

Farmaci ipolipemizzanti



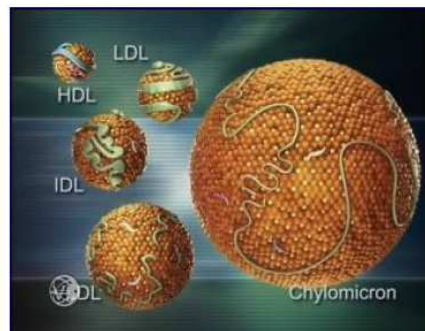
L'importanza clinica delle dislipidemie deriva dal fatto che esse possono determinare una condizione di elevato rischio per le patologie cardiovascolari e, in alcuni casi, per la pancreatite acuta

La prevalenza di dislipidemie nella popolazione degli assistiti dei MMG italiani è stata pari al 16,0% (Tabella 4.2.6). Dalla distribuzione geografica si nota che tale valore di prevalenza è leggermente più elevato al Nord (16,3%), rispetto al Sud ed isole (16,1%) ed al Centro (14,9%). La patologia dislipidemica ha una prevalenza superiore nelle donne (16,5%) rispetto agli uomini (15,4%) e aumenta all'aumentare dell'età con un picco tra i 66 e i 75 anni (34,5%). Come atteso, tra le varie forme di dislipidemia, l'ipercolesterolemia poligenica ha presentato la prevalenza più elevata (14,6%), seguita dalla dislipidemia familiare (1,3%) e da altre forme di dislipidemie (0,3%).

Rapporto Osmed 2015

Lipoproteine

A causa di scarsa o nulla solubilità nel plasma (mezzo acquoso), i lipidi hanno bisogno di ancorarsi a proteine per poter circolare nel sangue. I lipidi vengono trasportati nel sangue sotto forma di aggregati micellari lipoproteici (LIPOPROTEINE) capaci di formare sospensioni stabili.



Le lipoproteine sono particelle complesse, ad alto peso molecolare, che trasportano lipidi apolari (soprattutto trigliceridi ed esteri del colesterolo) e proteine definite APOLIPOPROTEINE.

Lipoproteine

Le principali lipoproteine del plasma hanno struttura **GLOBULARE** nella quale apolipoproteine, fosfolipidi e colesterolo formano un involucro polare entro il quale sono racchiusi, segregati dall'ambiente esterno acquoso, i lipidi idrofobici.

