

# RISCHIO CARDIOVASCOLARE E GOALS TERAPEUTICI NEL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO DELLE DISLIPIDEMIE

Focus on

GERARDO MEDEA

Responsabile Area Metabolica SIMG, Brescia

## COLESTEROLO LDL E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: UN CONNUBIO "MORTALE"

Studi osservazionali condotti su diverse popolazioni indicano una relazione positiva continua tra rischio di coronaropatia (CHD) e concentrazione ematica di Colesterolo LDL (C-LDL), che si estende ben al di là, in termini di diminuzione, del *range* attualmente osservato nelle popolazioni occidentali, in assenza di una "soglia" definita sotto la quale la riduzione dei livelli di colesterolemia non risulti più associata ad una riduzione del rischio<sup>1-5</sup>.

Più recentemente, lo *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>6</sup> ha fornito una prova ulteriore dell'esistenza di una tale associazione diretta e continua tra il rischio di CHD e le concentrazioni di colesterolo LDL, in circa 3.000 soggetti con diabete di tipo 2.

D'altra parte, grandi *trial* randomizzati hanno dimostrato che l'abbassamento dei livelli di C-LDL con l'uso di alcune "statine" (inibitori della reduttasi del 3-idrossi-3-metilglutarilcoenzima A o HMG-CoA), ed in particolare simvastatina e pravastatina, riduce la mortalità e la morbidità coronariche in alcune categorie di pazienti ad alto rischio<sup>7-12</sup>.

Per esempio, in 360.000 uomini americani di media età sottoposti a *screening* per il *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT)<sup>13</sup>, una riduzione prolungata della colesterolemia totale pari a 38,7 mg/dl (1,0 mmol/l) è risultata associata ad una riduzione del rischio per CHD di circa il 50%, indipendentemente dalle concentrazioni basali di colesterolo. Quest'associazione ha mostrato una forza relativa sovrapponibile sia nei 5.000 uomini dello studio con diagnosi iniziale di diabete, sia nei pazienti rimanenti non diabetici, ma il rischio assoluto di mortalità coronarica corrispondente a ciascun livello di colesterolemia è risultato da tre a cinque volte più elevato in presenza del diabete (Fig. 1).

È per tale motivo che nelle nuove linee guida del *National Cholesterol Education Program* (NCEP III)<sup>14 15</sup> il diabete mellito è stato promosso da fattore di rischio maggiore, a rischio equivalente a CHD. Tutti i pazienti diabetici, pertanto, devono essere trattati in modo altrettanto aggressivo rispetto ai pazienti che sono sopravvissuti ad un precedente evento occlusivo cardiaco, cerebrale o localizzato a livello delle arterie periferiche.

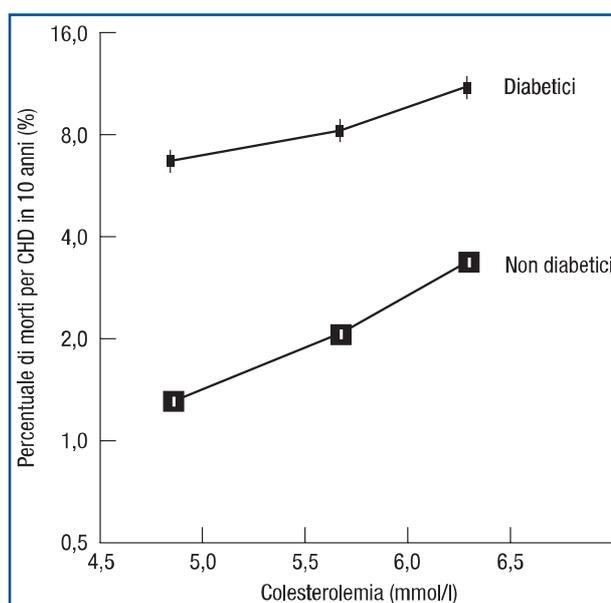


Figura 1

Rischio di morte per CHD in soggetti con e senza diabete (studio MRFIT). Follow-up di 5245 uomini con DM e 350.977 uomini senza diabete mellito.

Le stesse linee guida raccomandano obiettivi più rigorosi per quanto riguarda i livelli lipidici, anche se è evidente che la riduzione della morte prematura da coronaropatia e da ictus può essere ottenuta solo attraverso un approccio globale nella valutazione e riduzione dei diversi fattori di Rischio CardioVascolare (RCV).

