

## NOTA 13

**La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:**

- Dislipidemie familiari

**Principio attivo: ATORVASTATINA**

**Dose/specialità:**

- **10 mg 10 cpr riv:** Torvast, Totalip
- **10 mg 30 cpr riv:** Torvast, Totalip
- **20 mg 10 cpr riv:** Torvast, Totalip
- **20 mg 30 cpr riv:** Torvast, Totalip
- **40 mg 30 cpr riv:** Torvast, Totalip
- **80 mg 30 cpr riv:** Torvast, Totalip

**Principio attivo: BEZAFIBRATO**

**Dose/specialità:**

• **400 mg 30 cpr ril mod:** Bezafibrato Eg, Bezalip Reard

### **Principio attivo: FENOFIBRATO**

#### **Dose/specialità:**

- **100 mg 30 cps:** Tilene
- 100 mg 50 cps:** Lipofene
- **145 mg 30 cpr riv:** Fenolib, Fulcrosupra, Liperial
- **200 mg 20 cps:** Fenofibrato Teva, Fenofibrato Winthrop, Fulcro, Lipsin

### **Principio attivo: FLUVASTATINA**

#### **Dose/specialità:**

- **40 mg 14 cps:** Lescol, Lipaxan, Primesin
- **80 mg 28 cpr ril mod:** Fluvastatina Actavis, Fluvastatina Doc, Fluvastatina Eg, Fluvastatina Mylan Generics, Fluvastatina Sandoz, Fluvastatina Teva, Fluvastatina Winthrop, Lescol, Lipaxan, Primesin

### **Principio attivo: GEMFIBROZIL**

#### **Dose/specialità:**

- **600 mg 30 cpr riv:** Gemfibrozil Doc, Gemfibrozil Eg, Genlip, Lopid
- **900 mg 20 cpr:** Gemfibrozil Doc, Gemfibrozil Eg, Gemfibrozil Ratiopharm, Gemfibrozil Sandoz, Genlip Tc
- **900 mg 20 cpr riv:** Gemfibrozil Teva, Lopid

### **Principio attivo: LOVASTATINA**

#### **Dose/specialità:**

- 20 mg 30 cpr:** Lovinacor, Rextat, Tavacor
- 40 mg 30 cpr:** Lovinacor, Rextat, Tavacor

### **Principio attivo: OMEGA POLIENOICI**

#### **Dose/specialità:**

- **1 g 20 cps:** Esapent, Eskim, Seacor

### **Principio attivo: PRAVASTATINA**

#### **Dose/specialità:**

- **20 mg 10 cpr:** Aplactin, Langiprav, Prasterol, Pravaselect, Pravastatina Accord, Pravastatina Actavis, Pravastatina Alter, Pravastatina Angenerico, Pravastatina Arrow, Pravastatina Doc, Pravastatina Dr. Reddy's, Pravastatina Fg, Pravastatina Fidia, Pravastatina Germed Pliva, Pravastatina Pensa, Pravastatina Ranbaxy, Pravastatina Ratiopharm, Pravastatina Sandoz, Pravastatina Teva, Pravastatina Winthrop, Rastanit, Sanaprav, Selectin, Setac, Vasticor
- **20 mg 10 cpr riv:** Pravastatina Eg, Pravastatina Mylan Generics
- **40 mg 14 cpr:** Aplactin, Langiprav, Prasterol, Prava-

select, Pravastatina Accord, Pravastatina Actavis, Pravastatina Alter, Pravastatina Angenerico, Pravastatina Doc, Pravastatina Dr. Reddy's, Pravastatina Fg, Pravastatina Fidia, Pravastatina Germed Pliva, Pravastatina Ipso Pharma, Pravastatina Pensa, Pravastatina Ranbaxy, Pravastatina Ratiopharm, Pravastatina Sandoz, Pravastatina Teva, Pravastatina Winthrop, Sanaprav, Selectin, Setac, Vasticor

- **40 mg 14 cpr riv:** Pravastatina Eg, Pravastatina Mylan Generics

### **Principio attivo: ROSUVASTATINA**

#### **Dose/specialità:**

- **5 mg 28 cpr riv:** Crestor, Provisacor, Simestat
- **10 mg 28 cpr riv:** Crestor, Provisacor, Simestat
- **20 mg 28 cpr riv:** Crestor, Provisacor, Simestat
- **40 mg 28 cpr riv:** Crestor, Provisacor, Simestat

