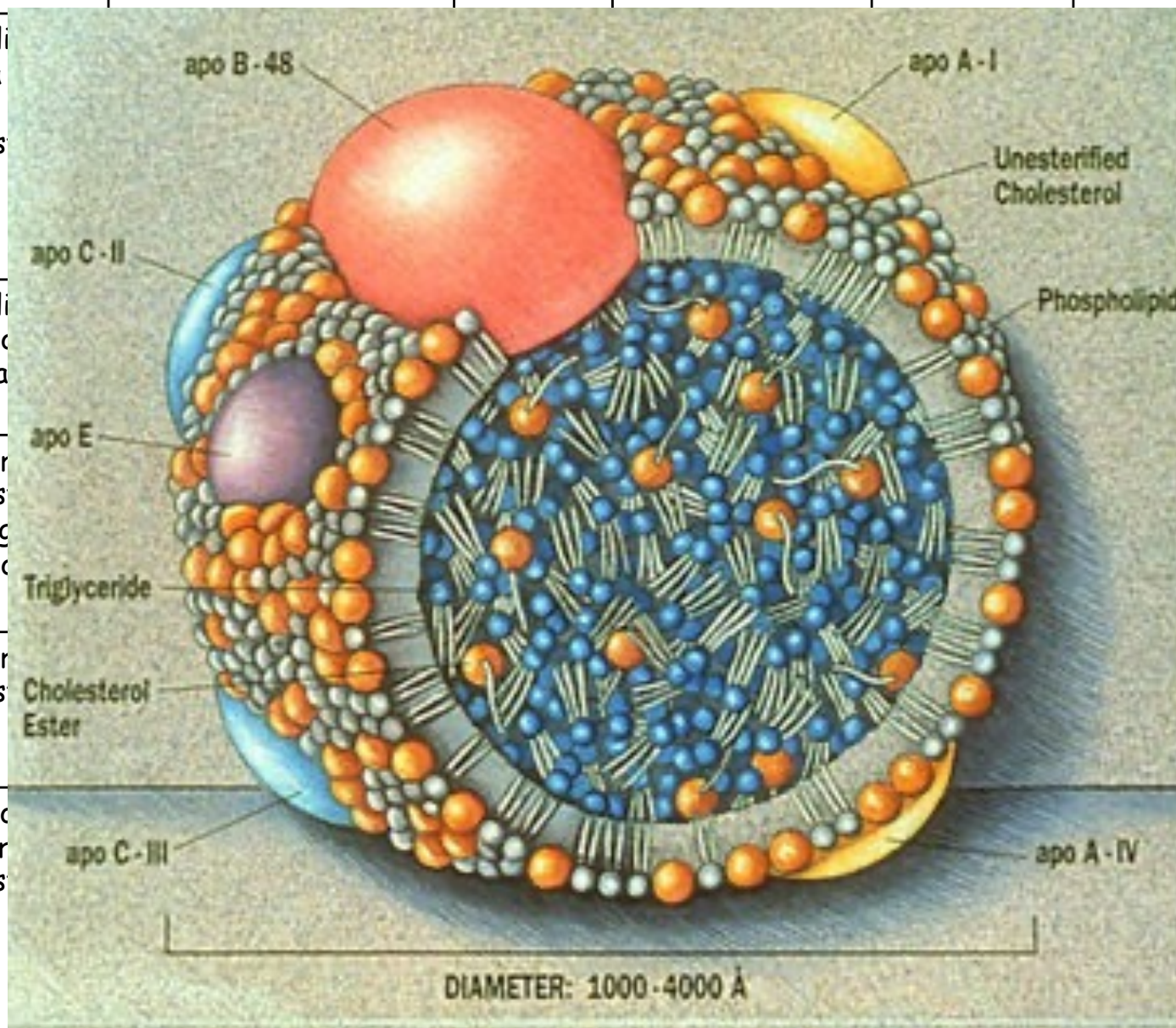


Antilipidemici

Iperlipidemia

- Alterazione del metabolismo lipidico caratterizzata da un aumento dei livelli ematici di colesterolo e/o trigliceridi
- È uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza di malattie cardiovascolari

Lipoproteina	Principali costituenti lipidici	TG/COL	Apolipoproteine	Sito di sintesi	Catabolismo
Chilomicroni	Trigliceridi della dieta e colesterolo				dei trigliceridi verso la lipasi pancreatica azione apoE sui remnant di chilo
VLDL	Trigliceridi “endogeni” o epatici				dei trigliceridi verso la lipasi pancreatica
IDL	Esteri di colesterolo e trigliceridi “endogeni”				convertito a trigliceridi attraverso la lipasi pancreatica captazione apoE nel fegato
LDL	Esteri di colesterolo				azione apoB-100 attraverso i recettori delle LDL nel fegato)
HDL	Fosfoesteri di colesterolo				rimodulamento del ruolo attribuito alle LDL azione del ruolo HDL da parte degli epatociti
Lp(a)	Esteri del colesterolo				sconosciuto



	ATPIII 2004	ACC/AHA 2014	NLA 2015	USPSTF 2016
Risk assessment strategy	10-year FRS; CHD risk factors	10-year PCE	ASCVD risk factors used; FRS, PCE, or other	10-year PCE
Candidates for treatment	Patients above LDL goal	Patients in four statin benefit groups	Patients above LDL goal	Primary prevention in patients with risk
Recommended statin intensity	Titrated to achieve LDL goal	Moderate-to-high intensity	Titrated to achieve LDL goal	Low-to-moderate intensity
Recommendations	<i>Risk groups and LDL goals:</i> • High risk (LDL goal < 100, < 70 optional) if CHD, risk equivalent, or FRS ≥ 20% • Moderate-high risk (LDL goal < 130, < 100 optional) if ≥ 2 risk factors or FRS 10% to < 20% • Moderate risk (LDL goal < 130, therapy started if LDL > 160) if ≥ 2 risk factors or FRS < 10% • Lower risk (LDL goal < 160, therapy started if LDL > 190) if 0 or 1 risk factor	<i>Four statin benefit groups:</i> • If ≥ 21 years old, clinical ASCVD, high-intensity statin (or moderate if > 75 years old) • If ≥ 21 years old and LDL ≥ 190, high-intensity statin • 40–75 years old with DM and LDL 70–189, moderate intensity (or high intensity if ASCVD ≥ 7.5%) • 40–75 years old with LDL 70–189, moderate-to-high intensity if ASCVD ≥ 7.5%	<i>Risk groups and LDL goals:</i> • Very high risk (LDL goal < 70) if ASCVD or DM + multiple risk factors or end-organ damage • High risk (LDL goal < 100) if 3 or more risk factors, DM + 0–1 risk factors, chronic kidney disease, LDL > 190, or high risk per calculator • Moderate risk (LDL goal < 100) if ≥ 2 risk factors or high risk per calculator • Low risk (LDL goal < 100) if 0–1 risk factors	• Statins recommended if 10-year risk ≥ 10% and 40 to 75 years old • Patient-specific approach if 10-year risk 7.5% to < 10% and with 1 or more cardiovascular risk factors • Statins not recommended if ≥ 75 years old

AHA: raccomandazioni dietetiche e di stile di vita per la riduzione del rischio cardiovascolare

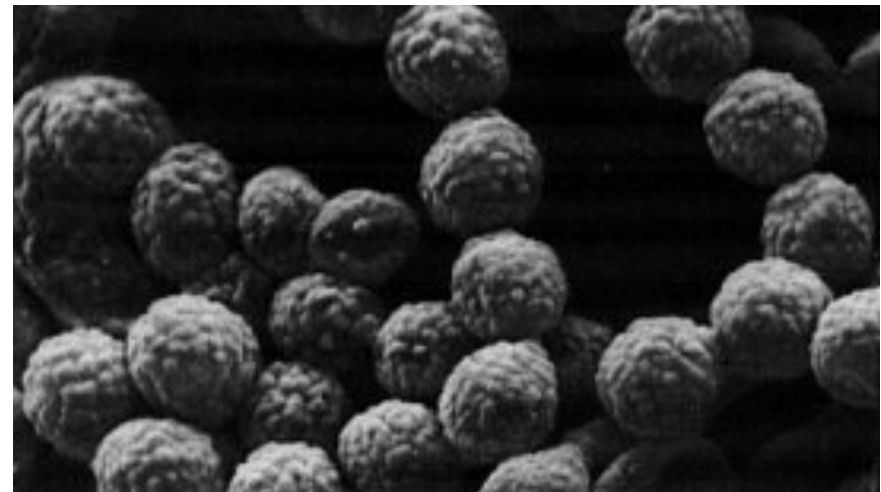
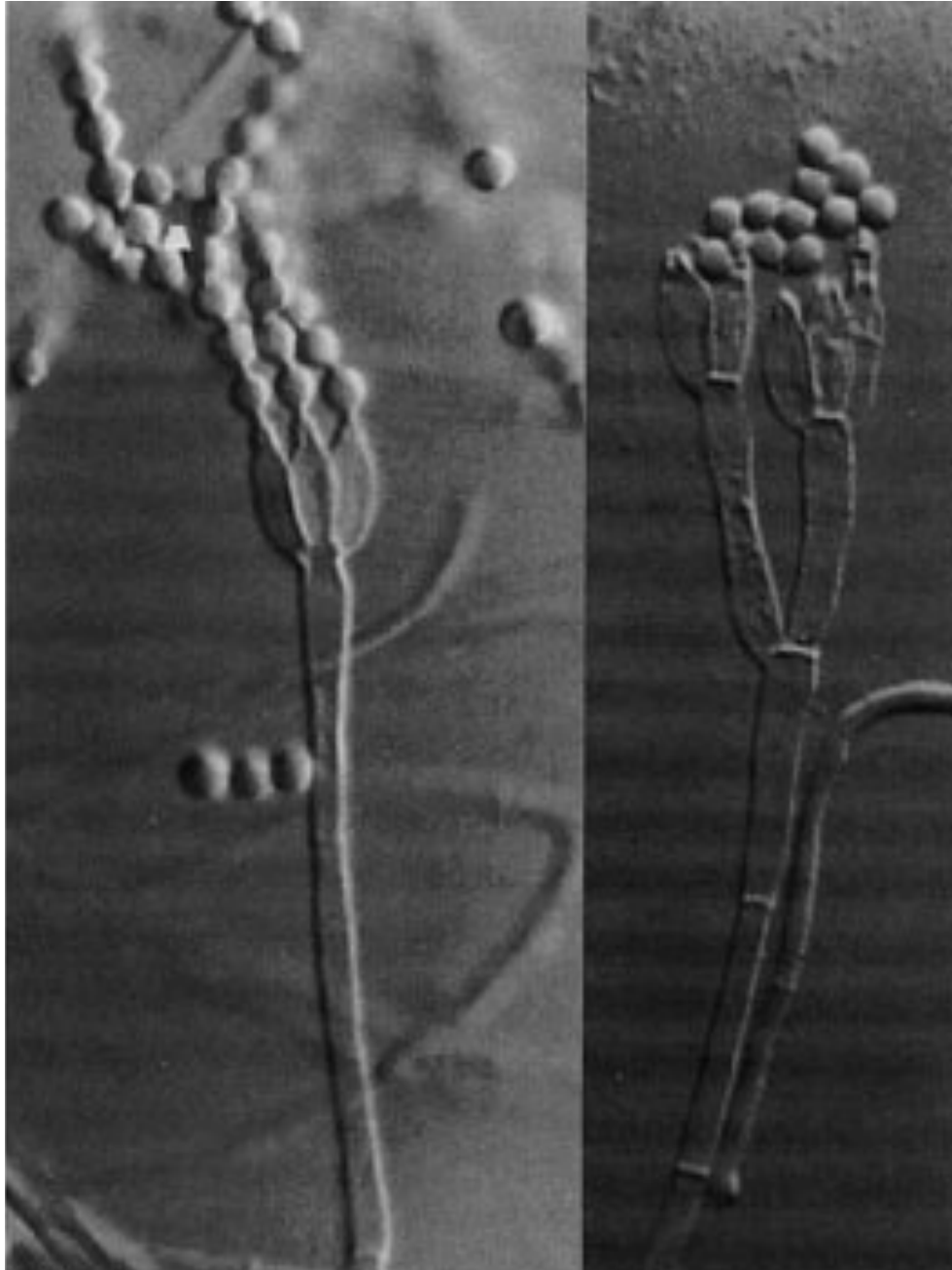
- Bilanciare l'apporto calorico e l'attività fisica in modo da raggiungere o mantenere il peso ideale
- Consumare una dieta ricca di frutta e verdura
- Scegliere cereali integrali e cibi ricchi di fibre
- Consumare pesce almeno due volte per settimana
- Il consumo totale di grassi non deve superare il 25% dell'apporto energetico; l'assunzione di grassi saturi dovrebbe essere < 7-10%, e quella di colesterolo < 200 mg/die
 - Scegliendo carni magre e alternative vegetali
 - Scegliendo prodotti caseari a basso contenuto di grassi
 - Riducendo al massimo l'apporto di grassi parzialmente idrogenati
- Ridurre il consumo di bevande e cibi contenenti zuccheri aggiunti
- Scegliere e preparare i cibi con poco sale
- L'alcool deve essere consumato con moderazione
- Non fumare
- È necessario attenersi a queste regole anche si consumano cibi preparati fuori casa

