

Colesterolo LDL a target con la doppia inibizione

Sirio Spadano

Due nuovi studi italiani dimostrano che l'associazione fissa ezetimibe/simvastatina rappresenta una opzione terapeutica più valida rispetto alla sola statina ad alta dose nella gestione complessiva di pazienti a elevato rischio cardiovascolare

Le evidenze derivanti dai trial clinici dimostrano inequivocabilmente che la riduzione della colesterolemia comporta una diminuzione del rischio cardiovascolare indipendentemente dalla strategia impiegata per raggiungere lo scopo. Tuttavia gli obiettivi indicati dalle linee guida delle diverse società scientifiche (ovvero il raggiungimento di valori inferiori a 130-100 mg/dL di C-LDL, che scendono a 80-70 mg/dL nei pazienti a rischio molto elevato) difficilmente vengono conseguiti nella pratica clinica senza una terapia con i farmaci appropriati.

Il trattamento con statine, pur efficace, in certi casi può non essere sufficiente per raggiungere l'obiettivo terapeutico fissato dalle linee guida, anche con l'impiego di dosaggi massimali. Una strategia ritenuta razionale - attuabile con l'impiego di un farmaco combinato già disponibile da qualche tempo, l'associazione ezetimibe/simvastatina - è quella di intervenire non solo sulla sintesi epatica del colesterolo (principale meccanismo d'azione delle statine), ma contemporaneamente anche inibendo l'assorbimento del colesterolo sia di origine biliare (che è la componente principale proveniente dal fegato), sia di origine alimentare. Quest'ultimo meccanismo d'azione è proprio dell'ezetimibe, il cui target è rappresentato dalle cellule epiteliali dell'intestino tenue e più precisamente dalla proteina NPC1L1 deputata all'assorbimento del colesterolo. Grazie a questa attività si riduce il colesterolo di ritorno al fegato, organo in cui avviene la biosintesi del lipide, che viene inibita dalla statina attraverso l'attività sull'enzima HMGCoA.

Rispetto alla sola statina, l'associazione ezetimibe/simvastatina si è dimostrata significativamente più efficace nella riduzione dei livelli di C-LDL.

■ Studi su pazienti ad alto rischio

I risultati di due recenti italiani hanno ulteriormente confermato come l'associazione fissa ezetimibe/simvastatina sia più efficace, rispetto a una dose doppia di sola simvastatina, nella riduzione dei valori di C-LDL, permettendo di raggiungere valori ambiziosamente ridotti in una percentuale molto elevata di pazienti ad alto rischio cardiovascolare.

Si tratta degli studi DIALOGUE (Dual Inhibition to Adequately Lower Cholesterol: Get to Upward Effect) e LEAD (Lipid lowering effect of Ezetimibe-simvastatin co-Administration in Diabetes), randomizzati, in doppio cieco, condotti in 46 centri ospedalieri e universitari. Entrambi gli studi condividevano disegno e obiettivi, cambiando solo la tipologia dei pazienti inclusi: nel DIALOGUE sono stati trattati pazienti con cardiopatia ischemica documentata (n=120), mentre nel LEAD i pazienti erano diabetici ad alto rischio cardiovascolare (n=93).

I pazienti erano già in trattamento con simvastatina 20 mg per almeno 6 settimane prima della randomizzazione, senza però raggiungere l'obiettivo di C-LDL raccomandato dalle linee guida NCEP-ATP III per entrambi questi gruppi ad alto rischio (C-LDL <100 mg/dL).

Il trattamento in studio è consistito nel confronto tra la sola simvastatina a dosaggio raddoppiato (40 mg) versus l'associazione fissa ezetimibe 10 mg + simvastatina 20 mg, somministrati per 6 settimane.

L'endpoint primario per i due studi era lo stesso, rappresentato dalla variazione percentuale media della colesterolemia-LDL dal basale alla fine del trattamento dopo sei settimane. Gli obiettivi secondari comprendevano la percentuale di soggetti che avevano

raggiunto l'obiettivo di C-LDL raccomandato dalle linee guida (<100 mg/dL), la variazione percentuale media rispetto al basale della colesterolemia totale (CT), della colesterolemia-HDL, della trigliceridemia, della proteina C-reattiva e la sicurezza e tollerabilità.

■ Dimostrazioni di efficacia

L'analisi combinata degli studi DIALOGUE e LEAD consente di ricavare una valutazione globale dell'efficacia di ezetimibe/simvastatina in una popolazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare non a target per il C-LDL con la sola simvastatina.

La superiorità di ezetimibe/simvastatina 10/20 mg/die su simvastatina 40 mg/die è risultata statisticamente significativa:

- nella riduzione percentuale del C-LDL rispetto al basale/randomizzazione (-28.7% vs -16.1%; p<0.01);
- nella percentuale di pazienti con C-LDL <100 mg/dL a sei settimane (75.3% vs 41.5%; p<0.01);
- nella percentuale di cambiamento del profilo lipidico rispetto ai valori di randomizzazione (CT -18.4% vs -10.2%, p<0.01; rapporto tra CT e C-HDL -19.0% vs -9.9%, p< 0.01).

Da questi studi emerge quindi l'evidenza che nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare che non raggiungono i target raccomandati per C-LDL con la sola statina, l'associazione ezetimibe/simvastatina rappresenta un'efficace opzione terapeutica, resa ancora più interessante dal fatto che la somministrazione del farmaco in singola dose quotidiana e la rapidità del suo effetto possono ridurre la complessità della farmacoterapia e pertanto facilitare al paziente l'aderenza al trattamento, che rappresenta un fattore critico nel controllo del rischio cardiovascolare complessivo.