### **Principio attivo: SIMVASTATINA**

#### **Dose/specialità:**

- 10 mg 20 cpr riv:** Liponorm, Simvastatina Awp, Simvastatina Doc, Simvastatina Hexal, Simvastatina Mylan Generics, Simvastatina Ratiopharm, Simvastatina Sandoz, Simvastatina Teva, Sinvacor, Sivastin, Zocor
- **20 mg 10 cpr riv:** Liponorm, Medipo, Simvastatina Aurobindo, Simvastatina Awp, Simvastatina Bluefish, Simvastatina Doc, Simvastatina Eg, Simvastatina Mylan Generics, Simvastatina Pensa, Simvastatina Ranbaxy, Simvastatina Teva, Sinvacor, Sivastin, Zocor
- 20 mg 28 cpr riv:** Alpheus, Clinart, Krustat, Lipenil, Liponorm, Medipo, Omistat, Quibus, Setorilin, Simbatrix, Simvastatina Abc, Simvastatina Actavis, Simvastatina Almus, Simvastatina Alter, Simvastatina Angenerico, Simvastatina Arrow, Simvastatina Aurobindo, Simvastatina Awp, Simvastatina Bluefish, Simvastatina Doc, Simvastatina Eg, Simvastatina Fg, Simvastatina Fidia, Simvastatina Germed Pliva, Simvastatina Hexal, Simvastatina Monteresearch, Simvastatina Mylan Generics, Simvastatina Pensa, Simvastatina Ranbaxy, Simvastatina Ratiopharm, Simvastatina Sandoz, Simvastatina Sigma-tau, Simvastatina Teva, Simvastatina Winthrop, Sincol, Sinvacor, Sinvat, Sivastin, Turstat, Vastin, Xipocol, Zocor
- **40 mg 10 cpr riv:** Liponorm, Medipo, Simvastatina Aurobindo, Simvastatina Awp, Simvastatina Bluefish, Simvastatina Doc, Simvastatina Mylan Generics, Simvastatina Pensa, Simvastatina Ranbaxy, Simvastatina Teva, Sinvacor, Sivastin, Zocor
- 40 mg 28 cpr riv:** Alpheus, Clinart, Krustat, Lipenil, Liponorm, Medipo, Omistat, Quibus, Setorilin, Simbatrix, Simvastatina Actavis, Simvastatina Alter, Simvastatina

Angenerico, Simvastatina Aurobindo, Simvastatina Awp, Simvastatina Bluefish, Simvastatina Doc, Simvastatina Eg, Simvastatina Fg, Simvastatina Fidia, Simvastatina Germed Pliva, Simvastatina Hexal, Simvastatina Monteresearch, Simvastatina Mylan Generics, Simvastatina Pensa, Simvastatina Ranbaxy, Simvastatina Ratiopharm, Simvastatina Sandoz, Simvastatina Teva, Simvastatina Winthrop, Sincol, Sinvacor, Sinvat, Sivastin, Turstat, Vastin, Xipocol, Zocor

**Principio attivo: SIMVASTATINA/EZETIMIBE**

**Dose/specialità:**

- **10 + 10 mg 30 cpr:** Inegy, Goltor, Vytorin
- **20 + 10 mg 30 cpr:** Inegy, Goltor, Vytorin, Zeklen
- **40 + 10 mg 30 cpr:** Inegy, Goltor, Vytorin

- Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta:
  - in soggetti a rischio elevato di un primo evento cardiovascolare maggiore [rischio a 10 anni >20% in base alle Carte di Rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità] (prevenzione primaria)
  - in soggetti con coronaropatia documentata o pregresso ictus o arteriopatia obliterante periferica o pregresso infarto o diabete (prevenzione secondaria)

**Principio attivi:**

**ATORVASTATINA  
FLUVASTATINA  
LOVASTATINA  
PRAVASTATINA  
ROSUVASTATINA  
SIMVASTATINA  
SIMVASTATINA/EZETIMIBE**

Per le confezioni (dose/specialità) in commercio, vedi prima indicazione della Nota.