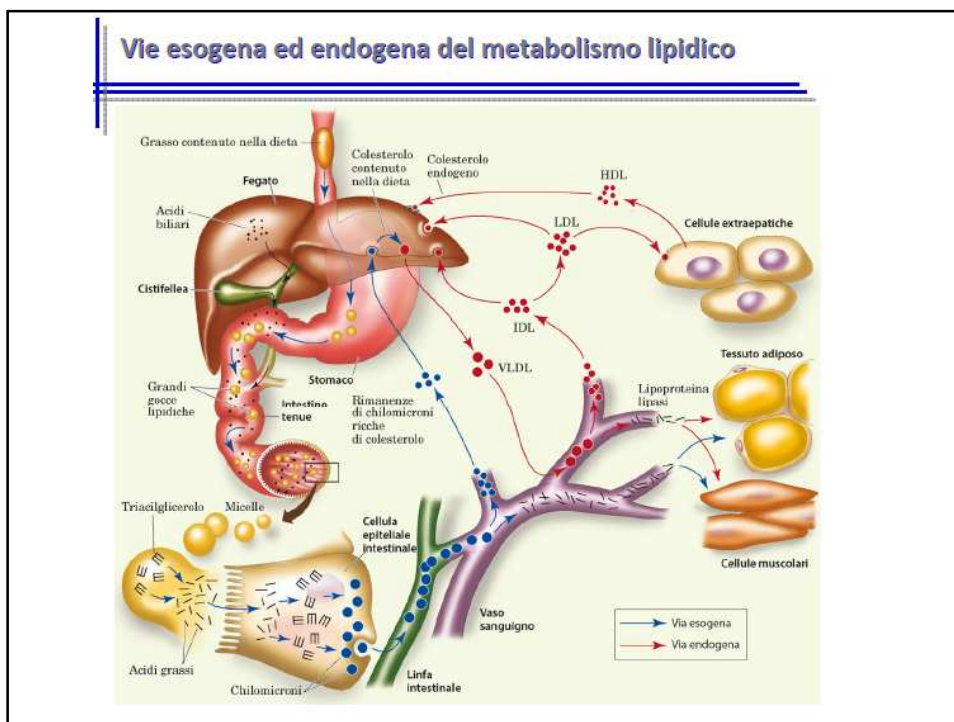
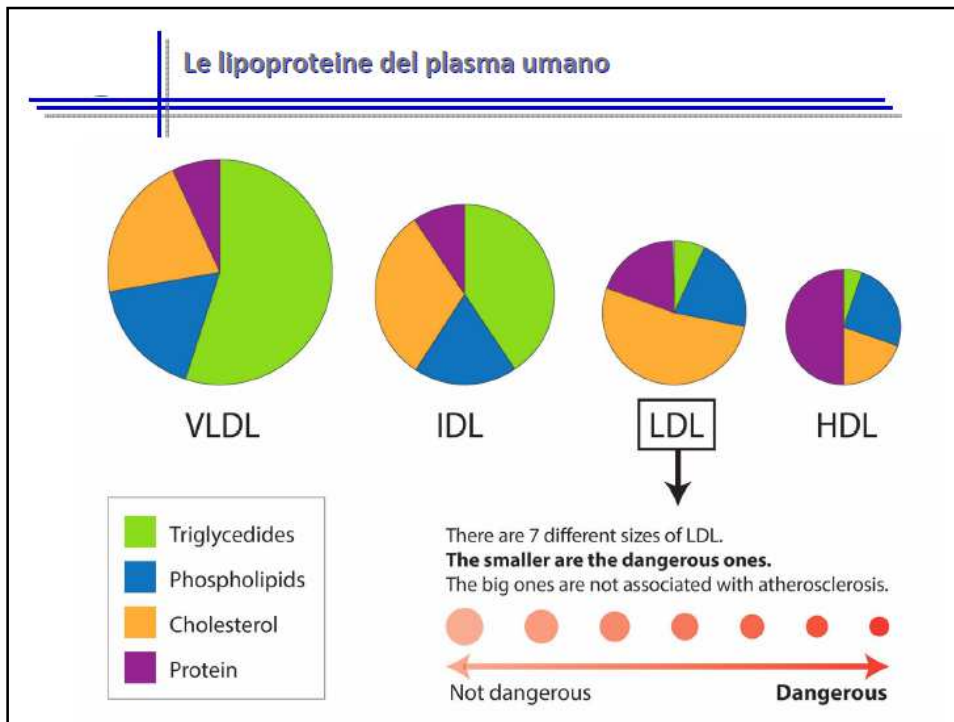
- Colesterolo non esterificato
- Fosfolipide
- Estere del colesterolo
- Apolipoproteina B-100

Lipoproteine

Le lipoproteine sono classificate in base alle loro **caratteristiche fisiche e composizione chimica**. In particolare sono suddivise sulla base della:

- > migrazione elettroforetica in α -lipoproteine (HDL), pre- β -lipoproteine (VLDL) e β -lipoproteine (LDL)
- > densità crescente in chilomicroni, VLDL, IDL, LDL, e HDL

La lipoproteine possono essere classificate in base alla densità ed alle proprietà elettroforetiche		
↓		↓
<0,96	→	chilomicroni
1,006-1,063 (LDL)	→	β -lipoproteine
<1,006 (VLDL)	→	Pre β -lipoproteine
1,063-1.21 (HDL)	→	α -lipoproteine



Iperlipidemie

- Ipertrigliceridemie
- Ipercolesterolemie
- Iperlipidemie miste

Classificazione delle iperlipidemie

Linee guida dell'*European Atherosclerosis Society* per la classificazione delle iperlipidemie

