione endoteliale, di stabilizzare e ridurre l'infiammazione delle placche aterosclerotiche con conseguente riduzione della produzione e soprattutto del distacco di trombi, che sembrano, almeno in parte, legate alla inibizione della sintesi degli isoprenoidi, anch'essi derivati dall'HMGCoA.

Tutte le molecole sono ritenute efficaci, purché la scelta del principio attivo e della sua posologia sia fatta seguendo percorsi diagnostici e terapeutici altamente individualizzati e tenendo nel giusto conto il quadro clinico e le caratteristiche personali del paziente [2].

COLESTEROLEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Osservazioni epidemiologiche

Sono stati i grandi studi osservazionali prospettici a documentare la relazione positiva esistente tra mortalità cardiovascolare e colesterolemia, identificata come uno dei più importanti fattori di rischio per le malattie aterosclerotiche insieme a ipertensione, diabete, obesità, fumo, familiarità e altri. Lo studio di **Framingham** (Massachusetts) raccoglie i dati clinici dell'intera popolazione residente fin dagli anni cinquanta. Dopo trent'anni di follow-up, le analisi statistiche hanno rivelato che i livelli di colesterolo sono direttamente correlati con la mortalità totale e cardiovascolare [3]. Lo studio *Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)* [4], in cui 361.662 uomini di età compresa tra 35 e 57 anni sono stati seguiti per 6 anni, ha evidenziato che la correlazione tra colesterolemia totale e mortalità per coronaropatia è lineare per valori fino a 240 mg/dl (senza valore soglia inferiore), mentre al di sopra diviene esponenziale. Il *Prospective Cardiovascular Münster Heart Study (PRO-CAM)* [5] ha osservato 23.616 impiegati tedeschi per 14 anni e ha confermato la relazione esponenziale tra colesterolo totale, colesterolo LDL e rapporto LDL/HDL con la mortalità per cardiopatia coronarica (CHD). Gli studi fin qui menzionati riguardavano paesi a livelli elevati di colesterolemia e di mortalità cardiovascolare, ma successivamente la relazione tra questi due

elementi è stata verificata anche in popolazioni a basso rischio cardiovascolare, ad esempio nel **Seven Country Study** [6], durato 25 anni, che ha incluso 12.770 uomini fra 40 e 59 anni, in Olanda, Finlandia, Grecia, Jugoslavia, Italia, Giappone e Usa.

Evidenze cliniche

A sostegno del ruolo causale della colesterolemia nella patologia cardiovascolare suggerito dalle osservazioni epidemiologiche e dell'efficacia delle statine nella riduzione del rischio di eventi maggiori vengono progettati e condotti i grandi trial randomizzati.

Lo studio **4S** (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) [7], svolto su pazienti con angina o infarto miocardico pregresso e colesterolo compreso fra circa 210 mg/dl e 300 mg/dl, dimostrò la relazione tra riduzione dei livelli ematici di colesterolo e percentuali di morbilità e mortalità cardiovascolari (30-35% in meno nel gruppo trattato) e fu il primo trial a dimostrare chiaramente il beneficio dalla terapia con statine.

Lo studio **WOSCOPS** [8] reclutò prevalentemente uomini di mezza età con ipercolesterolemia, elevato indice di massa corporea e in buona parte fumatori, ma senza precedente evento cardiovascolare. In questa popolazione ad elevato rischio la somministrazione di statine per cinque anni determinò riduzioni di mortalità e morbilità cardiovascolare dell'ordine del 30% circa.

Poco più tardi la pubblicazione dei risultati dello studio **CARE** [9] dimostrò notevoli benefici delle statine anche in pazienti con precedente infarto del miocardio, ma livelli di colesterolo considerati nella norma (200 mg/dl): nel corso dei 5 anni di studio, nel gruppo trattato il tasso di re-infarti, letali e non, fu inferiore del 24% rispetto al gruppo placebo.

Qualche anno dopo lo studio **LIPID** [10] enfatizzò l'importanza del trattamento ipolipidizzante in prevenzione secondaria, indipendentemente dai valori colesterolemici basali: i pazienti arruolati presentavano infarto miocardico pregresso o angina instabile e colesterolo totale compreso fra 150 mg/dl e 270 mg/dl. La

mortalità coronarica in seguito a trattamento si ridusse del 22% e, benché i benefici indotti dalla terapia risultarono maggiori nei pazienti con c-LDL elevato, l'analisi per sottogruppi dimostrò l'efficacia della prevenzione secondaria con statine a qualsiasi livello di colesterolemia.

Lo studio **AFCAPS/TextCAPS** [11] riportò l'attenzione sulla prevenzione primaria; in questo studio, infatti, la terapia ha determinato una riduzione del 37% del rischio di primo evento coronarico maggiore in pazienti con livelli medi di LDL-colesterolo (130-190 mg/dl).