Farmaci ipolipemizzanti

- Farmaci che inibiscono l'assorbimento di colesterolo:
 - Resine a scambio ionico
 - Ezetimibe
- *Farmaci che inibiscono l'esterificazione di colesterolo*
 - *avasimibe*
- Farmaci che inibiscono la lipasi nel tessuto adiposo:
 - niacina
- **Farmaci che inibiscono la sintesi di colesterolo**
 - Statine: inibitori della HMG-CoA reduttasi
- Farmaci che attivano i PPAR α
 - Fibrati
- Inibitori della PCSK9
 - Alirocumab e evolocumab

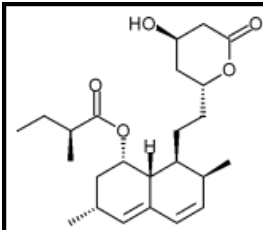
Statine

- Isolate dal *Penicillium citrinum*
- Endo e coll. 1976:
inibitori della biosintesi
del colesterolo
- Brown e Goldstein:
inibitori della HMG-CoA
reduttasi

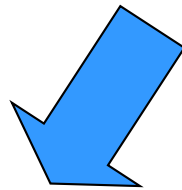


Statine

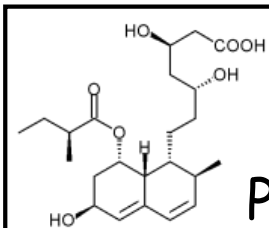
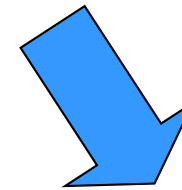
Compactina = Mevastatina



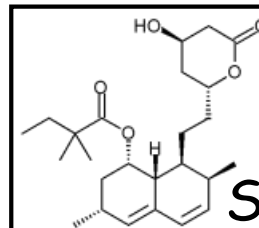
Lovastatina isolata dall' *Aspergillus terreus*



derivati di semisintesi

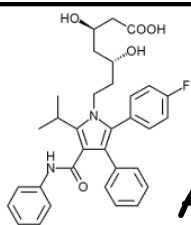


Pravastatina

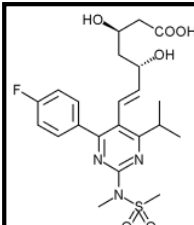


Simvastatina

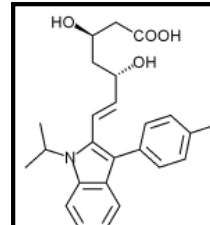
composti di sintesi



Atorvastatina

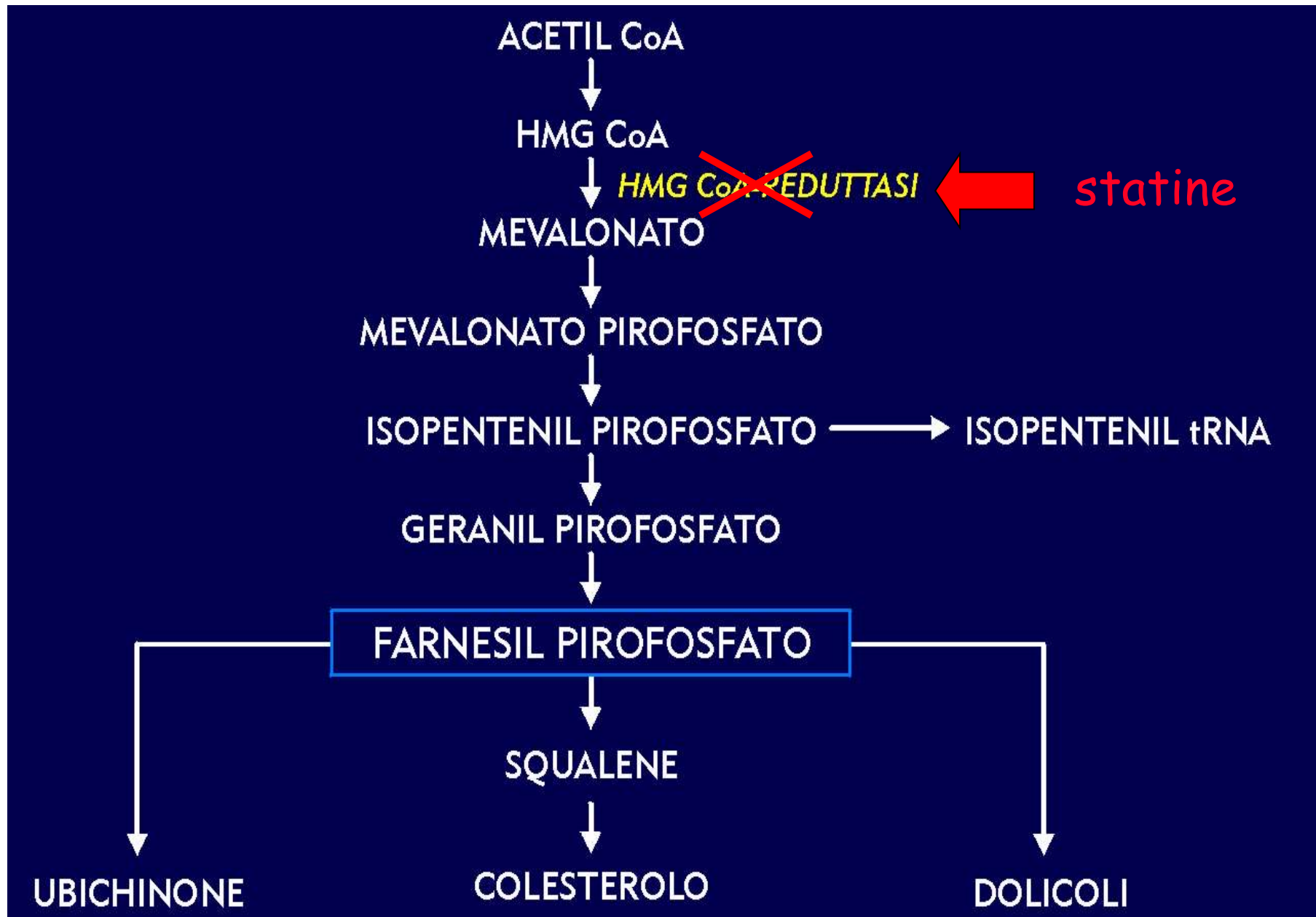


Rosuvastatina



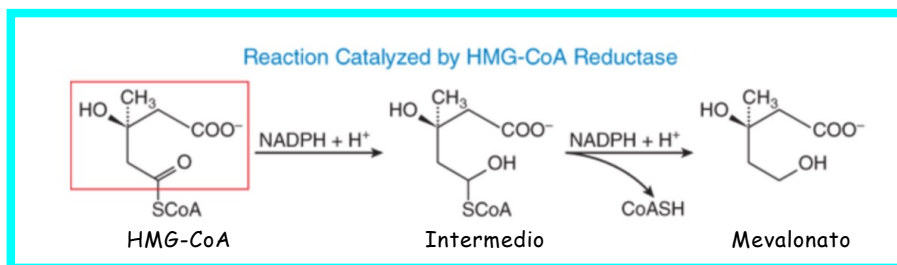
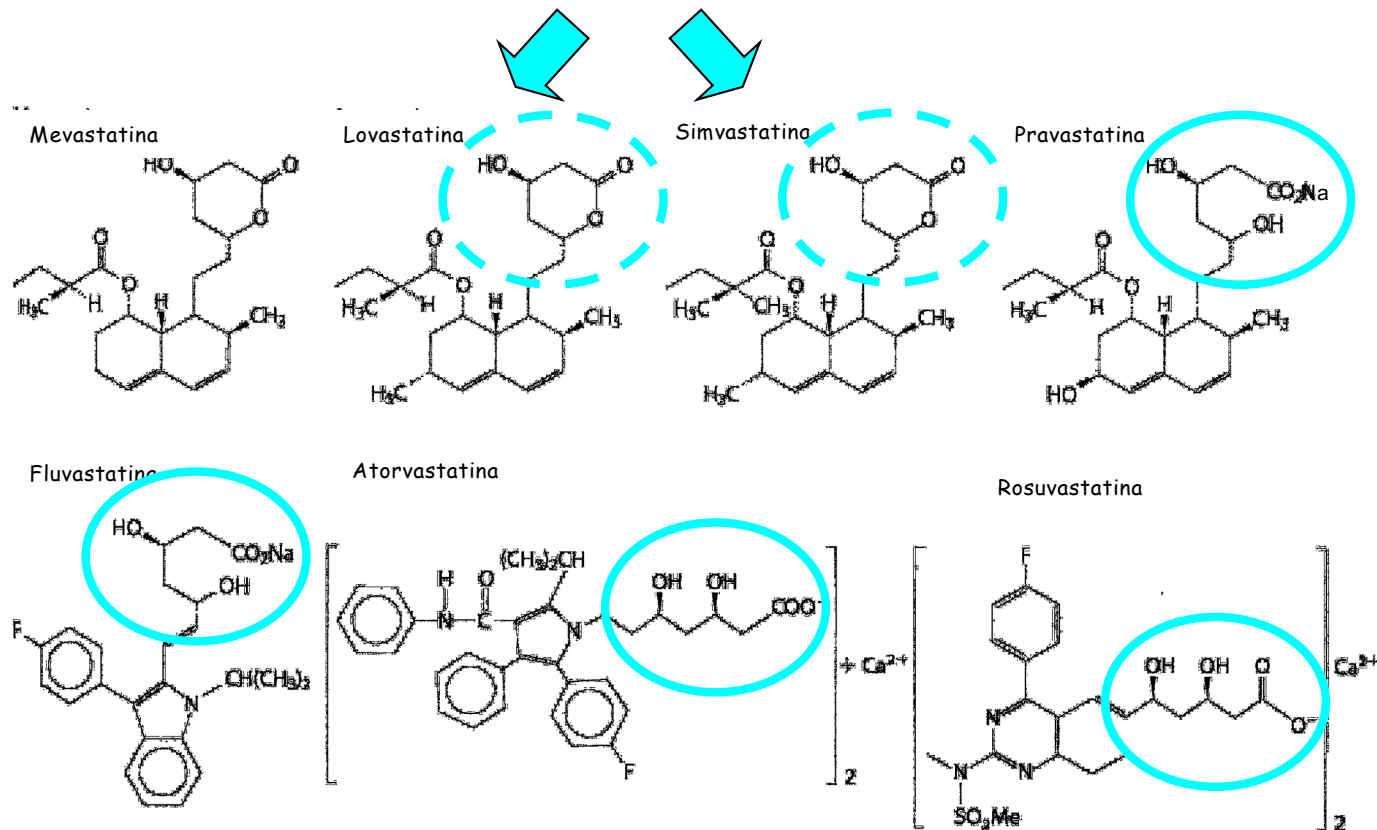
Fluvastatina