Iperlipidemia	Concentrazione plasmatica di lipidi
Ipercolesterolemia	
Lieve	Colesterolo totale: 5,2-6,5 mmol/L (200-250 mg/dL)
Moderata	Colesterolo totale: 6,5-7,8 mmol/L (250-300 mg/dL)
Grave	Colesterolo totale: >7,8 mmol/L (>300 mg/dL)
Ipertrigliceridemia	
Moderata	Trigliceridi: 2,3-4,6 mmol/L (200-400 mg/dL)
Grave	Trigliceridi: >4,6 mmol/L (>400 mg/dL)

Nell'iperlipidemia mista, colesterolo totale e trigliceridi sono entrambi elevati

Trattamento delle iperlipidemie

- Il rifornimento di lipidi da parte dell'organismo è ripartito tra assunzione con la dieta e la biosintesi *ex novo*.
- Il primo trattamento delle iperlipidemie consiste nell'abbassamento della assunzione di trigliceridi e colesterolo dalla dieta.
- Nel caso di insufficienti risultati con la dieta si può intervenire con farmaci che limitino l'assorbimento e/o la sintesi di lipidi, oppure che ne alterino il metabolismo.



Dislipidemie

Per le **iperlipoproteinemie primarie** ci si riferisce solitamente alla **classificazione di Fredrickson** (o dell'Organizzazione Mondiale di Sanità, WHO). Il vantaggio principale di tale classificazione sta nel fatto che è largamente riconosciuta e fornisce linee guida per le cure.

Tabella 5.3 Classificazione delle dislipoproteinemie genetiche.

Tipo (Fredrickson)	Principale anomalia metabolica	Alterazioni lipoproteiche	Frequenza
I Deficit familiare di lipasi lipoproteica	Assenza dell'enzima o del peptide catalitico	↑Chilomicroni ↓HDL	Rara
→ IIa Ipercolesterolemia familiare (IF)	Difetto dei recettori per le LDL	↑↑LDL	Comune
IIb Iperlipidemia familiare combinata ¹	Aumento della sintesi di colesterolo e Apo B; difetto recettoriale	↑VLDL ↑LDL	Comune
III Malattia della larga banda beta	Carenza o inattività di Apo E3 con riduzione della <i>clearance</i> dei <i>remnants</i>	Beta-VLDL	Rara
IV Ipertrigliceridemia familiare	Aumentata produzione di VLDL	↑VLDL	Assai comune
V Ipertrigliceridemia familiare	Aumentata produzione di VLDL; difettosa <i>clearance</i> dei <i>remnants</i>	↑Chilomicroni ↑VLDL	Abbastanza comune

1. Iperlipidemia a fenotipi multipli, talvolta espressa come IIa o IV.

Le iperlipoproteinemie secondarie possono derivare da un certo numero di malattie

Tab. 2 Cause comuni di iperlipidemia secondaria

Malattia	Anomalia lipidica principale
Diabete mellito	Aumento dei trigliceridi
Abuso di alcol	Aumento dei trigliceridi
Insufficienza renale cronica	Aumento dei trigliceridi
Farmaci (per esempio diuretici tiazidici)	Aumento dei trigliceridi
Ipotiroidismo	Aumento del colesterolo
Sindrome nefrotica	Aumento del colesterolo

Trattamento delle iperlipidemie

Il trattamento farmacologico dell'ipercolesterolemia deve essere sempre preceduto dalla modifica di stili di vita inadeguati o di incongrue abitudini alimentari , insieme ad una concomitante correzione di eventuali altri fattori di rischio (fumo, ipertensione arteriosa, controllo della glicemia)

MODIFICA STILE DI VITA

- Terapia nutrizionale
- Riduzione del peso corporeo
- Attività fisica
- Astensione dal fumo