L'NCEP III raccomanda i seguenti obiettivi terapeutici per il C-LDL (Tab. I):

- per tutti i pazienti con storia di CHD, o con un fattore di rischio equivalente a CHD (come il diabete) o con un RCV a 10 anni  $\geq 20\%$ : livelli inferiori a 100 mg/dl (2,58 mmol/l). In questi soggetti la terapia farmacologica dovrebbe essere iniziata se il C-LDL supera i 130 mg/dl (3,36 mmol/l);
- per i pazienti in prevenzione primaria con RCV a 10 anni variabile tra il 10% e il 19%: livelli inferiori a 130 mg/dl (3,36 mmol/l);
- per i pazienti che hanno un RCV inferiore al 10%: livelli inferiori a 160 mg/dl (4,14 mmol/l).

Sempre secondo l'NCEP III le statine sono i farmaci di prima scelta per il raggiungimento di questi obiettivi tera-

**TABELLA I**  
**Criteria riguardanti gli obiettivi di C-LDL e l'introduzione di modifiche nello stile di vita o di trattamenti farmacologici.**

GRUPPO DI RISCHIO	LIVELLI DI C-LDL IN MG/DL, CUI CONSIDERARE		
	OBIETTIVI C-LDL	MODIFICAZIONI A SCOPO TERAPEUTICO DELLO STILE DI VITA	TERAPIA FARMACOLOGICA
Precedente CHD, rischio equivalente a CHD o rischio a 10 anni > 20%	< 100	> 100	> 130 (opzione 100-129)
Rischio a 10 < 20% con ≥ 2 fattori di rischio	< 130	> 130	> 130 (rischio a 10 anni 10-19%)
0-1 fattore di rischio	< 160	> 160	> 190 (opzione 160-189)

Valori in mg/dl. Modificata da JAMA 2001<sup>14</sup>.

peutici, pur ricordando che le modificazioni positive dello stile di vita (fumo, dieta, attività fisica) aumentano l'efficacia della terapia farmacologica e contribuiscono a ridurre il RCV complessivo. Le statine riducono i livelli di colesterolo totale, di C-LDL e di trigliceridi, ed aumentano i livelli di Colesterolo HDL. In particolare l'atorvastatina 10 mg, la fluvastatina 80 mg e la simvastatina 20 mg inducono una riduzione del C-LDL di circa il 35% rispetto ai valori basali. Dosi superiori sono in grado di fornire riduzioni maggiori.

In una metanalisi di studi di prevenzione primaria e secondaria, i pazienti randomizzati ad un trattamento con statine hanno mostrato una riduzione media del 22% dei livelli di colesterolo totale e del 30% del C-LDL. Queste modificazioni sono associate a rischi significativamente ridotti di infarto miocardio, ictus, morte vascolare e mortalità totale<sup>16-18</sup>.

Per le recentissime linee guida della *Third Joint Task Force* delle Società europee ed internazionali per la prevenzione delle patologie cardiovascolari<sup>19</sup> di cui fanno parte l'*European Society of Cardiology* (ESC), l'*American Heart Association* (AHA) e l'*American College of Cardiology* (ACC), i valori lipidici target sono i seguenti:

- per i pazienti a basso rischio (< 5%): colesterolo totale < 190 mg/dl (< 5 mmol/l) e C-LDL < 115 mg/dl (3 mmol/l);
- per i pazienti a rischio elevato (5%) oppure con diabete + microalbuminuria oppure con CHD: colesterolo totale < 175 mg/dl (< 4,5 mmol/l) e C-LDL < 100 mg/dl (< 2,5 mmol/l).

In questo caso, la stima del RCV totale è basata sul sistema SCORE (*Systematic Coronary Risk Evaluation*) (Fig. 2), che consente il calcolo del rischio di evento CV fatale a 10 anni in base ad età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolo totale e fumo. Sono disponibili due tipi di carte per i paesi europei ad alto e a basso rischio di eventi CV fatali (l'Italia fa parte di quelli a "basso" rischio).

