

■ FARMACI

Intolleranza alle statine: come aggirare il problema

Di recente è stato pubblicato un editoriale sul *Journal of the American College of Cardiology* dove, tra le altre cose, l'autore scrive che "la questione dell'intolleranza alle statine merita ulteriori approfondimenti, perché mina lo standard di cura per un numero molto elevato di pazienti in tutto il mondo e li lascia vulnerabili agli eventi correlati alle patologie cardiovascolari".

Per i pazienti che non possono o non vogliono assumere una statina per ridurre il rischio cardiovascolare, uno shift da una molecola a un'altra potrebbe aggirare l'ostacolo degli effetti collaterali o delle interazioni farmacologiche; è anche possibile valutare il dosaggio intermittente o il dosaggio molto basso. O ancora l'utilizzo di regimi alternativi come il dosaggio a giorni alterni o la proposta di associare una molecola di una differente classe farmacologica.

Una strategia che può funzionare molto bene è quella che prevede una dose bassa di statina (per esempio 5 mg di rosuvastatina) cui associare ezetimibe: così facendo si ottiene una riduzione di C-Ldl equivalente a quella determinata da una posologia di 40 mg di rosuvastatina. Il medico deve considerare il livello di rischio del suo paziente al momento di decidere un regime di riduzione del C-Ldl. In caso di rischio

molto elevato è indubbio che ci si debba orientare verso terapie efficaci e aggressive mentre nella prevenzione primaria ci si può concedere un po' più di tempo. Inoltre prendere atto dei sintomi riferiti da un paziente può anche contribuire notevolmente a creare fiducia e portare ad accettare il cambio di molecola o di posologia. Per il paziente i sintomi sono reali ma talvolta ha la sensazione di essere stato respinto da altri medici mentre ciò che cerca e che desidera sentire è una convalida dei suoi sintomi. Una terapia diversa dalle statine può essere necessaria per i pazienti che non riescono a raggiungere gli obiettivi terapeutici con lo stile di vita e la statina alla dose massima tollerata.

Nello studio CLEAR Outcomes, l'acido bempedoico, che ha abbassato significativamente il C-Ldl rispetto al placebo, ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori (morte CV, IM non fatale, ictus non fatale e rivascolarizzazione coronarica) del 13% rispetto al placebo, compreso un rischio inferiore del 23% per IM, tra gli adulti con una storia di CVD o ad alto rischio e ritenuti intolleranti alle statine. Anche gli inibitori del PCSK9 sono molto efficaci e ben tollerati e tendono a non indurre eventi avversi di tipo statinico.

Un'alternativa potrebbe essere in-

clisiran, un inibitore del PCSK9, i cui dati a lungo termine provenienti dallo studio ORION-3 hanno dimostrato che, negli adulti con malattia cardiovascolare aterosclerotica o un rischio equivalente, le somministrazioni di inclisiran due volte all'anno sono state associate a una riduzione del 44% del C-Ldl sostenuta per 4 anni, senza che siano emersi problemi di sicurezza. Si tratta di un approccio davvero interessante e che potrebbe acquisire ulteriore popolarità nei prossimi anni.

I medici concordano sul fatto che il messaggio generale è mantenere i livelli di C-Ldl non solo il più bassi possibile ma anche il più precocemente possibile. Per questi pazienti i medici devono trovare un attento equilibrio, tra un regime terapeutico efficace, ma senza aspettare troppo a lungo per ridurre il C-Ldl in modo significativo. Questo approccio potrebbe significare un follow-up più intenso per alcuni pazienti, provando più statine o terapie alternative e soprattutto evitando perdite di tempo. Il tempo è infatti un fattore cruciale, soprattutto di fronte a pazienti con rischio elevato o molto elevato che non si possono permettere un trattamento inadeguato (o peggio ancora nessun trattamento) per mesi quando l'obiettivo da non dimenticare è quello di ridurre i parametri il più rapidamente possibile e mantenerli tali il più a lungo possibile.

- Cheeley MK, et al. *J Clin Lipidol* 2022; doi:10.1016/j.jacl.2022.05.068.
- Nissen SE, et al. *N Engl J Med* 2023; doi:10.1056/NEJMoa2215024.
- Ray KK, et al. *Lancet* 2023; doi:10.1016/S0140-6736(22)00353-9.
- Toth PP. *J Am Coll Cardiol*. 2021; doi:10.1016/j.jacc.2021.07.025.