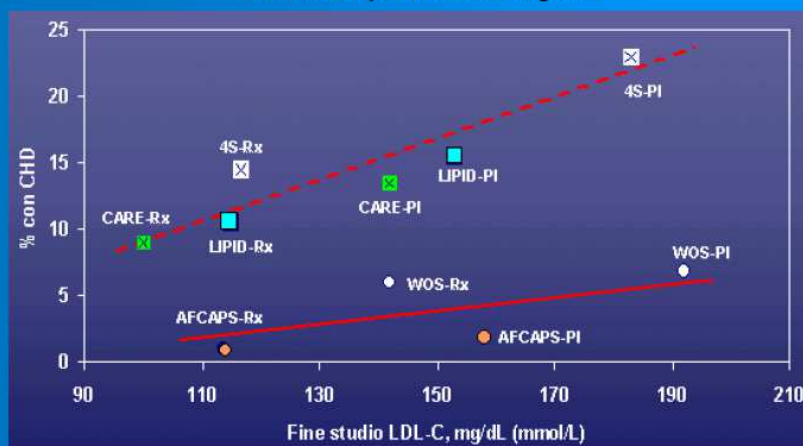
Migliora il profilo lipidico

Colesterolo come fattore di rischio per la cardiopatia coronarica

"Lower is better"

Ossia

Colesterolo: più basso è, meglio è.



Relazione tra colesterolo totale post-trattamento e frequenza di eventi cardiovascolari a 5 anni in studi di prevenzione secondaria

Farmaci ipolipemizzanti

- A: Farmaci per l'ipercolesterolemia
 - Farmaci che inibiscono il riassorbimento degli acidi biliari. **Resine a scambio ionico.**
 - Farmaci che inibiscono la biosintesi di colesterolo. **Statine.**
- B: Farmaci per l'ipertrigliceridemia e l'iperlipidemia mista.
 - Derivati dell'acido fenossi isobutirrico. **Fibrati.**
 - Derivati dell'**acido nicotinico.**

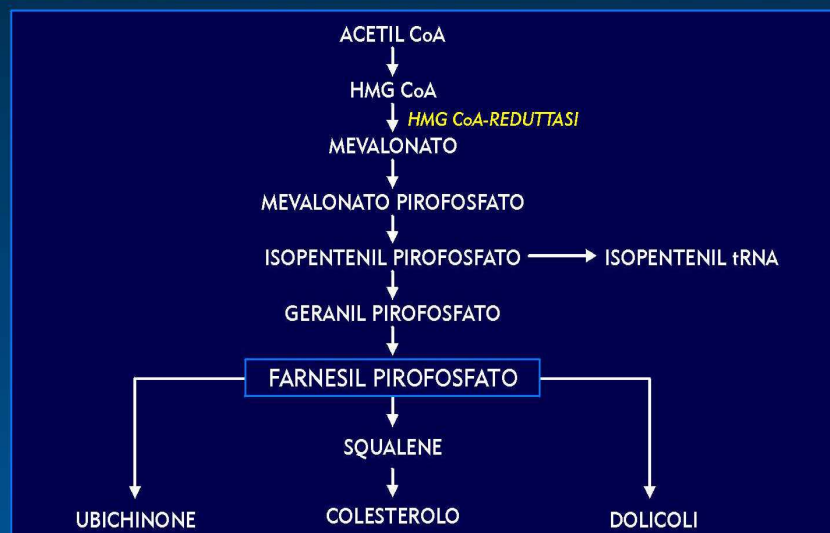
FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

- **Statine**
 - simvastatina (Liponorm®, Sinvacor®, Sivastin®)
 - atorvastatina (Lipitor®, Totalip®, Xarator®)
 - lovastatina (Rextat, Lovinacor)
 - pravastatina (Aplactin®, Pravaselect®)
 - rosuvastatina (Crestor®)
- **Sequestranti degli acidi biliari**
 - colestiramina (Questran®)
- **Fibrati**
 - gemfibrozil (Lipogen®, Lipozid®, Lopid®)
 - bezafibrato (Bezalip®), fenofibrato, clofibrato