## TERAPIA IPOLIPIDICA E RAGGIUNGIMENTO DEI GOALS TERAPEUTICI: GLI STUDI GOALLS E STATT

Per quanto le linee guida citate rimarchino l'importanza di un approccio globale per l'abbattimento del RCV (stile di vita), in entrambi i casi si sottolinea l'importanza della terapia farmacologica ipolipemizzante nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari.

Soprattutto nei pazienti a rischio elevato per CHD, il raggiungimento dei *goals* terapeutici relativamente ai livelli plasmatici di lipidi rappresenta un fattore di prioritaria importanza.

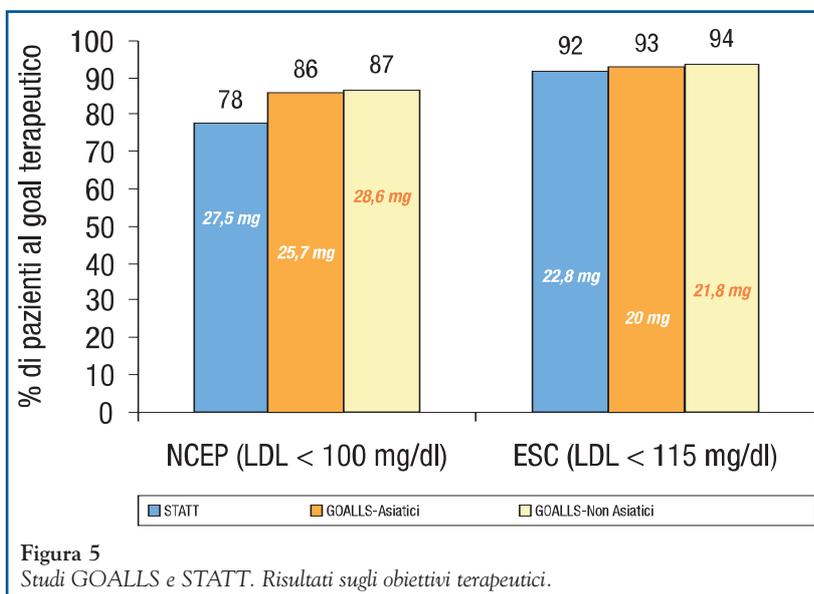
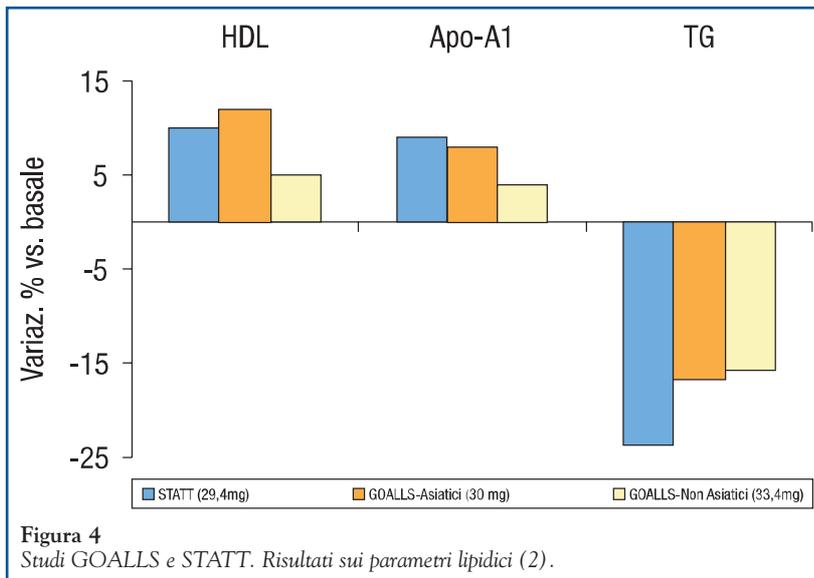
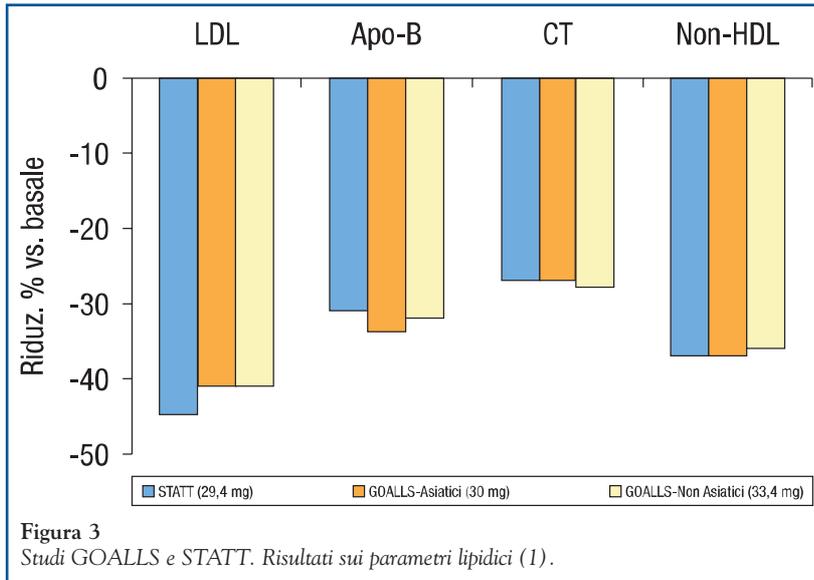
A tal proposito, alcuni recenti *trial* (GOALLS, STATT, HPS) hanno dimostrato la capacità della simvastatina di raggiungere gli obiettivi terapeutici consigliati dalle linee guida in una elevata percentuale di pazienti.