- In soggetti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)

**Principio attivo: OMEGA POLIENOICI**

**Dose/specialità:** vedi prima indicazione della Nota.

- Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta:
  - indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)
  - in pazienti con insufficienza renale cronica

**Principio attivo: ATORVASTATINA**

**ATORVASTATINA  
BEZAFIBRATO  
FENOFIBRATO  
FLUVASTATINA  
GEMFIBROZIL  
LOVASTATINA  
OMEGA POLIENOICI  
PRAVASTATINA  
ROSUVASTATINA  
SIMVASTATINA  
SIMVASTATINA/EZETIMIBE**

Per le confezioni (dose/specialità) in commercio, vedi prima indicazione della Nota.

**Background**

Le malattie cardiovascolari riconoscono un'eziologia tipicamente multifattoriale; sono infatti numerosi i fattori che aumentano il rischio di essere colpiti dalle manifestazioni cliniche di queste patologie (**box 1**). L'entità del rischio individuale di incorrere in un evento cardiovascolare dipende dalla combinazione dei livelli dei vari fattori di rischio di una persona; tra i fattori più importanti vi è l'età, e pertanto il rischio aumenta comunque con l'avanzare dell'età stessa. La promozione di un appropriato stile di vita (essenzialmente una corretta alimentazione, un'adeguata attività fisica e la sospensione del fumo di sigaretta se presente) rappresenta, in questo contesto, il primo provvedimento da attuare nel controllo del rischio cardiovascolare.

**box 1**

**Principali fattori di rischio cardiovascolare**

Età elevata, sesso maschile, fumo di sigaretta, diabete mellito, valori elevati della colesterolemia totale e LDL, bassi valori della colesterolemia HDL, valori elevati della pressione arteriosa, familiarità per malattie cardiovascolari, obesità addominale, scarsa attività fisica.

È dimostrato da numerosi trial clinici che il controllo farmacologico di alcuni fattori di rischio (essenzialmente dei valori pressori e della colesterolemia LDL) riduce in modo significativo il rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda la colesterolemia LDL, l'obiettivo della terapia (secondo le più recenti linee guida internazionali) è di ricondurne permanentemente i livelli plasmatici entro i valori limite considerati accettabili (definiti abitualmente "target terapeutico", o TT), che dipendono a loro volta dal livello di rischio del singolo paziente. Alcune evidenze cliniche suggeriscono che un trattamento "non a target" non permette al paziente di beneficiare appieno del vantaggio di riduzione degli eventi cardiovascolari associato alla terapia ipolipemizzante.

Per i soggetti ad alto rischio il TT per il colesterolo LDL è < 100 mg/dL; i soggetti a rischio particolarmente elevato le evidenze più recenti suggeriscono, almeno come opzione terapeutica, un TT ulteriormente ridotto, e pari ad una colesterolemia LDL < 70-80 mg/dL. La decisione di attivare un trattamento farmacologico ipolipemizzante va presa, in genere, quando tre mesi di un'adeguata dieta ipolipidica (o ipoglicidica nei pazienti con prevalente ipertrigliceridemia) non abbiano permesso di raggiungere il TT appropriato, e dopo aver escluso di trovarsi in presenza di dislipidemie secondarie ad altre patologie (tabella I) o iatrogene (tabella II). La gestione clinica di queste forme secondarie o iatrogene deve infatti innanzitutto eliminare, se possibile, la causa della dislipidemia.

Nei pazienti in prevenzione primaria (con l'esclusione dei pazienti diabetici, considerati equivalenti ai pazienti in prevenzione secondaria in termini di rischio cardiovascolare, e dei pazienti portatori di dislipidemie familiari, cui questi strumenti non si possono applicare) la decisione di adottare un trattamento farmacologico dovrà basarsi sulla valutazione preliminare del Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA) utilizzando le carte di rischio italiane o l'algoritmo di rischio del Progetto Cuore dell'Istituto Superiore di Sanità ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). Dovranno essere considerati ad alto rischio, e candidati quindi ad un trattamento ipolipemizzante con un TT per LDL-col  $\leq$  100 mg/dL dopo i necessari interventi di correzione dello stile di vita, i soggetti il cui rischio di eventi cardiovascolari maggiori, stimato mediante le ricordate carte del rischio o (meglio) mediante l'algoritmo presente sullo stesso sito, sia superiore al 20% nei 10 anni successivi.