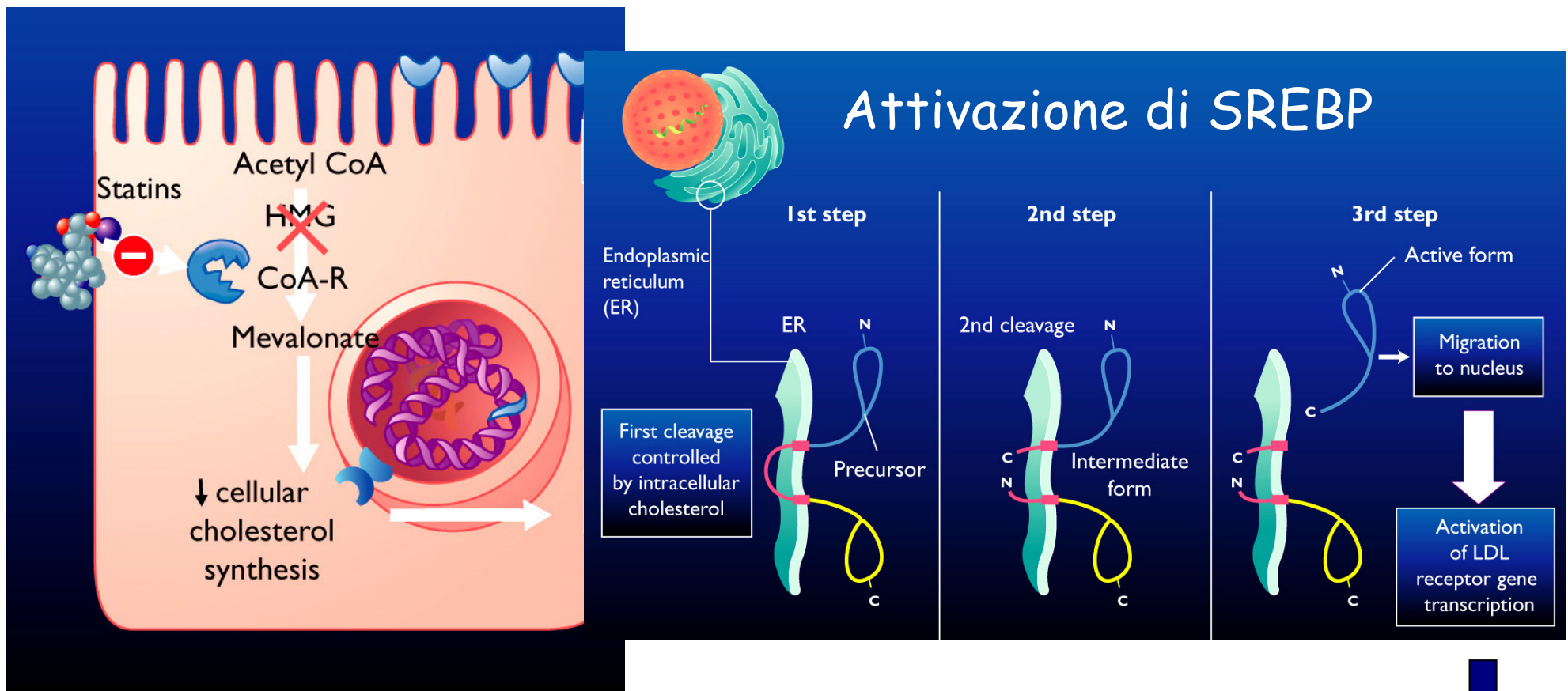
Via sintetica del colesterolo



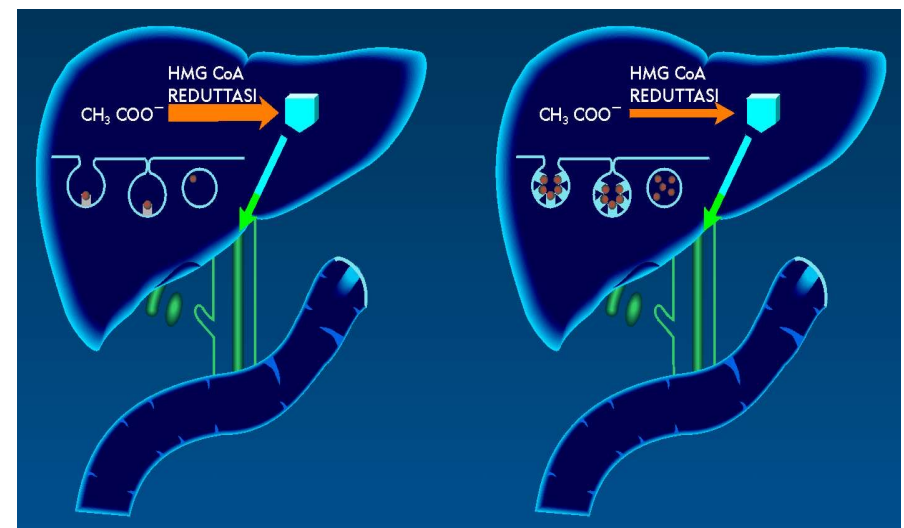
Statine: inibitori competitivi dell' enzima idrossimetilglutaril-coenzimaA (HMG-CoA) reduttasi (hanno affinità per l' enzima 1000 volte superiore al substrato naturale)

Profarmaci: la forma lattonica inattiva è convertita a idrossiacido attivo nel tratto GI

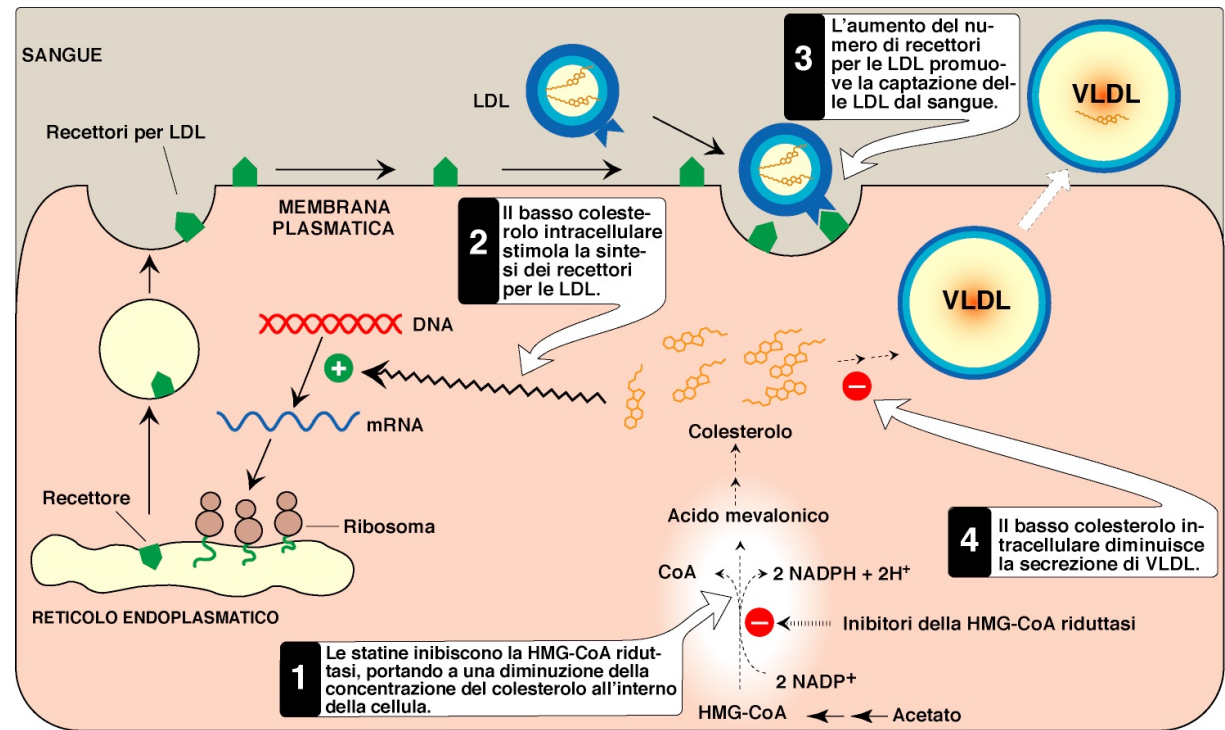




Meccanismo d'azione delle statine: attivazione di SREBP (sterol regulatory element binding protein)