STATINE

- Le statine sono un gruppo di molecole sintetizzate sul modello di un metabolita fungino (mevastatina) la cui attività farmacologica fu scoperta nel 1975.
- Le statine, infatti, bloccano l'attività della HMGCoA-reduttasi (idrossimetilglutaril-coenzima A-reduttasi), l'enzima che catalizza la prima reazione chimica del processo che porta alla sintesi di colesterolo da parte delle cellule epatiche
- La conseguente ridotta disponibilità di colesterolo "endogeno" (così detto per distinguerlo da quello "esogeno" di origine alimentare) spinge gli epatociti a recuperare colesterolo dal sangue, aumentando la captazione delle LDL circolanti.
- Le statine aumentano la rimozione delle lipoproteine LDL (Low Density Lipoprotein) circolanti – quelle che trasportano il colesterolo "cattivo" – riducendone quindi i livelli plasmatici.

LE STATINE: INIBIZIONE DELLA SINTESI DEL COLESTEROLO



I liv ATC	Sottogruppi	Spesa lorda pro capite	DDD/1.000 ab die
Italia		180,4	1.039,4
	C- Sistema cardiovascolare	56,3	467,6
	Inibitori della HMG CoA reductasi	10,6	65,9
	Antagonisti dell'angiotensina II e diuretici	6,6	39,4
	Antagonisti dell'angiotensina II, non ass.	6,0	55,6
	Derivati diidropiridinici	4,7	52,8
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), non associati	4,5	88,6
	Betabloccanti, selettivi	3,7	35,3
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e diuretici	3,6	24,8
	Altri ipocolesterolemizzanti ed ipotrigliceridemizzanti	2,9	4,9
	Inibitori HMG CoA reductasi c/altri modificatori dei lipidi	2,6	3,5
	Nitrati organici	1,5	13,9
	Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e calcioantagonisti	1,2	6,6
	Bloccanti dei recettori alfa adrenergici	1,2	7,6
	Antagonisti dell'angiotensina II associati a calcio-antagonisti	0,9	2,8
	Antiarritmici, classe Ic	0,9	4,6
	Sulfonamidi, non associate	0,9	25,3
	Bloccanti dei recettori alfa e beta adrenergici	0,7	4,0
	Antagonisti dell'aldosterone	0,5	3,8
	Betabloccanti selettivi e tiazidi	0,5	3,8
	Fibrati	0,4	2,5
	Agonisti dei recettori dell'imidazolina	0,3	2,0
	Derivati benzotiazepinici	0,3	1,7
	Antiarritmici, classe III	0,3	3,0
	Altri preparati cardiaci	0,2	0,2
	Derivati fenilalchilaminici	0,2	1,8
	Diuretici ad azione diuretica minore e farmaci risparmiatori di potassio	0,2	3,2
	Betabloccanti selettivi ed altri diuretici	0,2	2,5
	Inibitori della renina	0,2	0,5
	Betabloccanti, non selettivi	0,2	1,7
	Diuretici ad azione diuretica maggiore e farmaci risparmiatori di potassio	0,1	0,7
	Glicosidi digitali	0,1	2,5
	Sulfonamidi, non associate	0,1	1,5

Rapporto
Osmed
2014

Tabella 7.2.21. Primi trenta principi attivi per consumo in regime di assistenza convenzionata di classe A-SSN: confronto 2011-2015

