

## LA TERAPIA COMBINATA È PIÙ EFFICACE DELLA TERAPIA INTENSIVA CON STATINE?

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Le statine sono i farmaci di prima linea nella terapia dell'ipercolesterolemia nei pazienti con rischio cardiovascolare (CV) aumentato. Sono però gravate da effetti collaterali in una considerevole percentuale di casi (mialgia in circa il 10%, raramente epatotossicità). Nei pazienti con mialgia o con aumento significativo di transaminasi e CK (> 3 e > 5 volte, rispettivamente, il limite superiore di normalità rilevato in due occasioni) le statine devono essere sospese per qualche settimana ed eventualmente riprese a dosaggio ridotto e/o intermittente, utilizzando possibilmente quelle a più bassa lipofilia (pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina). Per raggiungere gli obiettivi terapeutici specifici in funzione del grado di rischio CV, le statine possono essere associate ad agenti intestinali (ezetimibe, resine sequestranti gli acidi biliari) o integratori alimentari (terapia combinata) (1,2).

In questa **revisione sistematica** (3) sono stati inclusi tutti gli studi (36 RCT) che hanno **paragonato l'effetto di una monoterapia con statina ad alta/media intensità** (cioè con una statina impiegata a dosaggio medio-alto) **rispetto a una terapia combinata** (cioè, statina impiegata a dose più bassa con l'aggiunta di un altro farmaco) **in pazienti ad alto rischio CV** (malattia aterosclerotica manifesta, diabete mellito – DM –, iperlipemici con livelli di colesterolo-LDL, C-LDL, > 190 mg/dL o con un rischio a 10 anni di eventi CV  $\geq 7.5\%$ ). I diversi regimi terapeutici sono stati valutati in termini di efficacia (riduzione di C-LDL e/o dell'incidenza degli eventi CV), effetti collaterali e aderenza al trattamento.

L'efficacia della terapia con statine è stata classificata in modo lievemente difforme rispetto a quanto riportato nelle recenti linee guida ACC/AHA (4):

- bassa intensità: riduzione < 30% (come per linee guida ACC/AHA);
- moderata intensità: riduzione del 30-40% vs 30-49%;
- alta intensità: riduzione > 40% vs riduzione  $\geq 50\%$ .

In pazienti iperlipemici la terapia combinata con statine a bassa intensità più resine sequestranti gli acidi biliari ha ridotto i livelli di C-LDL dello 0-14% rispetto alla monoterapia con statine a media intensità. Nei pazienti con malattia aterosclerotica manifesta e DM, la terapia combinata con statine a media intensità più ezetimibe ha ridotto i livelli di C-LDL del 5-15% e 3-21%, rispettivamente, rispetto alla monoterapia con statine ad alta intensità. Non è stato invece dimostrato con sicurezza che la terapia combinata statine/fibrati o niacina o acidi grassi poli-insaturi omega-3 sia più efficace nel ridurre i livelli di C-LDL e nel prevenire gli eventi CV a lungo termine, soprattutto per la breve durata degli studi (la maggior parte < 15 settimane), sia per l'aderenza al trattamento che per gli effetti collaterali dei diversi regimi terapeutici.

**In conclusione, nei pazienti ad alto rischio CV intolleranti o non responsivi alle statine si può usare la terapia combinata statine/resine sequestranti gli acidi biliari o ezetimibe**, pur considerando la mancanza di evidenza relativa alla riduzione degli eventi CV e alla sicurezza di impiego a lungo termine.

### Bibliografia

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al; European Society of Cardiology (ESC); European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* **2011**, *217*: 3-46.
2. [http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Modifica\\_Nota\\_N13.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Modifica_Nota_N13.pdf).
3. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, et al. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy. A systematic review. *Ann Intern Med* **2014**, *160*: 468-76.
4. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2013**, doi: [10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a).
5. Branchi A. Trattamento farmacologico delle dislipidemie. [Endowiki](http://www.endowiki.it).