Statine



Inibizione dell' enzima HMG-CoA reduttasi

Riduzione del contenuto intracellulare di colesterolo negli epatociti

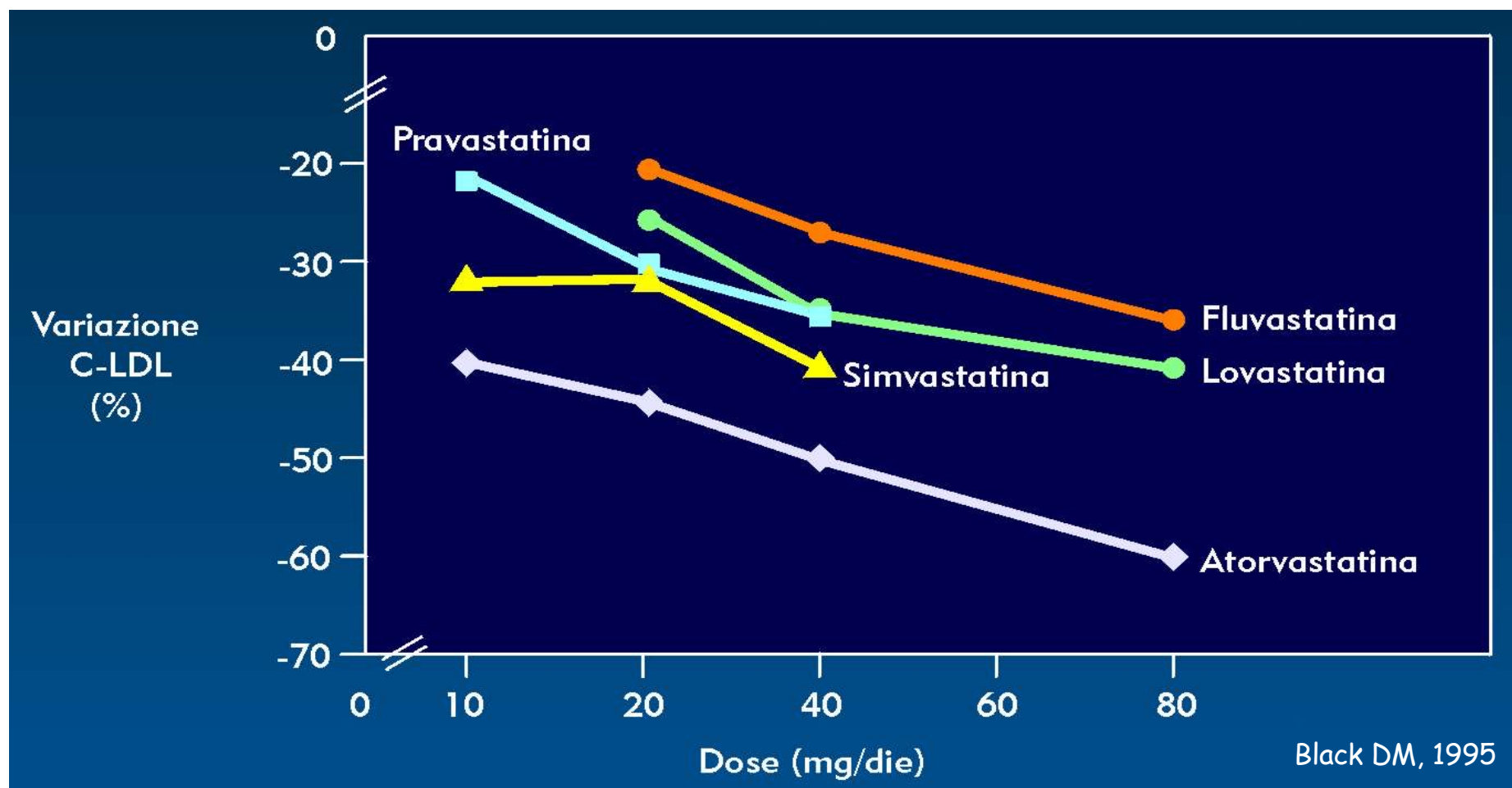
Aumentata sintesi dell' enzima HMG-CoA reduttasi

Aumentata espressione dei recettori per le LDL

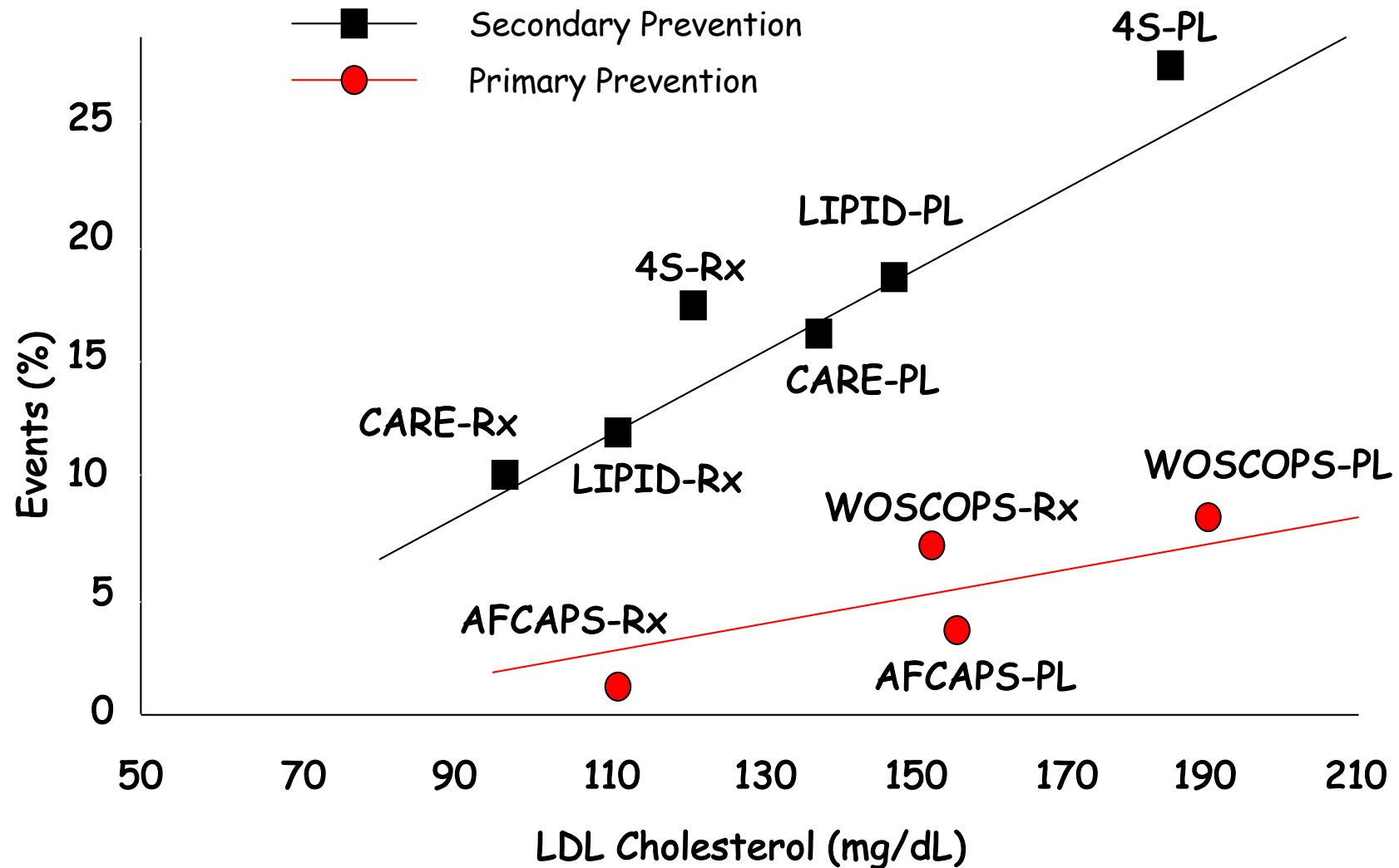
Riduzione della concentrazione plasmatica di LDL

Statine: effetto sui lipidi plasmatici

Colesterolo totale	LDL-C	HDL-C	Trigliceridi
↓ 50%	↓ 18% to 60%	↑ 5% to 15%	↓ 7% to 37%



Livelli di LDL-C ed eventi cardiovascolari: trials con statine



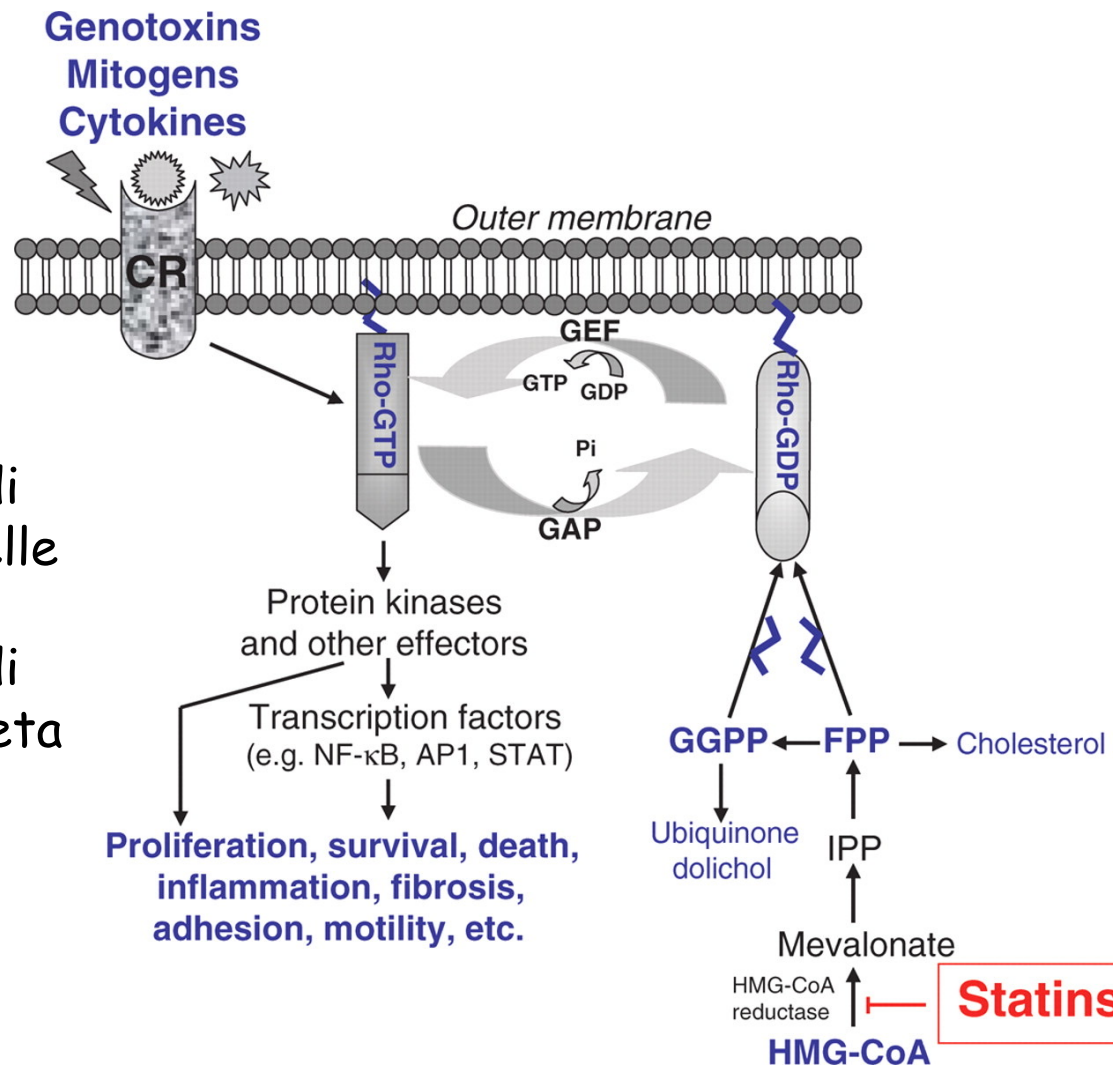
Adapted from Illingworth DR. *Med Clin North Am.* 2000;84:23-42.