Va ricordato che la terapia, una volta istituita, deve essere permanente, e che è specifico compito del medico

curante fare sì che l'adesione del paziente alla terapia indicata sia accettabile ( $\geq$  80% della dose prescritta). Le correzioni delle abitudini alimentari, l'aumento dell'attività fisica, e la sospensione del fumo devono essere permanenti, e mantenuti anche dopo l'inizio della terapia farmacologica.

## Patologie per le quali è previsto l'impiego di farmaci ipolipemizzanti in regime di rimborso

### 1. Dislipidemie familiari

Le dislipidemie familiari sono malattie su base genetica (a carattere autosomico recessivo, dominante o codominante, a seconda della malattia) caratterizzate da elevati livelli di alcune frazioni lipidiche plasmatiche e, spesso, da una grave e precoce insorgenza di malattie cardiovascolari. Le dislipidemie erano classicamente distinte secondo la classificazione di Frederickson, basata sull'individuazione delle frazioni lipoproteiche aumentate; questa classificazione è oggi in parte superata da una classificazione genotipica, basata sull'identificazione delle alterazioni geniche responsabili.

Ad oggi non sono tuttavia definiti criteri internazionali consolidati per la diagnosi molecolare di tutte le principali dislipidemie familiari, e l'applicabilità clinica pratica di tali criteri è comunque limitata; il loro riconoscimento va quindi effettuato impiegando algoritmi diagnostici che si basano sulla combinazione di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. È essenziale, per la diagnosi di dislipidemia familiare, escludere preliminarmente tutte le forme di iperlipidemia secondaria o da farmaci, le principali delle quali sono elencate nelle **tabelle 1 e 2**. Tra le dislipidemie familiari di maggiore frequenza, e che più frequentemente si associano ad un rischio aumentato di cardiopatia ischemica prematura, vanno ricordate l'ipercolesterolemia familiare monogenica (FH), l'iperlipidemia familiare combinata (FCH) e la disbetalipoproteinemia. In tutti questi pazienti obiettivo primario della terapia è di portare la colesterolemia LDL a valori < 100 mg/dL (ed ottimalmente < 70-80 mg/dL), o di avvicinarsi il più possibile a tali valori nel caso il target non sia in pratica raggiungibile, riducendo la colesterolemia almeno del 50% (LG NICE). È probabile che la correzione dell'ipertrigliceridemia, se presente, contribuisca ulteriormente alla riduzione del rischio cardiovascolare in questi pazienti.

Si ricorda che i centri specialistici per la diagnosi e la terapia delle iperlipidemie, già identificati per le certificazioni di tali patologie, possono fungere da supporto per la decisione diagnostica e per la soluzione di eventuali quesiti terapeutici.

*Ipercolesterolemia familiare monogenica, o FH*

Malattia genetica (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:500) frequentemente dovuta a mutazioni del gene che codifica il recettore delle LDL. Benché una diagnosi certa sia ottenibile solamente mediante metodiche di analisi molecolare, questa dislipidemia,

nella pratica clinica, può essere diagnosticata con ragionevole certezza mediante un complesso di criteri biochimici, clinici ed anamnestici. I cardini di questi criteri, sostanzialmente condivisi da tutti gli algoritmi diagnostici proposti, includono:

- colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL

Tabella 1

**Elenco delle principali cause di dislipidemia secondaria (in grigio le forme più frequenti e di maggiore rilevanza pratica)**