Gli studi GOALLS (*Getting to Appropriate LDL-C Levels with Simvastatin*)<sup>20</sup> e STATT (*the Simvastatin Treats Asians to Target Trial*)<sup>21</sup> sono molto simili per tipologia di pazienti reclutati ed *endpoint* primari e secondari, e possiamo perciò analizzare insieme i loro risultati.

Complessivamente, sono stati arruolati 331 soggetti (198 nel GOALLS, asiatici e non-asiatici, età media 58 anni; 133 soggetti nello STATT, solo asiatici, età media 59,5 anni) con documentata CHD, livelli di C-LDL compresi nell'intervallo 115-180 mg/dl e livelli di trigliceridi ≤ 400 mg/dl. I livelli basali di C-LDL erano di 144 mg/dl (DS ± 20) per il GOALLS e di 155,7 mg/dl (DS ± 28,1) per lo STATT.

Dopo un primo periodo di 6 settimane di dieta costituita dal 50% di carboidrati, 20% di proteine e 30% di grassi (rapporto saturi/insaturi 1:1) e contenuto di colesterolo ≤ 300 mg/die, i pazienti (continuando lo stesso regime dietetico) sono stati trattati per 14 settimane con simvastatina, con l'obiettivo di valutarne l'efficacia (*endpoint* primario: raggiungimento di un livello di C-LDL ≤ 100 mg/dl secondo le linee guida NCEP III) e la tollerabilità. Il dosaggio di simvastatina programmato era di 20 mg/die





Nei due studi le modificazioni medie percentuali, rispetto ai valori basali, per tutti i parametri lipidici considerati sono risultate statisticamente significative ( $p \leq 0,001$ ), e già evidenti dopo le prime 6 settimane di trattamento e confermate nel proseguo del *follow-up*.

Il *goal* terapeutico di 100 mg/dl per il C-LDL è stato raggiunto (Fig. 5):

- nello studio GOALLS: 86% dei pazienti asiatici, 87% dei non-asiatici
- nello studio STATT: 78% dei pazienti.

Nella Figura 5 è indicata anche la percentuale di pazienti che nei due studi hanno raggiunto il *goal* di 115 mg/dl, che all'epoca rappresentava l'obiettivo terapeutico delle linee guida europee prima delle nuove recenti indicazioni (> 90% dei pazienti).

La simvastatina è stata ben tollerata. In particolare, non si è verificato nessun innalzamento > 3 volte il limite superiore della norma degli enzimi epatici e delle CPK e non è stato segnalato alcun caso di miopatia. L'incidenza e le cause dei *drop-out* sono descritte nella Figura 6.

## TERAPIA IPOLIPIDICA RAGGIUNGIMENTO DEI GOAL TERAPEUTICI: LO STUDIO HPS

Nell'HPS (*Heart Protection Study*)<sup>22</sup> 20.536 pazienti (75% maschi; età 40-80 anni) con livelli di colesterolo totale > 135 mg/dl sono stati randomizzati a ricevere 40 mg/die di simvastatina o placebo, per un *follow-up* totale di 5 anni. I criteri d'arruolamento sono stati: l'anamnesi di cardiopatia, malattie arteriose occlusive, diabete e (solo nei maschi > 65 anni) ipertensione in trattamento farmacologico. Tutti i pazienti sono stati trattati anche con vitamine antiossidanti: vitamina E (600 mg/die), vitamina C (250 mg/die) e beta-carotene (20 mg/die), oppure con placebo.