Altri effetti delle statine

- Aumentano la produzione endoteliale di NO, migliorando la funzionalità endoteliale dopo un mese di terapia
- Aumentano la stabilità del cappuccio fibroso delle placche aterosclerotiche
- Inibiscono la proliferazione delle cellule muscolari lisce e stimolano la morte cellulare per apoptosi (ritardano l'iperplasia e la ristenosi?)
- Riducono la suscettibilità delle lipoproteine all'ossidazione (importante nella captazione delle lipoproteine da parte dei macrofagi)
- Riducono l'aggregazione piastrinica e la deposizione di trombi piastrinici in un modello di aorta di maiale
- Hanno effetti variabili sul fibrinogeno

Altri effetti delle statine

- Diminuita prenilazione delle proteine Rho e Rab



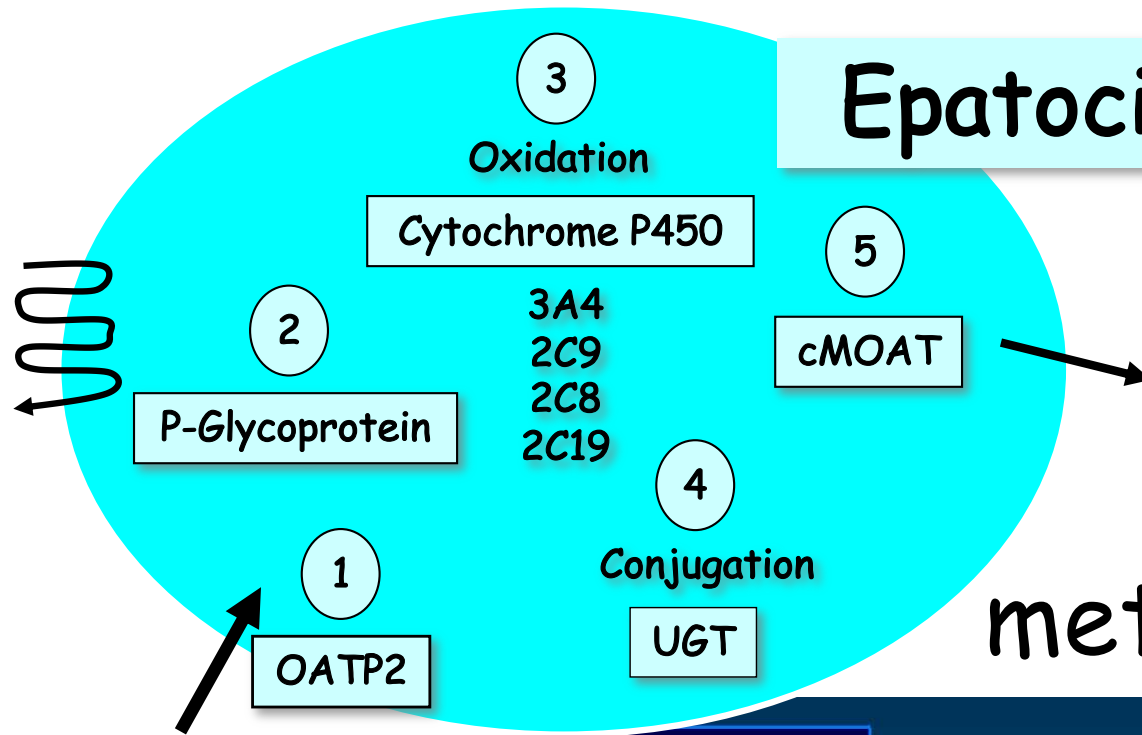
La diminuita prenilazione di Rho riduce l'attivazione delle Rho kinasi

La diminuita prenilazione di Rab riduce l'accumulo di beta amiloide nei neuroni

Caratteristiche farmacocinetiche

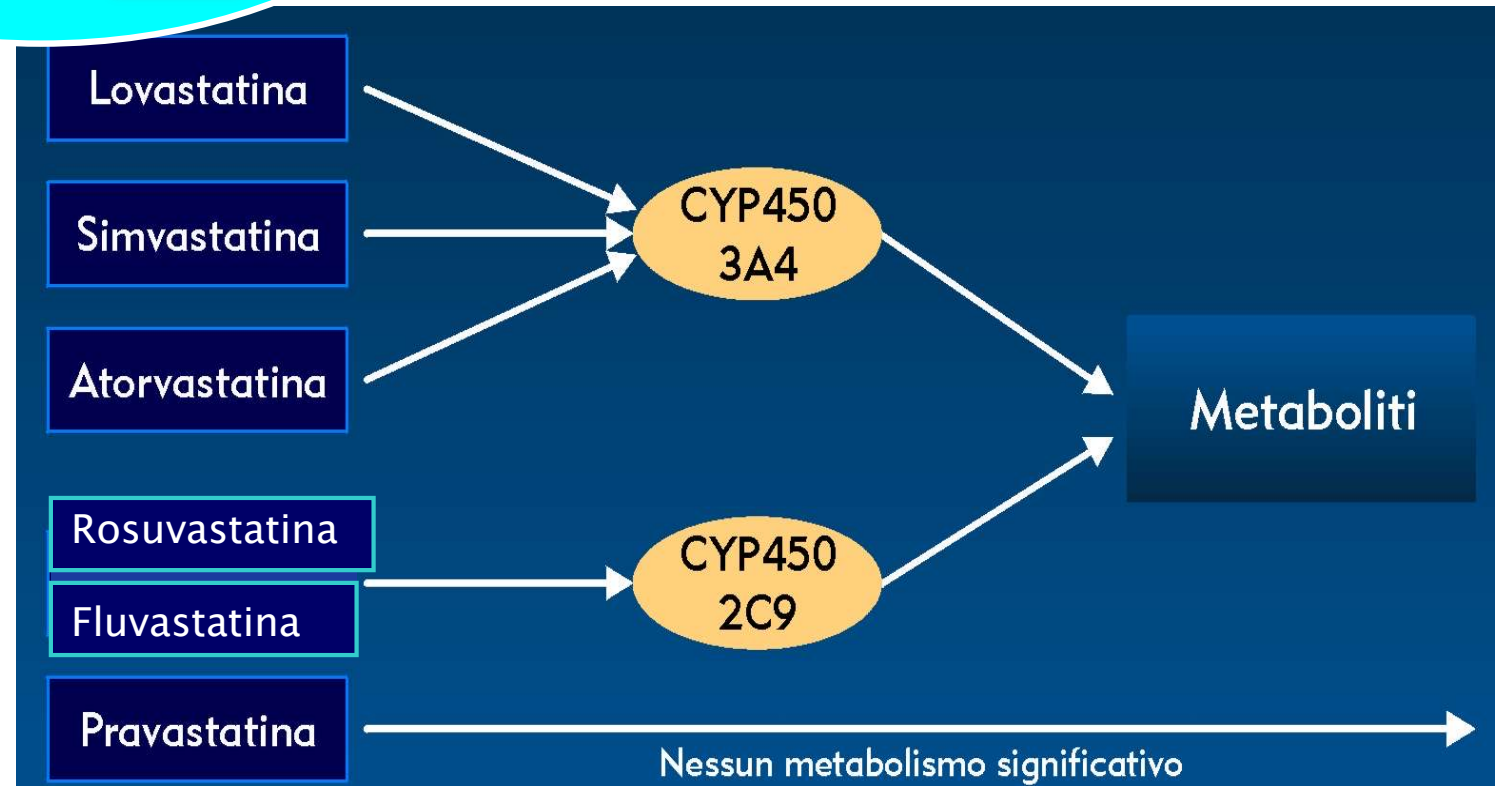
Parametro	Atorvastatina	Fluvastatina	Lovastatina	Pravastatina	Rosuvastatina	Simvastatina
<i>Assorbimento</i>						
Frazione assorbita (%)	30	98	30	34	50	60-80
T _{max} (h)	2-3	0.5-1	2-4	0.9-1.6	3	1.3-2.4
Effetto del cibo	↓13%	↓15-↑25%	↑50%	↓30%		0
Biodisponibilità (%)	12	19-29	5	18	20	5
Profarmaco	No	No	Sì	No	No	Sì
<i>Distribuzione</i>						
Frazione legata (%)	80-90	> 99	>95	43-55	88	94-98
<i>Metabolismo</i>						
	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	no	CYP2C9, 2C19	CYP3A4
Estrazione epatica (%)	> 70	> 68	>70		46-66	78-87
Metaboliti	Attivi	Inattivi	Attivi	-	Attivi (minori)	Attivi
<i>Escrezione</i>						
T _{1/2} (h)	15-30	0.5-2.3	2.9	1.3-2.8	20.8	2-3
Escrezione urinaria (%)	Trascurabile	6	10	20	10	13
Posologia mg/die						
Alla sera	10-80	10-80	10-80	1-4	5-40	5-80

Epatocita



Statine:
metabolismo epatico

Atorvastatina,
Pravastatina,
Rosuvastatina



- La biosintesi epatica del colesterolo è massima tra mezzanotte e le due del mattino
- Tutte le statine con emivita breve (sicuramente la simvastatina) dovrebbero essere assunte la sera

Plakogiannis & Cohen, Ann Pharmacother 2007, 41: 106-110

Statine: effetti collaterali

- Nausea
- Insonnia, affaticamento, perdita della memoria
- Anormalità degli enzimi epatici (controlli prima di iniziare la terapia, poi se segni di danno epatico, per aumenti limitati e stabili la terapia può essere continuata in assenza di sintomi)
- Aumenti della CK, in genere modesti; dolori muscolari, miopatie, rabdomiolisi (cerivastatina)(controlli prima di iniziare la terapia e ai primi segni di danno muscolare)
- Non devono essere somministrate in gravidanza, e prima dei 7-8 anni di età
- Piccolo ma significativo aumento nell'incidenza di diabete di tipo 2



¹Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA

²Division of Obstetric Anesthesia, Department of Anesthesia, Critical Care, and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

³Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

⁴Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA

Correspondence to: B T Bateman bbateman@partners.org

Additional material is published online only. To view please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h1035>)

Cite this as: *BMJ* 2015;350:h1035
doi: 10.1136/bmj.h1035

Accepted: 15 January 2015

Statins and congenital malformations: cohort study

Brian T Bateman,^{1,2} Sonia Hernandez-Diaz,³ Michael A Fischer,¹ Ellen W Seely,⁴ Jeffrey L Ecker,⁵ Jessica M Franklin,¹ Rishi J Desai,¹ Cora Allen-Coleman,¹ Helen Mogun,¹ Jerry Avorn,¹ Krista F Huybrechts¹

ABSTRACT

OBJECTIVE

To examine the teratogenic potential of statins.

DESIGN

Cohort study.

SETTING

United States.

PARTICIPANTS

A cohort of 886 996 completed pregnancies linked to liveborn infants of women enrolled in Medicaid from 2000 to 2007.

METHODS

We examined the risk of major congenital malformations and organ specific malformations in offspring associated with maternal use of a statin in the first trimester. Propensity score based methods were used to control for potential confounders, including maternal demographic characteristics, obstetric and medical conditions, and use of other drugs.

RESULTS

1152 (0.13%) women used a statin during the first trimester. In unadjusted analyses, the prevalence of malformations in the offspring of these women was 6.34% compared with 3.55% in those of women who did not use a statin in the first trimester (relative risk 1.79, 95% confidence interval 1.43 to 2.23). Controlling for confounders, particularly pre-existing diabetes, accounted for this increase in risk (1.07, 0.85 to 1.37). There were also no statistically significant increases in any of the organ specific malformations assessed after accounting for confounders. Results were similar across a range of sensitivity analyses.