ATC	Principio attivo	DDD/1000 ab die	%	Rango 2015	Rango 2014	Rango 2013	Rango 2012	Rango 2011
A	Colecalciferolo	82,9	7,4	1	1	-	-	-
B	Acido folico	62,6	5,6	2	3	3	3	-
C	Ramipril	60,3	5,4	3	2	1	1	1
B	Acido acetilsalicilico	52,5	4,8	4	4	2	2	2
C	Atorvastatina	34,5	3,0	5	5	4	5	6
C	Amlodipina	26,7	2,4	6	6	5	4	3
C	Furosemide	24,4	2,2	7	7	6	6	4
A	Pantoprazolo	20,6	1,8	8	9	11	11	13
A	Metformina	20,2	1,8	9	10	10	10	9
H	Levotiroxina	19,4	1,8	10	12	8	8	7
A	Omeprazolo	18,8	1,6	11	11	9	9	8
A	Lansoprazolo	18,6	1,6	12	8	7	7	5
C	Simvastatina	15,0	1,4	13	13	12	13	11
C	Valsartan	14,5	1,2	14	14	14	14	15
C	Nebivololo	13,8	1,2	15	16	15	16	16
A	Esomeprazolo	13,1	1,2	16	17	17	19	25
C	Rosuvastatina	13,0	1,2	17	15	13	12	10
C	Enalapril	11,1	1,0	18	18	16	15	12
C	Valsartan e diuretici	10,8	1,0	19	19	18	18	17
C	Atenololo	9,5	0,8	20	21	20	20	19
G	Tamsulosina	9,2	0,8	21	23	24	24	22
C	Lercanidipina	9,2	0,8	22	22	21	21	20
C	Nitroglicerina	9,1	0,8	23	20	19	17	14
C	Telmisartan	9,0	0,8	24	24	22	23	23
J	Amoxicillina e inibitori enzimatici	8,8	0,8	25	25	25	25	24
C	Irbesartan	8,7	0,8	26	26	23	22	21
C	Bisoprololo	8,6	0,8	27	27	32	-	-
C	Candesartan	7,8	0,8	28	29	27	26	26
N	Paroxetina	7,8	0,6	29	30	28	29	31
C	Ramipril e diuretici	7,7	0,6	30	28	26	27	27
	Totale	628,2	56,4					
	Totale DDD classe A-SSN	1.114,9						

AIFA. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto 2015

Tabella 7.2.6a. Ipolipemizzanti, consumo (DDD/1000 ab die) per categoria terapeutica e per sostanza: confronto 2006-2014

Sottogruppi e sostanze	2006	2007	2008	2009	2010	2011*	2012	2013	2014	Δ % 14-13
Statine	33,6	36,4	41,3	46,6	51,8	57,8	62,0	65,6	67,9	3,5
Omega 3	2,9	3,3	3,9	4,5	5,0	5,5	5,6	4,5	3,6	-20,0
Ezetimibe da sola o in associazione	0,3	1,0	1,7	2,2	2,6	3,0	3,8	4,4	4,9	11,3
Fibrati	1,7	1,8	1,9	2,1	2,2	2,3	2,3	2,4	2,5	5,8
Ipolipemizzanti	38,5	42,5	48,9	55,4	61,6	68,6	73,6	76,9	79,0	2,7
atorvastatina	10,9	11,7	13,8	16,1	18,1	21,3	24,3	29,0	33,0	13,7
rosuvastatina	7,1	8,7	10,1	11,9	14,2	15,8	16,1	15,2	14,0	-7,6
omega polienoici	2,9	3,3	3,9	4,5	5,0	5,5	5,6	4,5	3,6	-20,0
simvastatina+ezetimibe	0,3	1,0	1,7	2,2	2,6	3,0	3,2	3,4	3,5	3,3
simvastatina	8,6	9,4	10,9	12,2	13,4	14,9	16,0	16,1	15,7	-2,2
pravastatina	3,8	3,3	3,3	3,4	3,4	3,3	3,3	3,1	3,1	-2,2
lovastatina	0,3	0,5	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	7,6
fenofibrato	1,2	1,4	1,5	1,7	1,9	2,0	2,0	2,1	2,3	7,3
fluvastatina	2,8	2,7	2,5	2,2	1,9	1,7	1,5	1,3	1,2	-10,6
ezetimibe	-	-	-	-	-	0,1	0,6	1,0	1,4	38,3

* interruzione di serie storica

Rapporto Osmed 2014

Le note CUF / AIFA

- Pensate come strumento di governo della spesa, le note sono progressivamente diventate anche strumento per assicurare l'appropriatezza di impiego dei farmaci e per migliorare le strategie assistenziali.
- Si ispirano ai criteri della medicina basata sulle prove di efficacia (Evidence Based Medicine).
- Il testo "regolatorio" di ogni singola Nota è accompagnato da un testo articolato dove sono riportate le motivazioni e i criteri applicativi delle singole Note e dalle voci bibliografiche essenziali, che hanno scientificamente determinato le scelte.