Condizione/Malattia	Fenotipo	Alterazioni lipidiche
Porfria acuta	IIa	↑ LDL-C, ↑ HDL-C
Ipotiroidismo	IIa, IIb	↑ LDL-C
Diabete/ridotta tolleranza glicidica	IV	↑ VLDL-TG
Sindrome dell'ovaio policistico	IV	↑ VLDL-TG, ↓ HDL-C
Steatoepatite non alcolica	IIb, IV	↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C, ↓ HDL-C
Acromegalia	IIb	↑ LDL-TG, ↑ LDL-C, ↓ HDL-C
Sindrome di Cushing	IIb, IV	↑ LDL-C, ↑ VLDL-TG
Artrite reumatoide	IV, IIb	↑ VLDL-TG, ↓ HDL-C
Lupus eritematoso sistemico	IIb, IV	↑ chilomicroni, ↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C, ↓ HDL-C
Colestasi	IIa, IIb	↑ LDL-C, ↑ VLDL-TG, ↑ HDL-C
Sindrome nefrosica	IIa, IIb	↑ LDL-C, ↑ VLDL-TG, ↑ ApoB
Emodialisi cronica	IV	↑ VLDL-TG, ↓ HDL-C
Anoressia nervosa iniziale	IIa	↑ LDL-C
Bulimia nervosa	IIa	↑ LDL-C
Disgammaglobulinemia	IIa, IIb	↑ VLDL-TG, ↑ LDL-C
Mieloma multiplo	IIb	↑↑ LDL, ↑↑ VLDL-TG

Tabella 2

**Elenco dei principali farmaci che causano dislipidemie iatrogene**

Farmaci	Fenotipo lipidiche	Alterazioni
Acido cheno-desossicolico, antineoplastici (anastrozolo, aminoglutetimide, ciproterone), fenobarbital, ketanserina, oxandrolone, oxcarbazepina, roxatidina	IIa	↑ LDL-C
Carbamazepina, corticosteroidi, diuretici tiazidici e piretanide, estroprogestinici combinati, immunosoppressori (ciclosporina, sirolimus), nelfinavir, ritonavir, teofillina, testosterone	IIb	↑ LDL ↑ VLDL-TG
Acido valproico, antidepressivi (amitriamailina, SSRI), antifungini (Itraconazolo, Ketoconazolo), antipsicotici atipici (clozapina, olanzapina), asparaginasi, beta-bloccanti, didanosina, interferoni, litio, ormoni/antiormoni (letrozolo, nandrolone, somatotropina, tamoxifene), paclitaxel, retinoidi	IV	↑ VLDL-TG
Aldesleucina, anti-TNF, diazepam, exemestano, medrossiprogesterone, metildopa, oxandrolone	Ipo-alfa	↓ HDL-C

*più*

- trasmissione verticale della malattia, documentata dalla presenza di analoga alterazione biochimica nei familiari del probando.

In assenza di informazioni sul profilo lipidico dei familiari il sospetto è molto forte se insieme alla colesterolemia LDL superiore a 190 mg/dL si osservano:

- presenza di xantomatosi tendinea nel probando

*oppure*

- un'anamnesi positiva per cardiopatia ischemica precoce (prima dei 55 anni negli uomini, prima dei 60 nelle donne) nel probando o nei familiari di I e II grado (nonni, genitori, fratelli) o la presenza di grave ipercolesterolemia in figli in età prepubere.

Dati recenti suggeriscono che un appropriato trattamento dei pazienti con ipercolesterolemia familiare conduce ad un sostanziale abbattimento del loro eccesso di rischio cardiovascolare.

*Iperlipidemia combinata familiare, o FCH*

Questa malattia (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1-2:100) è caratterizzata da una importante variabilità fenotipica ed è collegata a numerose variazioni genetiche, con meccanismi fisiopatologici apparentemente legati ad un'iperproduzione di apo B-100, e quindi delle VLDL. I criteri diagnostici sui quali è presente un consenso sono:

- colesterolemia LDL superiore a 160 mg/dl e/o trigliceridemia superiore a 200 mg/dl

*più*

- documentazione nei membri della stessa famiglia (I e II grado) di più casi di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia (fenotipi multipli), spesso con variabilità fenotipica nel tempo (passaggio da ipercolesterolemia ad ipertrigliceridemia, o a forme miste).

In assenza di documentazione sui familiari, la dislipidemia familiare è fortemente sospetta in presenza anamnestica o clinica o strumentale di arteriosclerosi precoce. È indispensabile per la validità della diagnosi di iperlipidemia combinata familiare escludere le famiglie in cui siano presenti unicamente ipercolesterolemia o ipertrigliceridemia.