CONCLUSIONS

Our analysis did not find a significant teratogenic effect from maternal use of statins in the first trimester. However, these findings need to be replicated in other large studies, and the long term effects of in utero

exposure to statins needs to be assessed, before use of statins in pregnancy can be considered safe.

Introduction

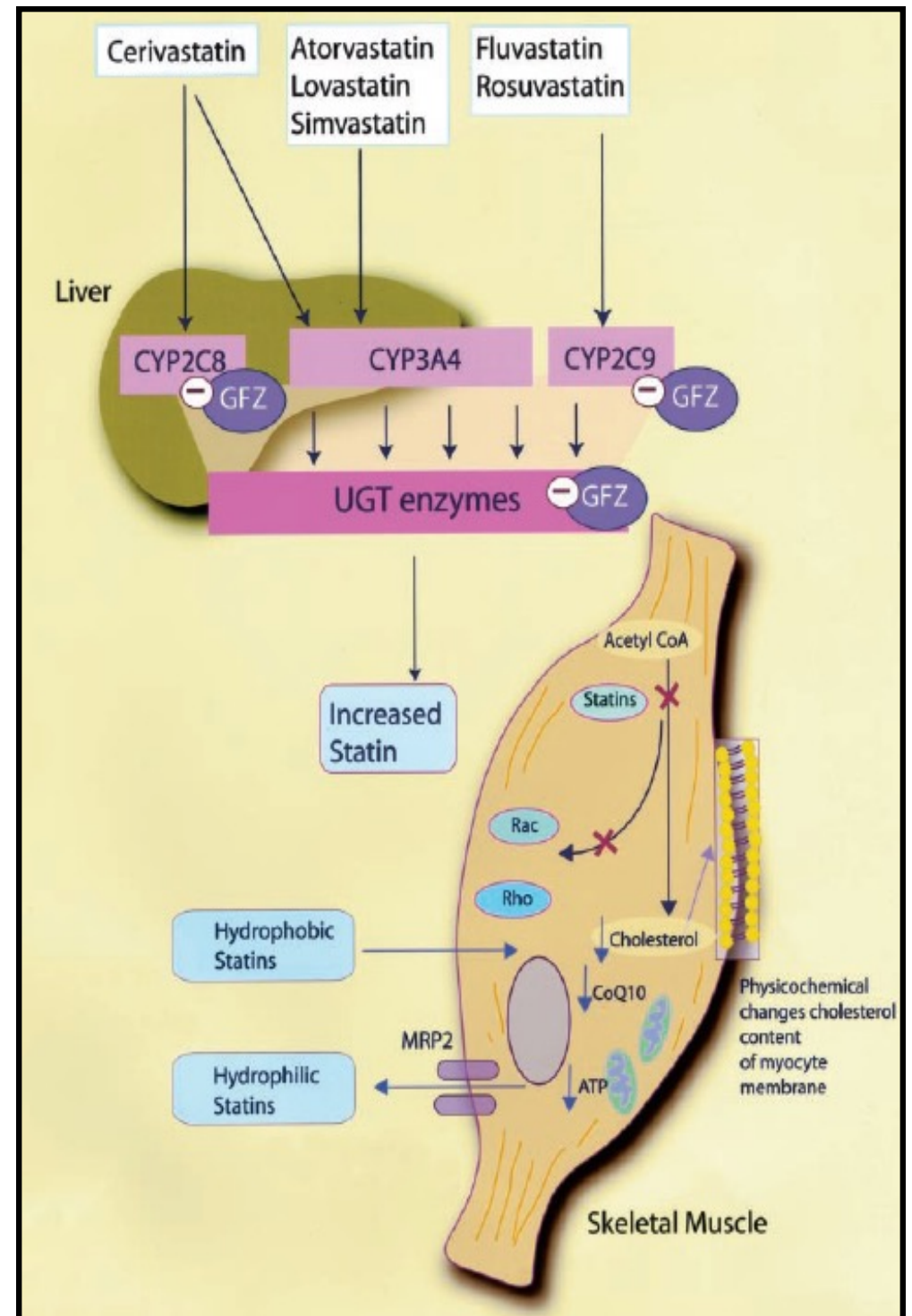
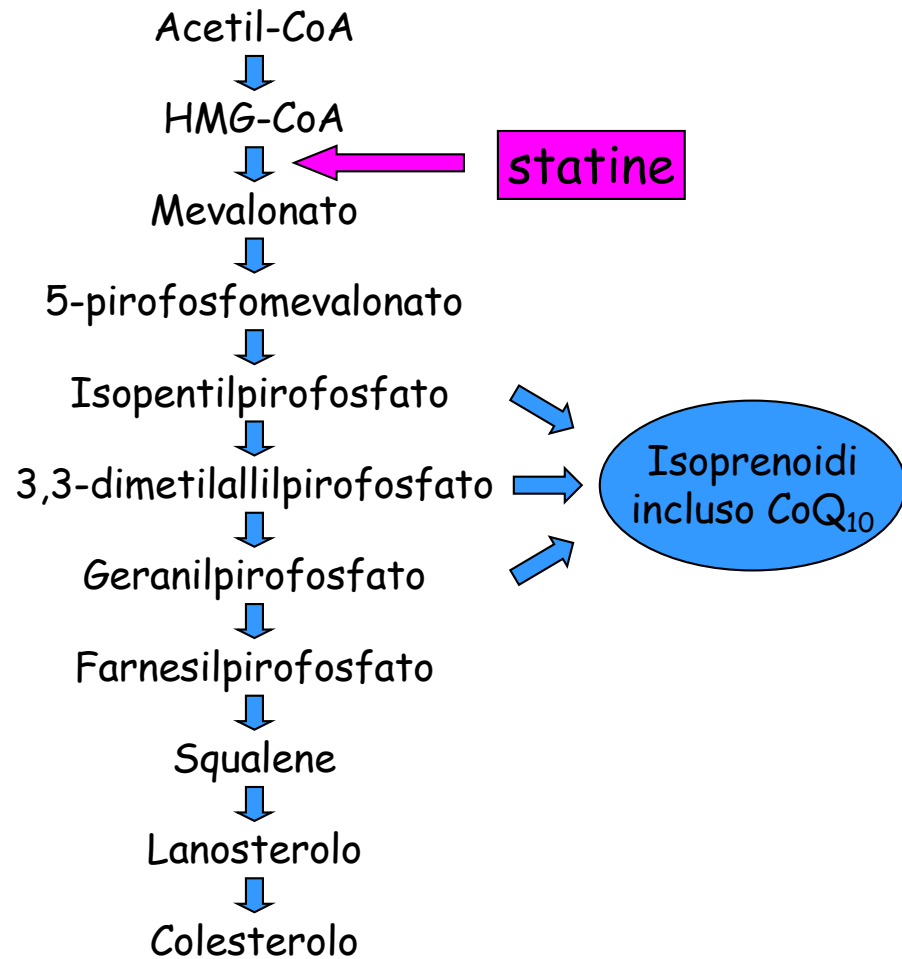
Statins are the most commonly used class of drug to treat hyperlipidemia. Since they were first brought to market, statins have been considered contraindicated in pregnancy based on animal data showing teratogenic potential at high doses and concern that they might disrupt cholesterol biosynthesis in the developing fetus.¹⁻³ Because of this, use during pregnancy is rare,⁴ and data about the effects of in utero exposure on fetal development are scarce in humans.¹⁻⁵ Those data that do exist derive primarily from registries, small cohort studies, and case reports.¹⁵⁻¹² These studies have been inconsistent in their findings on the teratogenic potential of statins. For example, a review of spontaneous reports of exposure to statins during the first trimester to the US Food and Drug Administration suggested that lipophilic statins may increase the risk of central nervous system and limb anomalies,⁵⁻⁷ whereas a case series analysis from the National Birth Defects Prevention Study failed to observe the same distribution of defects.¹⁰ A meta-analysis of the small number of controlled studies (n=6, including a total of 618 women who used statins) failed to find an increase in the risk of birth defects, although the confidence interval was wide (pooled estimate of relative risk 1.15, 95% confidence interval 0.75 to 1.76).³

As the prevalence of risk factors for cardiovascular disease, including hypercholesterolemia, diabetes, hypertension, and obesity in women of reproductive age increases¹³ and as the indications for statin treatment expand,¹⁴ it is important to understand whether it is safe to use these drugs in patients who may inadvertently become pregnant; about half of all pregnancies in the United States are unintended.¹⁵ This need is also pressing since preclinical studies suggest a possible role for statins in the prevention of pre-eclampsia as a

Miopatia

- Agosto 2001: la Bayer ritira la cerivastatina a causa di un allarmante numero di casi di rabdomiolisi (~ 80 volte più frequente rispetto alle altre statine)
- Come conseguenza del ritiro della cerivastatina, si ritiene che più di 200.000 pazienti con dislipidemia abbiano discontinuato la terapia con statine

Meccanismi della miopatia da statine



Rabdomiolisi da statine

Table II. Reported cases of fatal rhabdomyolysis and numbers of prescriptions for all statins dispensed in United States since these products were launched

	Lovastatin	Pravastatin	Simvastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin	Total
Date approved	8/31/97	10/31/91	12/23/91	12/31/93	12/17/96	6/26/97	–
Fatal cases of rhabdomyolysis*	19	3	14	0	6	31	73
No. of prescriptions dispensed since marketing began (in millions)	99,197	81,364	116,145	37,392	140,360	9815	484,273
Reporting rate (per 1 million prescriptions)†	0.19	0.04	0.12	0	0.04	3.16	0.15



Jamal S. Am Heart J 2004;147:956-965

- L'incidenza di miopatia è bassa (0.01%), ma aumenta proporzionalmente con l'aumento delle concentrazioni plasmatiche

Statine: miopatia

- Intensa mialgia, simile a quella influenzale, dapprima nelle braccia e nelle cosce, poi in tutto il corpo
- Debolezza e affaticamento
- Nei casi gravi, mioglobinuria, insufficienza renale e morte
- Concentrazioni sieriche di CK $>10 \times$ la norma
- Non è necessario monitorare di routine i valori di CK a meno che non siano utilizzate in associazione ai farmaci predisponenti (misurare prima di iniziare la terapia)