Nel gruppo in trattamento la riduzione media del C-LDL è stata di 38,7 mg/dl (1 mmol/l), e il *target* di C-LDL  $\leq 115$  mg/dl ( $\leq 3$  mmol/l) è stato raggiunto entro 4 mesi dall'inizio della terapia nel 91% dei pazienti coronaropatici e nel 92% dei diabetici senza malattia coronarica (Fig. 7).

Diversamente dai risultati di uno studio di più piccole dimensioni<sup>23</sup>, le vitamine antiossidanti non hanno modificato in

modo apprezzabile gli effetti di simvastatina sulle concentrazioni lipidiche plasmatiche.

La mortalità globale a 5 anni è risultata significativamente minore nel gruppo della simvastatina (12,9% contro 14,7% del gruppo placebo), differenza attribuibile prevalentemente ad una diminuzione della mortalità coronarica. Nel gruppo della statina si è avuta anche una riduzione significativa di tutti gli eventi vascolari maggiori (Fig. 8): eventi coronarici maggiori: 27% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ); ictus: 25% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ); rivascolarizzazioni: 24% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ); tutti gli eventi vascolari: 24% di riduzione del rischio ( $p < 0,0001$ ).

I risultati di questo studio sono molto importanti anche per altre due ragioni:

1. Era stata ipotizzata l'esistenza di una soglia dei livelli di C-LDL a circa 125 mg/dl (3,2 mmol/l), al di sotto della quale la riduzione delle concentrazioni non avrebbe prodotto una riduzione del rischio<sup>24</sup>. L'HPS ha invece dimostrato, in modo inequivocabile, che la riduzione delle concentrazioni di C-LDL da  $< 116$  a  $< 77$  mg/dl (da 3 mmol/l a 2 mmol/l) diminuisce il rischio di patologie vascolari di circa un quarto, il che corrisponde ad una riduzione proporzionale del rischio prodotto da una diminuzione di 1 mmol/l a concentrazioni più alte di C-LDL. Nell'HPS, circa 3.500 partecipanti mostravano, prima dell'inizio del trattamento, livelli di C-LDL già al di sotto di 100 mg/dl. Anche tra questi soggetti, la riduzione dei livelli medi di C-LDL durante il periodo dello studio, da 97 mg/dl (2,5 mmol/l) nel gruppo placebo a 65 mg/dl (1,7 mmol/l) nel gruppo in simvastatina si è rivelata sicura, producendo una riduzione del rischio di entità pari a quella osservata tra i soggetti con più alte concentrazioni di C-LDL.

2. Lo studio rappresenta anche una "svolta" nella prevenzione cardiovascolare dei pazienti diabetici. La simvastatina ha infatti dimostrato benefici per questi pazienti (5.963 soggetti, 10% tipo 1 e 90% tipo 2), indipendentemente dal loro livello di colesterolemia, con o senza una storia precedente di malattia cardiaca (Fig. 9). L'incidenza di eventi cardiovascolari tra i circa 4.000 pazienti diabetici che non avevano una storia precedente di malattie cardiovascolari è stata inferiore di circa un quarto nei pazienti trattati con simvastatina rispetto al gruppo di trattamento con placebo. Una vol-

	STATT	GOALLS
N. di pz. reclutati	133*	198**
N. di pz. alla fine dello studio (14 sett.)	125	178
N. di pz. persi (%)	8 (6%)	20 (10,1%)
Cause:		
Evento avverso clinico	3 (2,3%)	11(5,6%)
Esperienza negativa di lab.	1 (< 1%)	1 (< 1%)
Altro	5 (3,8%)	8 (4%)

\* Tutti i pz. erano asiatici (Cina, Hong Kong, Corea, Taiwan e Thailandia)  
 \*\* Solo 15 pz. erano asiatici (Filippine e Singapore); tali pz. sono stati confrontati separatamente con i 133 asiatici dello STATT e con i 183 non-asiatici del GOALLS