Le note AIFA sono delle linee guida?

- **No** le Linee Guida sono modelli comportamentali che propongono agli operatori le scelte professionali più appropriate.
- Le Linee guida per la pratica clinica descrivono un percorso utile per le raccomandazioni in campo diagnostico, terapeutico, organizzativo, ecc.

25

Le Note AIFA sono un obbligo?

- **SI** il rispetto delle Note AIFA è vincolante se il medico effettua la prescrizione a carico del SSN.

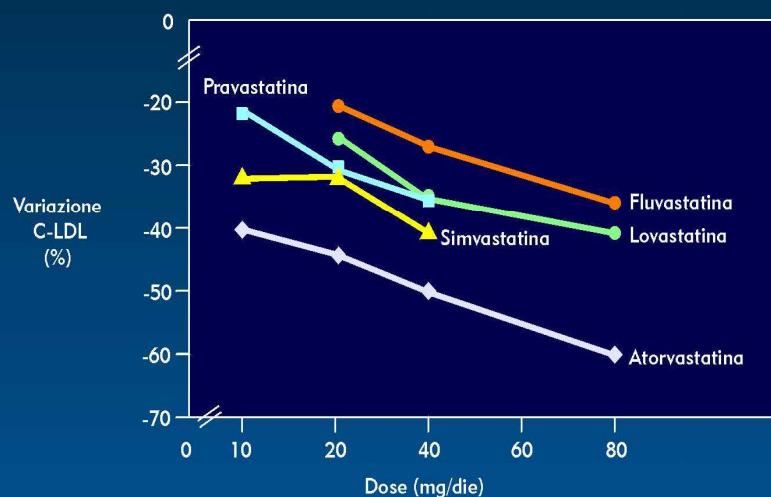
26

Nota 13 – AIFA

- Stabilisce il target terapeutico in base a una stratificazione del rischio di malattia coronarica definito dalla Linea Guida ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society).
- Rischio basso (risk score <1%), medio (risk score 2-3%), moderato (4-5%), alto (5-10%) o molto alto (>10%)
- I farmaci ipolipemizzanti incluse le statine, sono classificati secondo tre parametri: (a) tipologia di dislipidemia da trattare, (b) raggiungimento del target terapeutico e (c) loro tollerabilità. Essi, infatti, sono differenziati in trattamento di primo, secondo o terzo livello (una stessa molecola può far parte di più livelli)

27

LE STATINE: EFFETTI SUI LIVELLI DI COLESTEROLO LDL



Adattato da Black DM, 1995

Tabella di equivalenza

Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
	40 mg	20 mg	20 mg		10 mg
10 mg	80 mg	40 o 80 mg	40 mg		20 mg
20 mg		80 mg	80 mg	5 o 10 mg	40 mg
40 mg					80 mg
80 mg				20 mg	
				40 mg	

Farmaco	Metabolismo	Interazioni
Lova	 (3A4)	Warfarin, Digitale, Verapamil, Diltiazem, Inibitori proteasi , Eritro e Claritromicina, Ketoconazolo, Ciclosporina, Tacrolimus
Atorva		
Simva		
Fluva	 (2C9)	Ticlopidina, Amiodarone, Fluoxetina, Glibenclamide, Diclofenac
Rosuva		
Prava		

Prevenzione primaria: intervento per ridurre il rischio di disabilità e morte prematura per coronaropatia o vasculopatia cerebrale o periferica in **soggetti a rischio** che **non hanno ancora manifestato un evento cardiovascolare**.

Prevenzione secondaria: intervento per ridurre il rischio di nuovi eventi in soggetti che **hanno già manifestato una coronaropatia o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete, o un evento CV (cardiopatia coronarica, infarto del miocardio, angina pectoris, sindrome coronarica acuta)**.