Statine: interazioni farmacologiche

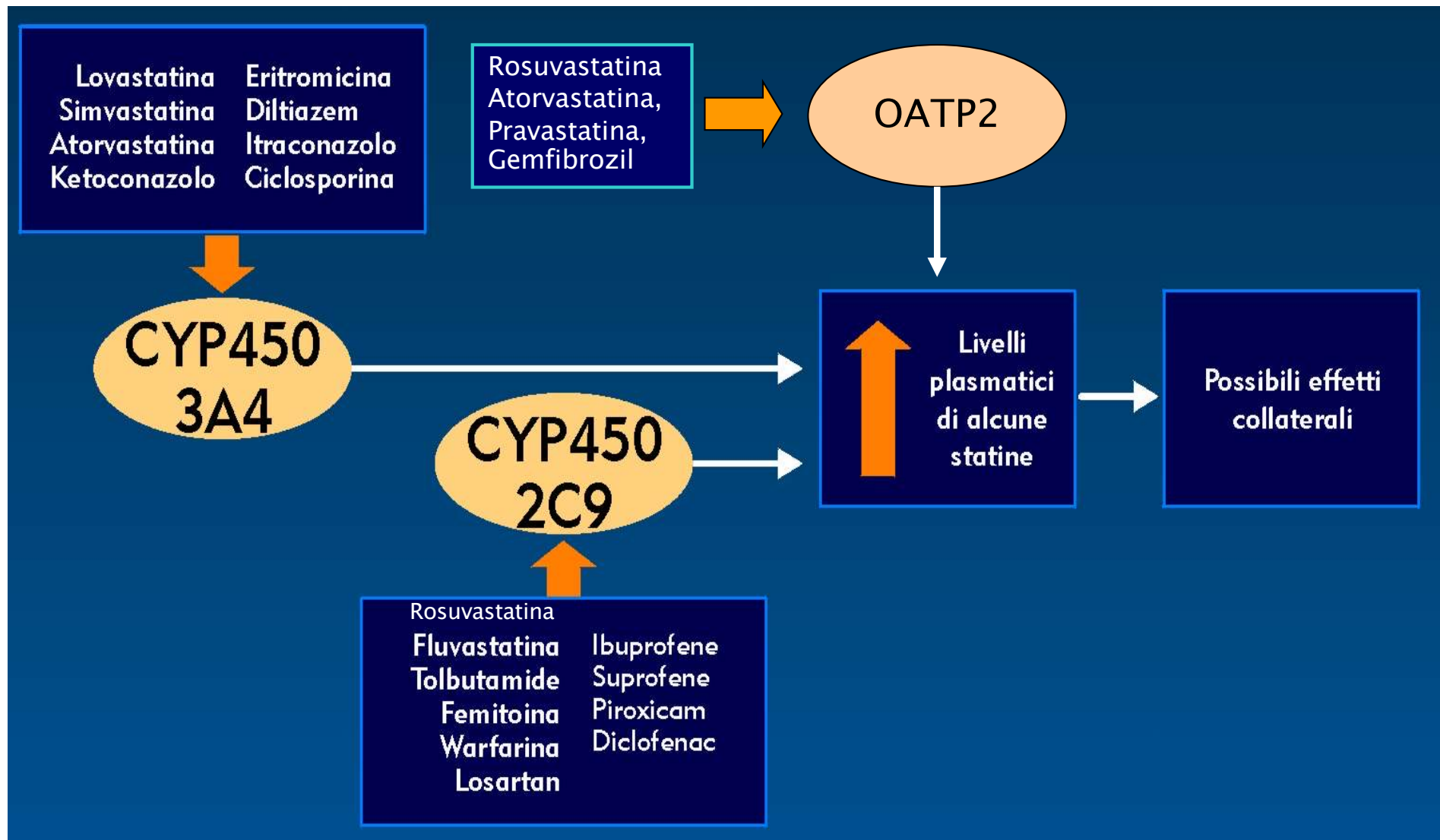
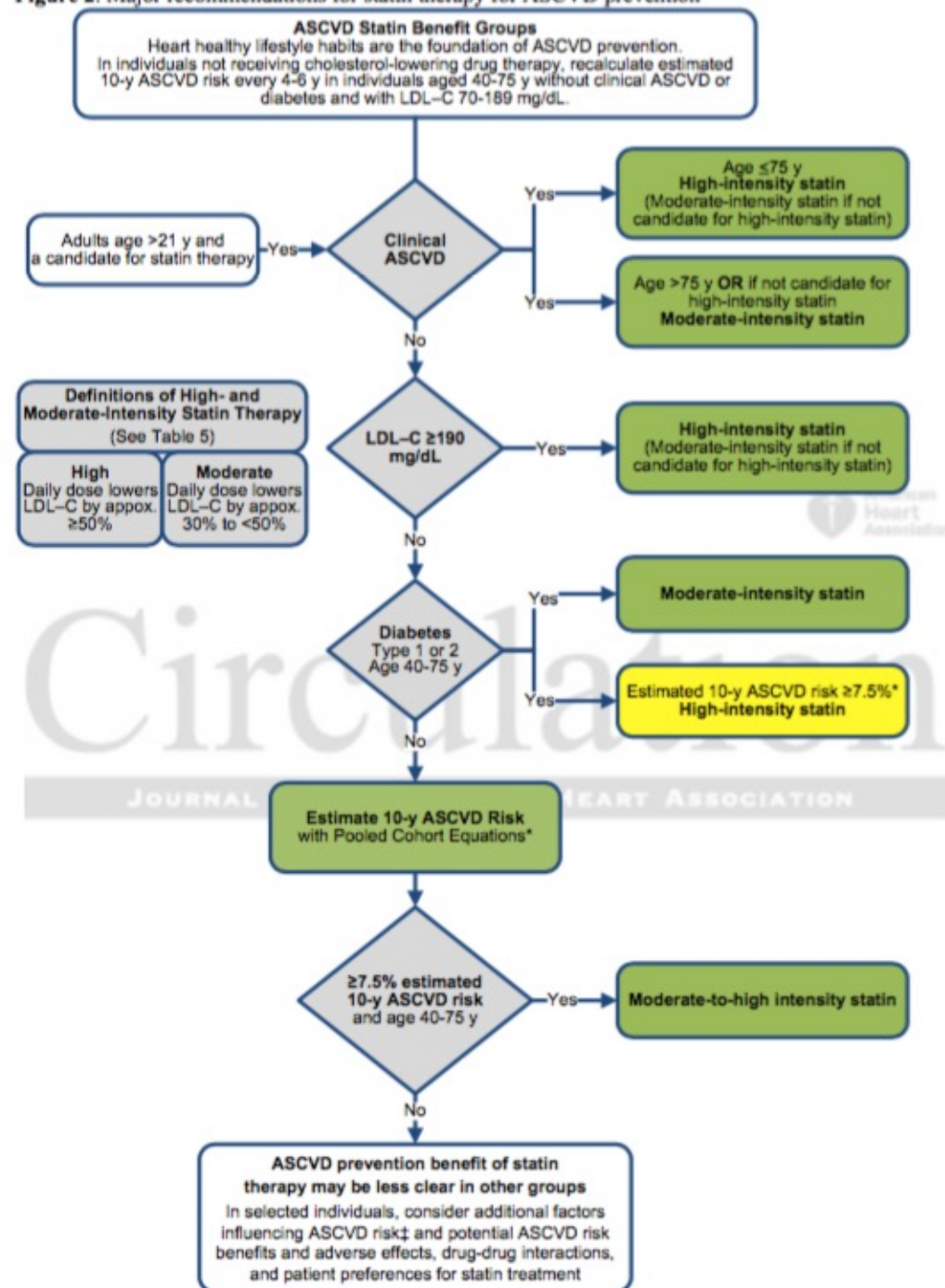


Figure 2. Major recommendations for statin therapy for ASCVD prevention

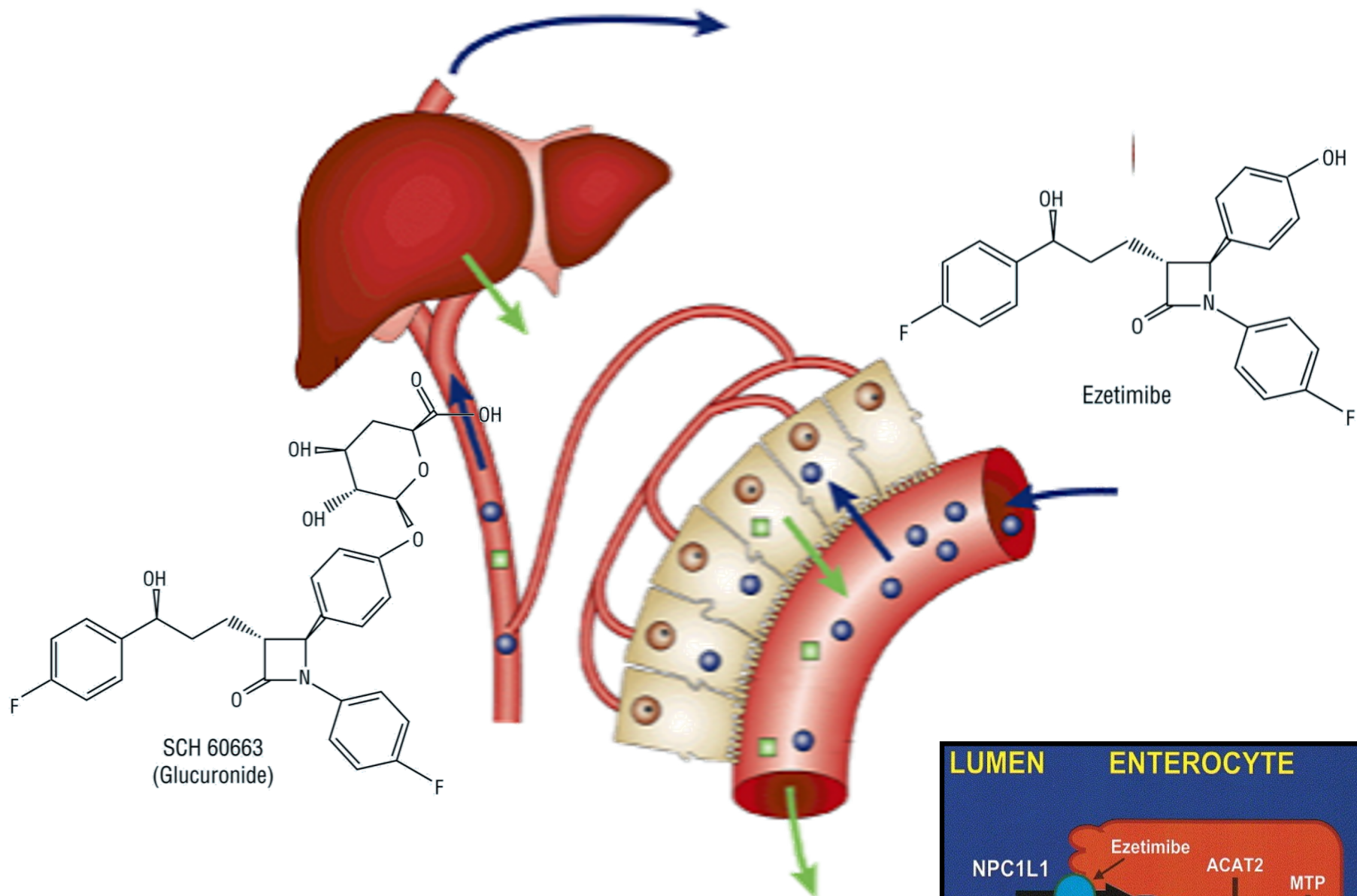


Intensity of Statins by Approximate Reductions in LDL-C with Daily Dosing

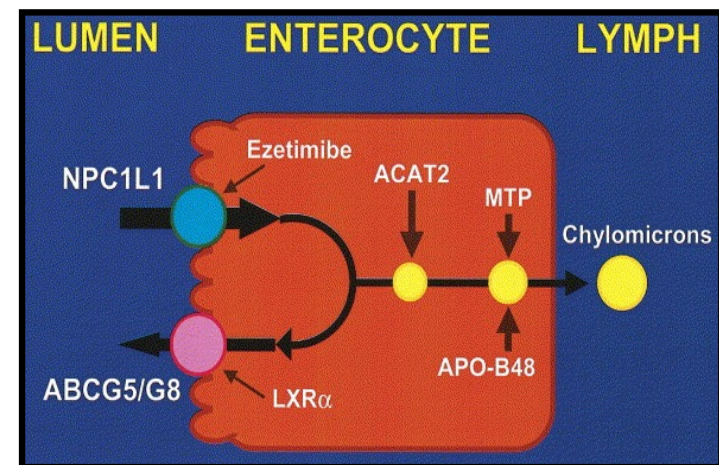
HIGH-INTENSITY STATINS	MODERATE-INTENSITY STATINS	LOW-INTENSITY STATINS
LOWER LDL-C BY APPROXIMATELY 50% OR MORE	LOWER LDL-C BY APPROXIMATELY 30% TO LESS THAN 50%	LOWER LDL-C, ON AVERAGE, BY LESS THAN 30%
Atorvastatin 40–80 mg Rosuvastatin 20–40 mg	Atorvastatin 10–20 mg Fluvastatin 40 mg twice daily Fluvastatin XL 80 mg Lovastatin 40 mg Pitavastatin 2–4 mg Pravastatin 40–80 mg Rosuvastatin 5–10 mg Simvastatin 20–40 mg	Fluvastatin 20–40 mg Lovastatin 20 mg Pitavastatin 1 mg Pravastatin 10–20 mg Simvastatin 10 mg