*Disbetalipoproteinemia familiare*

Patologia molto rara (con prevalenza nel nostro Paese intorno ad 1:10.000) che si manifesta in soggetti omozigoti per l'isoforma E2 dell'apolipoproteina E. La patologia si manifesta in realtà solamente in una piccola percentuale dei pazienti E2/E2, per motivi non ancora ben noti. I criteri diagnostici includono:

- valori sia di colesterolemia che di trigliceridemia intorno ai 400-500 mg/dl

*più*

- presenza di larga banda beta, da fusione delle bande VLDL ed LDL, alla elettroforesi delle lipoproteine. La presenza di uno di questi fattori aumenta la validità della diagnosi:
- xantomi tuberosi,
- xantomi striati palmari (strie giallastre nelle pieghe interdigitali o sulla superficie palmare delle mani, da considerare molto specifici).

## **2. Ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta**

La Nota 13 non fissa un valore soglia definito della colesterolemia, per l'attivazione del trattamento ipocolesterolemizzante in un soggetto in prevenzione primaria ma un valore decisionale basato sul livello del RCGA. Per convenzione internazionale e considerato a rischio elevato un paziente con RCGA >20% a 10 anni. In questi soggetti, come si ricordava, la colesterolemia LDL va ricondotta ad un valore < 100 mg/dL, o < 70-80 se il rischio cardiovascolare è particolarmente elevato. È opportuno ricordare nuovamente che la stima del rischio non va effettuata nei pazienti portatori di dislipidemie su base familiare: le carte (o gli algoritmi) del rischio sottostimano infatti il rischio cardiovascolare associato a queste patologie. Le carte o l'algoritmo del Progetto Cuore non consentono la valutazione del rischio cardiovascolare per i soggetti con età superiore a 70 anni: in questi pazienti la valutazione del rischio viene quindi lasciata al medico curante, che terrà conto anche delle comorbidità eventualmente presenti.

Va comunque ricordato che il trattamento di pazienti in prevenzione primaria di età ≥ 80 anni non è supportato dai risultati di trial controllati di intervento; tale terapia può tuttavia essere continuata, oltre tale limite di età, se istituita prima degli 80 anni.

Nei pazienti ad alto rischio perché in prevenzione secondaria (con pregresso infarto o coronaropatia documentata, o pregresso ictus cerebrale ischemico, o arteriopatia obliterante periferica o diabete) il TT per la colesterolemia LDL e < 100 mg/dL, o < 70-80 se il rischio cardiovascolare è particolarmente elevato (ad es. in soggetti con storia di malattia coronarica combinata con la malattia diabetica, o con la sindrome metabolica, o con altri fattori di rischio gravemente alterati e non adeguatamente controllabili).

La scelta del trattamento farmacologico da adottare, sia nei pazienti in prevenzione primaria che secondaria, deve tenere nella necessaria considerazione la "distan-

za" tra il valore della colesterolemia LDL post-dieta (e cioè il valore di inizio del trattamento) e l'obiettivo terapeutico da raggiungere. Un simile approccio permette, tra l'altro, di razionalizzare l'uso dei farmaci a maggiore efficacia e/o costo, impiegandoli selettivamente nei soggetti con distanza dal TT, calcolata secondo la formula [(LDL basale - Target Terapeutico)/ LDL basale], maggiore del 35-40%.

### **3. Pazienti con pregresso infarto del miocardio (prevenzione secondaria)**

Il trattamento con esteri degli acidi grassi omega 3 a lunga catena alla dose di 1 g/die, secondo un trial clinico di intervento condotto in Italia, riduce del 50% circa il rischio di morte improvvisa negli anni successivi. Il trattamento, alle dosi utilizzate, non ha influenzato la trigliceridemia, ed il vantaggio non correlava alla presenza di una ipertrigliceridemia significativa; la sua indicazione, pertanto, non è subordinata alla presenza di valori elevati della trigliceride mia stessa nel paziente con storia di infarto.