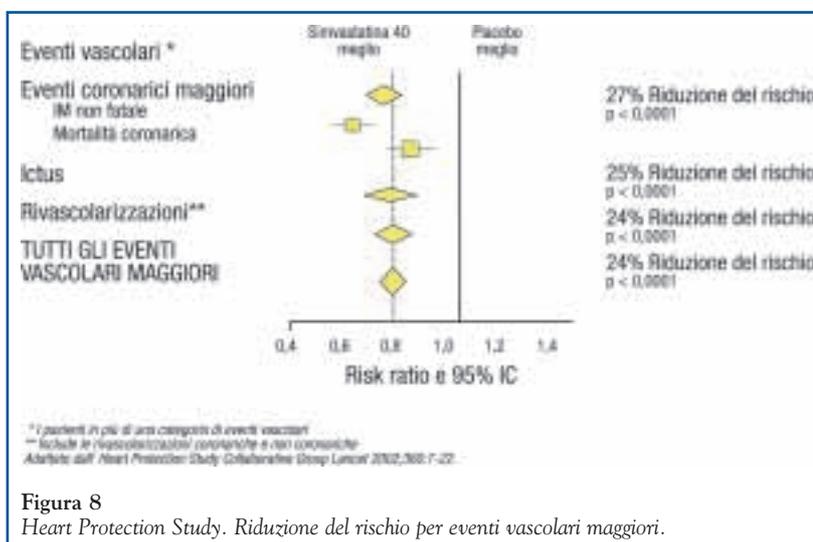
**Figura 6**  
 Studi GOALLS e STATT. Numerosità e incidenza di eventi avversi.

	SIMVASTATINA 40 MG	PLACEBO
Tutti i pazienti con malattia coronarica	91%	35%
Pazienti diabetici senza malattia coronarica	92%	56%

*Adattato da Armitage J, Collins R, Heart 2000;84:357-60; risultati a 4 mesi di follow-up*

**Figura 7**  
 Heart Protection Study. Raggiungimento degli obiettivi terapeutici per il C-LDL 116 mg/dl, pazienti coronaropatici, pazienti diabetici.

ta effettuati gli aggiustamenti necessari per tenere conto della mancata aderenza alla terapia, l'incidenza degli eventi è stata inferiore di circa un terzo. Tipicamente, il trattamento con simvastatina 40 mg per una durata di circa 5 anni previene gli attacchi cardiaci, gli ictus o altri eventi vascolari importanti in 70 pazienti diabetici su 1.000 di età pari o superiore a 40 anni (NNT = 14).



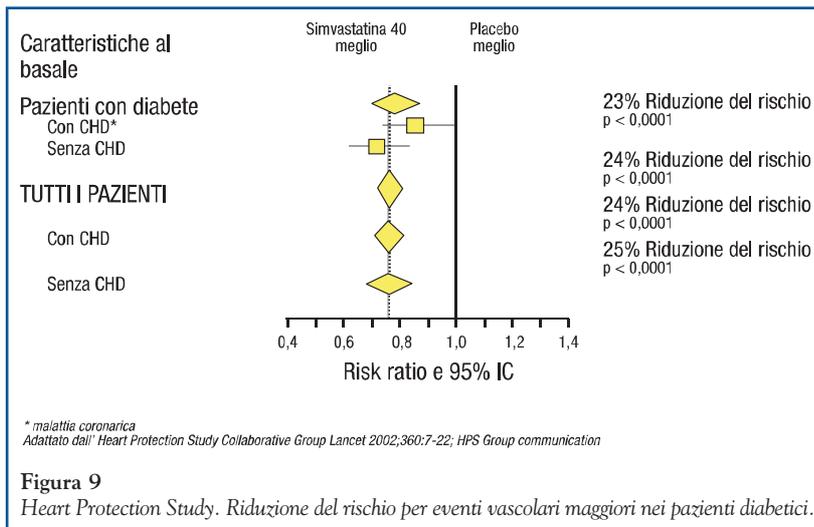


Figura 9

Heart Protection Study. Riduzione del rischio per eventi vascolari maggiori nei pazienti diabetici.