Lo studio HPS [12] (*Heart Protection Study*) è un grande trial randomizzato condotto per 5 anni su circa 20.000 soggetti ad alto rischio cardiovascolare (diabetici, vasculopatici, pregressa cardiopatia ischemica o ictus) dal disegno fattoriale 2x2 per l'assegnazione a terapia ipolipemizzante con statine e a quella con vitamine antiossidanti. La novità principale è il fatto che sono stati reclutati pazienti con valori di LDL pari o inferiori a 115 mg/dl (circa il 30% dei pazienti) e pazienti oltre i 70 anni all'inclusione. Indipendentemente dai livelli basali di colesterolemia, LDL o totale, il trattamento con statine ha determinato la riduzione delle LDL e ha mostrato che anche una riduzione dai 116 mg/dl fino ad allora ritenuti ottimali a 77 mg/dl si associa a significativa riduzione degli eventi vascolari. In particolare la riduzione di mortalità totale è stata del 12%, del 17% quella della mortalità cardiovascolare, del 24% per gli eventi maggiori e del 27% per l'ictus ischemico.

ASCOT [13] (*Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Study*), di nuovo con disegno fattoriale 2x2 per assegnazione a terapia ipolipemizzante e antipertensiva, ha randomizzato oltre 10.000 pazienti europei con valori di colesterolemia totale < 250 mg/dl a ricevere o meno ulteriori 10 mg di atorvastatina (a prescindere dal trattamento ipolipemizzante eventualmente in corso) ed è stato interrotto precocemente per motivi etici dopo i primi 3 anni, in seguito alle analisi *ad interim* che evidenziarono una riduzione di eventi coronarici del 36%.

Anche lo studio **CARDS** [14], condotto su circa 3.000 diabetici senza patologia cardiovascolare pregressa, è stato interrotto prematuramente per il medesimo motivo, dopo osservazione di una riduzione del 37% dell'incidenza di cardiopatia coronarica, l'end-point primario del gruppo assegnato alla statina.

Nel frattempo, le raccomandazioni delle maggiori linee guida avevano suggerito nuovi, e più bassi, livelli target di colesterolo, la cui

utilità è stata valutata nello studio **TNT** [15] (*Treatment to New Targets*), un trial che ha randomizzato 10.000 pazienti europei con cardiopatia coronarica a dosi standard o elevate di statina, con target di LDL media di 100 mg/dl e 75 mg/dl, rispettivamente. Nel corso dei 5 anni di osservazione, nel gruppo trattato a dosi elevate si sono verificati il 22% di eventi maggiori in meno, una differenza statisticamente significativa e clinicamente rilevante che indica come in prevenzione secondaria siano ottenibili ulteriori vantaggi a ridurre livelli di colesterolo già considerabili "normali".

CONCLUSIONI

Negli ultimi vent'anni i risultati dei grandi trial condotti sulla prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria con statine hanno mostrato che la riduzione del colesterolo ematico induce la diminuzione dell'incidenza di eventi coronarici, senza identificazione di valori soglia la cui riduzione non comporti un ulteriore beneficio. Piuttosto è emerso che la colesterolemia e gli altri principali fattori di rischio hanno effetto sinergico sulla probabilità di morte per cause cardiovascolari. Dall'elaborazione di questi concetti scaturiscono l'allargamento delle indicazioni delle statine, lo spostamento dell'attenzione dal singolo fattore al profilo di rischio complessivo, e la quasi costante ridefinizione (e riduzione) dei "target ideali" di colesterolemia, ora differenziati in base alle caratteristiche cliniche del paziente. Le statine sono state dapprima utilizzate esclusivamente negli ipercolesterolemici già affetti da patologie cardiovascolari; successivamente si sono dimostrate utili anche in pazienti senza patologia manifesta ma con livelli elevati di colesterolo, per giungere ai grandi trial recenti in cui la capacità preventiva cardiovascolare delle statine è stata verificata anche in soggetti normo- o moderatamente dislipidemic, ma ad elevato rischio cardiovascolare per fattori concomitanti.

Per quanto riguarda gli eventi avversi, il profilo continua ad apparire buono, soprattutto per quanto riguarda la temuta rhabdmiolisi, che secondo una meta-analisi di trial condotti su oltre 90.000 pazienti seguiti per 5 anni, si presenta con frequenza dello 0,01% ($p=0,4$) maggiore negli utilizzatori di statina che tra quelli trattati con placebo [16].

Pertanto l'evidenza scientifica disponibile supporta la somministrazione di statine per la prevenzione primaria e secondaria in tutti quei pazienti il cui rischio cardiovascolare predomina su quello, basso, di effetti collaterali [17].

BIBLIOGRAFIA

1. 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: 1423
2. Vaughan CJ, Gotto AM. Update on Statins: 2003. *Circulation* 2004; 110: 886-892
3. Castelli WP, Anderson K, Wilson PW, Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23-8
4. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) Research Group. Coronary heart disease death, nonfatal acute myocardial infarction and other clinical outcomes in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1-13
5. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19: A2-A11
6. Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BP, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-6
7. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (4S). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7
9. 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. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9
10. 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
11. 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: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22
12. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22
13. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58
14. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ et al. CARDS investigators. 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
15. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35
16. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78
17. Hennekens CH, Hollar D, Eidelman RS, Agatston AS. Update for primary healthcare providers: recent statin trials and revised National Cholesterol Education Program III guidelines. *MedGenMed* 2006; 8: 54