### **4. Iperlipidemie non corrette dalla sola dieta**

*Iperlipidemie indotte da farmaci (immunosoppressori, antiretrovirali e inibitori della aromatasi)*

Un incremento del colesterolo totale e delle frazioni a basso peso molecolare (LDL e VLDL), dei TG e dell'apolipoproteina B sono stati riscontrati nel 60-80% dei pazienti sottoposti a trapianto di cuore e che ricevono una terapia immunosoppressiva standard comprensiva di steroidi, ciclosporina e azatioprina; nel 45% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato e in una percentuale di pazienti sottoposti a trapianto di rene che a seconda delle varie casistiche considerate arriva fino al 60%. Numerosi studi effettuati su campioni di popolazione di adeguata numerosità hanno consentito di dimostrare la correlazione tra iperlipidemia e lo sviluppo di aterosclerosi e conseguentemente di malattia cardiovascolare. L'iperlipidemia indotta dai farmaci immunosoppressivi, inoltre, accelera lo sviluppo della cosiddetta GCV (*graft coronary vasculopathy*), una forma di aterosclerosi coronarica accelerata che rappresenta la più comune causa di morte tardiva post-trapianto di cuore e che si riscontra in questi pazienti con un'incidenza annua pari al 10%. Alla luce di questi dati, nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti sottoposti a trapianto di organo solido si è reso indispensabile laddove l'utilizzo di un regime dietetico controllato a basso contenuto di colesterolo e la riduzione di eventuali ulteriori fattori di

rischio cardiovascolare modificabili, non siano stati sufficienti per mantenere i valori di colesterolemia entro i limiti consigliati dalla Carta del rischio cardiovascolare dell'Istituto Superiore di Sanità e laddove non sia proponibile l'utilizzo di uno schema alternativo di terapia antigrassetto. Nei pazienti con infezione da HIV, a seguito dell'introduzione della HAART (terapia antiretrovirale di combinazione ad alta efficacia), si è osservata la frequente insorgenza di dislipidemia indotta dai farmaci antiretrovirali stessi; nel tempo, questa dislipidemia può contribuire ad un aumento dell'incidenza di eventi cardiovascolari, sviluppati anche in giovane età.

Da studi di coorte prospettici emerge un rischio relativo di eventi ischemici vascolari pari a circa 1,25 per anno, con incremento progressivo e proporzionale alla durata di esposizione alla terapia antiretrovirale. La prevalenza di dislipidemia nei pazienti HIV+ è variabile in rapporto al tipo di terapia antiretrovirale; essa è in genere intorno al 25% per la colesterolemia ed oltre il 30% per l'ipertrigliceridemia. Alla luce di questi dati, si è reso necessario nella pratica clinica l'utilizzo di farmaci ipolipemizzanti nei pazienti con infezione da HIV in trattamento antiretrovirale, laddove la riduzione dei fattori di rischio cardiovascolare "modificabili" non si riveli sufficiente a mantenere i valori di colesterolemia e trigliceridemia entro i valori target appropriati per il livello di rischio del paziente, e laddove, per motivi clinici e/o virologici, non sia sostituibile la terapia antiretrovirale in atto.

*Iperlipidemie in pazienti con insufficienza renale cronica*

Il danno aterosclerotico nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC), a parità di livello dei fattori di rischio, è superiore a quello che si osserva nella popolazione generale; le malattie cardiovascolari sono infatti la principale causa di morte dei pazienti con IRC. Per tale motivo è necessario, in questi pazienti, un controllo particolarmente accurato dei fattori di rischio delle malattie cardiovascolari, tra cui la dislipidemia.

Le statine sembrano efficaci nella prevenzione di eventi vascolari in pazienti vasculopatici con IRC e sono in grado di ridurre la proteinuria e di rallentare la progressione della malattia renale. Per pazienti adulti con IRC in stadio 3-4 (GFR < 60ml/min, ma non ancora in trattamento sostitutivo della funzione renale), così come per coloro che pur con una GFR > 60 ml/min presentino segni di malattia renale in atto (proteinuria dosabile), va considerato un trattamento farmacologico ipocolesterolemizzante, nel caso di insuccesso della correzione dello stile di vita, con l'obiettivo di raggiungere un TT per LDL-col almeno < 100 mg/dL; secondo alcuni auto-

revoli enti internazionali, il TT può essere fissato a < 70-80 mg/dL (specie in presenza di condizioni che aumentano ulteriormente il rischio, come una storia clinica di eventi cardiovascolari accertati o diabete mellito).