Bold type signifies statins and doses used in randomized controlled trials demonstrating a reduction in major cardiovascular events or death.

Source: Data from Table 5 in 2014 ACC/AHA guidelines ([Stone et al., 2014](#)) and Table 2 in “2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statins Therapies” ([Lloyd-Jones et al., 2016](#)).



L'ezetimibe viene metabolizzato nell'intestino tenue e nel fegato. Anche il glucuronide è farmacologicamente attivo.



Terapia combinata

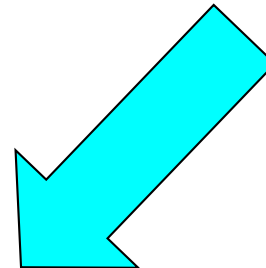
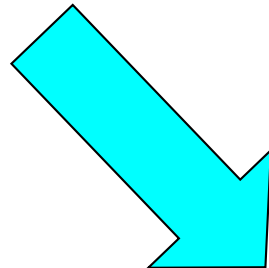
Simvastina + ezetimibe: Inegy®, Vytorin® (10 mg/10 mg, 20 mg/10 mg, 40 mg/10 mg)

Ezetimibe

Inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo ma ne aumenta la biosintesi endogena

Statine

Inibiscono la biosintesi endogena del colesterolo



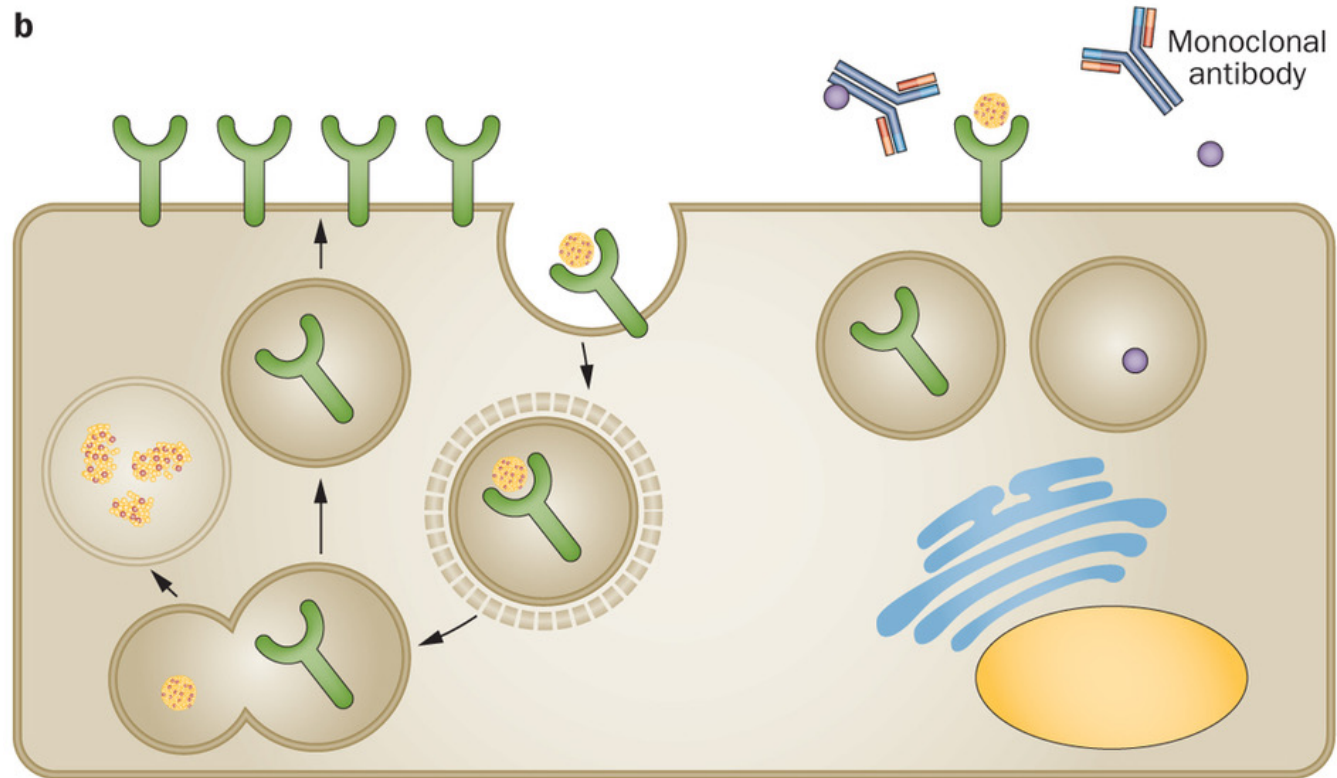
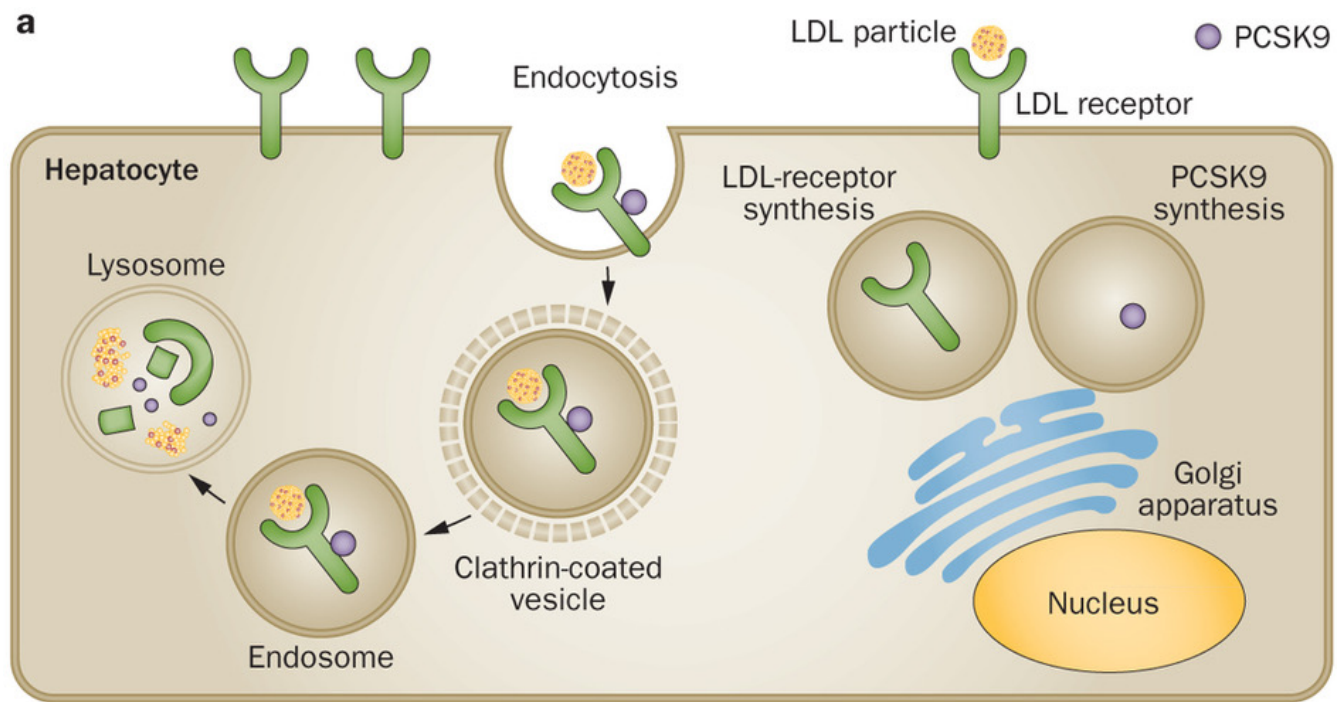
Effetto sinergico

Evolocumab

- Anticorpo monoclonale contro PCSK9
- Nei pazienti che non riescono a ridurre i livelli di colesterolo LDL con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili
- Repatha 140 mg sc ogni 2 settimane
- 1 mese di trattamento: 647,45 €

Alirocumab

- Anticorpo monoclonale contro PCSK9
- Nei pazienti che non riescono a ridurre i livelli di colesterolo LDL con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili
- Praluent 75-150 mg sc ogni 2 settimane
- 1 mese di trattamento: 646 €



Comunicazione EMA su acidi grassi omega-3



Pillole dal Mondo n. 1554

17/12/2018

L'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha concluso che i medicinali a base di acidi grassi omega-3 non sono efficaci nel prevenire la ricorrenza di problemi cardiaci e circolatori in pazienti che hanno avuto un infarto. La conclusione, basata su una rivalutazione dei dati raccolti nel corso degli anni, è che questi medicinali non saranno più autorizzati per tale uso.

I medicinali a base di acidi grassi omega-3 sono stati autorizzati per l'uso dopo infarto miocardico, in combinazione con altri medicinali, in diversi paesi dell'Unione Europea dal 2000, ad una dose di 1 g al giorno.

Al momento della loro autorizzazione, i dati disponibili hanno mostrato alcuni benefici nel ridurre gravi problemi cardiaci e circolatori, sebbene tali benefici fossero considerati modesti.

Ulteriori dati, che si sono resi disponibili successivamente, non hanno confermato gli effetti benefici di questi medicinali per tale uso.

Sebbene non siano sorti nuovi problemi di sicurezza, il Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) dell'EMA ha concluso che il rapporto rischio/beneficio di questi medicinali nel prevenire la recidiva di malattie cardiache o ictus è ora negativo.

Questi medicinali possono ancora essere utilizzati per ridurre i livelli di alcuni tipi di grassi presenti nel sangue, chiamati trigliceridi.