## CONCLUSIONI

L'obiettivo prioritario della prevenzione cardiovascolare è la riduzione dell'incidenza di un primo evento clinico o di eventi ricorrenti, conseguenti a cardiopatie coronariche, ictus ischemico e arteriopatie periferiche. L'impegno del Medico di Medicina Generale (MMG) in tal senso deve essere rivolto non solo a favorire il cambiamento dello stile di vita, ma anche ad un trattamento farmacologico appropriato e personalizzato, in base al profilo di rischio di ciascun paziente.

L'EBM (*Evidence Based Medicine*) e le più accreditate e recenti linee guida indicano l'importanza ai fini preventivi di raggiungere determinati "obiettivi terapeutici". Nel caso dei fattori lipidici, in prevenzione secondaria, nei pazienti ad alto rischio o in quelli con rischio equivalente, il target di C-LDL è  $\leq 100$  mg/dl. Quando non è possibile raggiungere questo obiettivo con interventi sullo stile di vita, è inevitabile ricorrere ad una terapia farmacologica. A tal proposito, la simvastatina si è dimostrata efficace nel ridurre in modo significativo il C-LDL, permettendo di raggiungere, in un'elevata percentuale di casi, il *goal* terapeutico.

## Bibliografia

- Jacobs D, Blackburn H, Higgins M, Reed D, Iso H, McMillan G, et al., for participants in the conference on low cholesterol: mortality associations. *Report of the conference on low blood cholesterol: mortality associations*. *Circulation* 1992;86:1046-60.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes, other risk factors and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial*. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- Chen J, Campbell TC, Li J, Peto R. *Diet, life-style and mortality in China*. Oxford: Oxford University Press 1990 (updated at [www.otsu.ox.ac.uk](http://www.otsu.ox.ac.uk)).
- Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. *Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations*. *BMJ* 1991;303:276-82.
- Szatrowski TP, Peterson AV Jr, Shimizu Y, Prentice RL, Mason MW, Fukunaga Y, et al. *Serum cholesterol, other risk factors, and cardiovascular disease in a Japanese cohort*. *J Chron Dis* 1984;7:569-84.
- Turner RC, Millns H, Neil HA, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al., for the United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23)*. *BMJ* 1998;316:823-8.

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. *Randomised trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4S)*. *Lancet* 1994;344:1383-9.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al., for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al., for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels*. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
- The Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators. *The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts*. *N Engl J Med* 1997;336:153-62.
- 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;339:977-86.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al., for the AFCAPS/TexCAPS Research Group. *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS*. *JAMA* 1998;279:1615-22.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial*. *Diabetes Care* 1993;16:434-44.
- Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III)*. *JAMA* 2001;285:2486-97.
- Le nuove linee guida del National Cholesterol Education Program*. *Arch Intern Med* 2002;162:2033-6.
- Hebert PR, Graziano JM, Chan KS, Hennekens CH. *Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke and total mortality: an overview of randomized trials*. *JAMA* 1997;278:313-21.
- Jacobson TA, Griffiths GG, Varas C, Gause D, Sung JC, Ballantyne CM. *Impact of evidence-based "clinical judgment" on the number of American adults requiring lipid-lowering therapy based on updated NHANES III data: National Health and Nutrition Examination Survey*. *Arch Intern Med* 2000;160:1361-9.
- Hennekens CH. *Current perspectives on lipid lowering with statin to decrease risk of cardiovascular disease*. *Clin Cardiol* 2001;24(Suppl 7):112-5.
- European guidelines prevention in clinical practice: Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease in Clinical Practice*. *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.
- Garmendia F, Brown AS, Reiber I, Adams PC. *Attaining United States and European Guideline LDL-cholesterol levels with simvastatin in patients with Coronary Heart Disease (the GOALLS Study)*. *Cur Med Res Opin* 2000;16:208-19.
- Chung N, Cho SY, Choi DH, Zhu JR, Lee K, Lee PY, et al. *A Titrate-to-Goal Study of Simvastatin in Asian Patients with Coronary Heart Disease*. *Clin Ther* 2001;23:858-70.
- 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.
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. *Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease*. *N Engl J Med* 2001;345:1583-92.
- Sacks FM, Tonkin AM, Shepherd J, Braunwald E, Cobbe S, Hawkins CM, et al., for the Prospective Pravastatin Pooling Project Investigators Group. *Effect of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors: the Prospective Pravastatin Pooling Project*. *Circulation* 2000;102:1893-900.