Se i livelli della trigliceridemia sono  $\geq 500$  mg/dL, va considerato un trattamento con fibrati, tenendo conto dell'esigenza di adeguare il dosaggio di questi farmaci, escreti per via renale, alla funzione renale residua. Nei pazienti con IRC in stadio 5 (GFR < 15 ml/min o in trattamento sostitutivo della funzione renale) le evidenze attuali, desunte dai pochi studi di intervento pubblicati, non sono favorevoli al trattamento della dislipidemia. Il recentissimo risultato dello studio AURORA, che valutava l'effetto di rosuvastatina in una popolazione di pazienti con IRC allo stadio finale, ha dimostrato che, a fronte di una riduzione del LDL-CHO, il trattamento con statina non era associato ad una riduzione dell'end-point combinato di IMA, stroke e morte cardiovascolare.

### Particolari avvertenze

L'uso dei farmaci ipolipemizzanti, come già ricordato, deve essere continuativo e non occasionale. Lo stesso, comunque, deve essere inserito in un contesto più generale di controllo degli stili di vita (alimentazione, fumo, attività fisica, ecc.).

La strategia terapeutica (incluso l'impiego delle statine) va definita, in prevenzione primaria, in base alla valutazione del rischio cardiovascolare globale e non di ogni singolo fattore di rischio, facendo riferimento alle Carte di rischio cardiovascolare e dell'algoritmo elaborati dall'Istituto Superiore di Sanità all'interno del Progetto Cuore ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)).

### Bibliografia

- Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA* 2003; 290: 531-3.
- Arner P. Is familial combined hyperlipidaemia a genetic disorder of adipose tissue? *Curr Opin Lipidol* 1997; 8: 89-94.
- Austin MA et al. Inheritance of low density lipoprotein subclass patterns in familial combined hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 520-30.
- Austin MA et al. Bimodality of plasma apolipoprotein B levels in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1992; 92: 67-77.
- Babirak SP et al. Familial combined hyperlipidemia and abnormal lipoprotein lipase. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1176-83.
- Brunzell JD et al. Plasma lipoproteins in familial combined hyperlipidemia and monogenic familial hypertriglyceridemia. *J Lipid Res* 1983; 24: 147-55.
- Cullen P et al. Complex segregation analysis provides evidence for a major gene acting on serum triglyceride levels in 55 British families with familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1233-49.
- Downs JR 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.
- 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) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 2001; 285: 2486-97.
- GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
- Goldstein JL et al. Hyperlipidemia in coronary heart disease. II. Genetic analysis of lipid levels in 176 families and delineation of a new inherited disorder, combined hyperlipidemia. *J Clin Invest* 1973; 52: 1544-68.
- Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomised placebocontrolled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Il Progetto CUORE - Studi longitudinali. *Ital Heart J* 2004; 5: 945-1015.
- Kissebah AH et al. Low density lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidemia: mechanism of the multiple lipoprotein phenotypic expression. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 614-24.
- Palmieri L et al. Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto CUORE. *Europ J Cardio Prev* 2006; 13: 562-70.
- Palmieri L et al. per il Gruppo di ricerca del Progetto CUORE. La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del Progetto CUORE. *Ann Ist Sup Sanita* 2004; 40.
- Ferrario M et al. for the CUORE Project Research Group. Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation. *Int J Epidemiol* 2005; 19: 1-9.
- Malmberg K et al. for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
- National Institutes of Health. 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). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; VII-1.

Institutes of Health. 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). Final Report. NIH Publication No. 02-5215 September 2002; II-50.

- Pajukanta P et al. Genomewide scan for familial combined hyperlipidemia genes in Finnish families, suggesting multiple susceptibility loci influencing triglyceride, cholesterol, and apolipoprotein B levels. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1453-63.
- Porkka KV et al. Phenotype expression in familial combined hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1997; 133: 245-53.
- Prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari. *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* 2004; 11: 19-23.
- Rubins HB et al. for the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
- Giampaoli S et al. Favorable cardiovascular risk profile (Low Risk) and 10-year stroke incidence in women and men: findings on 12 Italian population samples. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 893-902.
- Sacks FM 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.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- Sever PS et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
- Shepherd J 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.
- Suviolahti E et al. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med* 2006; 38: 337-51.
- Venkatesan S et al. Stable isotopes show a direct relation between VLDL apoB overproduction and serum triglyceride levels and indicate a metabolically and biochemically coherent basis for familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1110-8.