STATINE

- **Principali reazioni avverse:**
Miotossicità (mialgie, miopatie, rabdomiolisi), cefalea, disturbi gastrointestinali (nausea, diarrea, dolori addominali), aumento transaminasi epatotossicità, reazioni psichiatriche (insonnia, aggressività, ecc) disfunzioni erettili
- **Controindicazioni e Cautela d'uso:**
Gravidanza e allattamento, danno epatico, disturbi elettrolitici, traumi muscolari, deficit del metabolismo lipidico, convulsioni, ipotermia, acidosi metabolica, ipossia, infezioni virali
- **Monitoraggio:**
transaminasi, creatina fosfochinasi (CPK), dosaggio colesterolo
- **Raccomandazioni d'uso:**
Istruire il paziente di segnalare la comparsa di dolori muscolari; non assumere contemporaneamente alcool o succo di pompelmo;

Monitoraggio della terapia



La terapia – cronica – deve essere attentamente monitorata, sia per quanto riguarda l'efficacia (raggiungimento e mantenimento del target LDL-C) che la tollerabilità (aumento transaminasi e CPK).

Una scarsa tollerabilità potrebbe essere dovuta ad **interazioni** con altri farmaci (politerapia in atto)

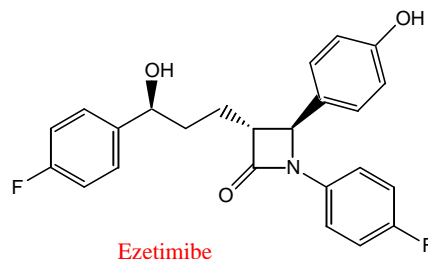
In caso di intollerabilità va considerata sempre la possibilità di interazioni e si deve provare a ridurre il dosaggio e/o a cambiare molecola

Effetti collaterali delle statine

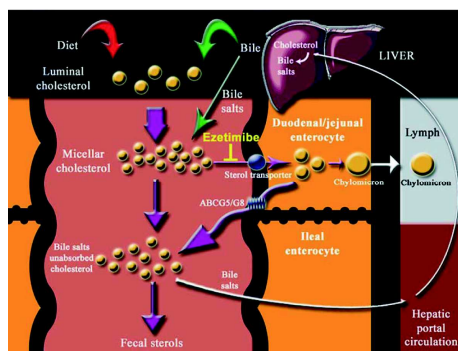
- Possono dare epatotossicità, per cui occorre monitorare la efficienza della funzionalità epatica.
- Sono riportate alterazioni metaboliche a livello muscolare, che comportano mialgia e miopatia. Specialmente associati con fibrati, hanno evidenziato rari casi di rabdomiolisi (degenerazione del tessuto muscolare che ha come conseguenza mioglobinuria e insufficienza renale acuta). Si consiglia di raccomandare ai pazienti di comunicare prontamente eventuali sintomi muscolari inspiegati durante la terapia.

Associazioni

- Per una elevata efficacia sono in genere programmate terapie con associazioni di farmaci.
- L'associazione statine-sequestranti acidi biliari è molto efficace per ridurre la concentrazione di LDL.
- Recentemente, alle statine si è associato un nuovo composto, la **Ezetimibe**.



Ezetimibe



- L'ezetimibe va ad impedire l'assorbimento di **colesterolo alimentare** in modo **selettivo** (Non inibisce l'assorbimento delle vitamine come le resine).
- Tal quale, o come glucuronato, partecipa ad un ricircolo entero-epatico, che ne aumenta la durata di azione.
- In commercio si trova in associazione con Simvastatina.

trattamento. Sempre in accordo alla Nota AIFA 13, l'associazione con ezetimibe è rimborsata solo in caso di mancato raggiungimento dello specifico target terapeutico con la massima dose tollerata di statina ed a seguito della comparsa d'intolleranza. I fibrati sono rimborsati per particolari categorie di pazienti con dislipidemie con alti livelli di trigliceridi, oppure come terapia di terzo livello associati a statine nella ipercolesterolemia monogenica familiare, nella disbetalipoproteinemia, nelle iperchilomicronemie e nelle gravi ipertrigliceridemie. Per queste due ultime condizioni, assieme all'iperlipidemia combinata, la Nota AIFA 13 prevede anche il rimborso degli Omega 3.

Rapporto Osmed 2015