

## La doppia inibizione: vantaggi clinici

**ENZO MANZATO**

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Università di Padova

### Introduzione

La prevenzione cardiovascolare ha utilizzato nel passato diversi interventi ipolipidemizzanti. La prima dimostrazione dell'efficacia della riduzione del colesterolo plasmatico nel ridurre gli eventi cardiovascolari è stata ottenuta nel corso di uno studio di prevenzione primaria utilizzando la resina a scambio ionico, colestiramina, che, interrompendo il circolo entero-epatico degli acidi biliari produce un incremento della espressione dei recet-

tori epatici per le LDL. Grazie a questo meccanismo la colestiramina otteneva una riduzione del colesterolo delle LDL che era proporzionale alla quantità di farmaco assunta e che variava grosso modo da un 10 ad un 30% (Figura 1).

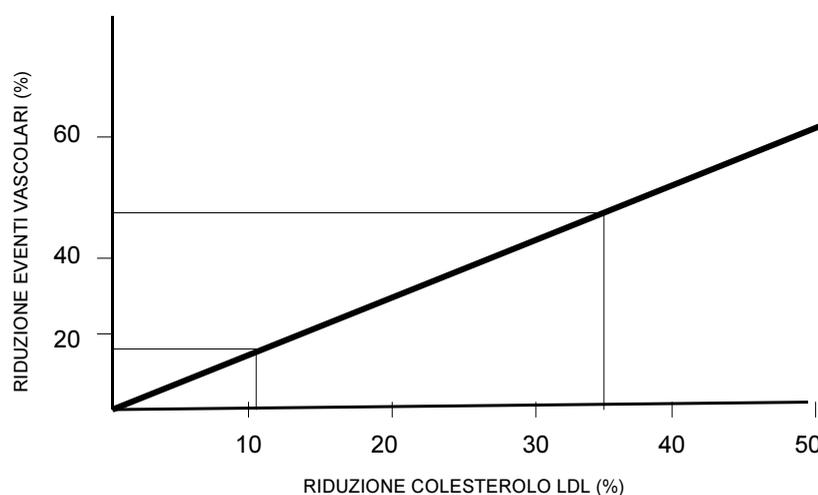
Altra dimostrazione dell'utilità della riduzione del colesterolo nella prevenzione cardiovascolare è stata ottenuta valutando gli effetti di un bypass intestinale in soggetti coronaropatici.

Anche in questo studio a fronte di una riduzione significativa del colesterolo era stata rilevata una minore incidenza di eventi cardiovascolari. In queste situazioni la prevenzione cardiovasco-

#### KEY POINTS

- l'inibizione della sintesi e dell'assorbimento del colesterolo sono due meccanismi fisiologicamente complementari;
- agire con due meccanismi di azione permette di ottenere il massimo risultato per ogni paziente;
- la doppia inibizione fa ottenere ad una percentuale maggiore di pazienti l'obiettivo terapeutico;
- ridurre il dosaggio di una statina significa limitarne gli eventuali effetti collaterali.

**Figura 1** Rapporto tra percentuale di riduzione del colesterolo LDL e riduzione degli eventi cardiovascolari nello studio Lipid Research Clinics - Coronary Primary Prevention Trial. Ad una riduzione del colesterolo delle LDL pari all'11% corrispondeva una riduzione degli eventi vascolari del 19%, mentre al 35% di riduzione delle LDL corrispondeva una riduzione degli eventi vascolari del 49%.



lare era chiaramente da imputare alla sola riduzione della colesterolemia.

In un periodo più recente, l'introduzione delle statine ha portato ad una riduzione del colesterolo sempre più consistente ed anche sempre più facile da ottenere rispetto agli interventi appena citati. Anche gli studi di prevenzione cardiovascolare fatti con le statine hanno dimostrato in modo uniforme che vi è una proporzionalità fra l'entità della riduzione del colesterolo e la percentuale di riduzione degli eventi cardiovascolari. Questa proporzionalità ha condotto alla ricerca di interventi di riduzione delle LDL sempre più efficaci.

### Aspetti fisiopatologici

Finora una maggiore riduzione delle LDL è stata ottenuta attraverso due meccanismi: l'aumento del dosaggio della statina oppure la ricerca di statine sempre più efficaci.

Fin dai primi studi di farmacologia clinica condotti con statine è apparso evidente che a fronte di un raddoppio del dosaggio del farmaco non si verificava un altrettanto proporzionale raddoppio dell'effetto ipocolesterolemizzante.

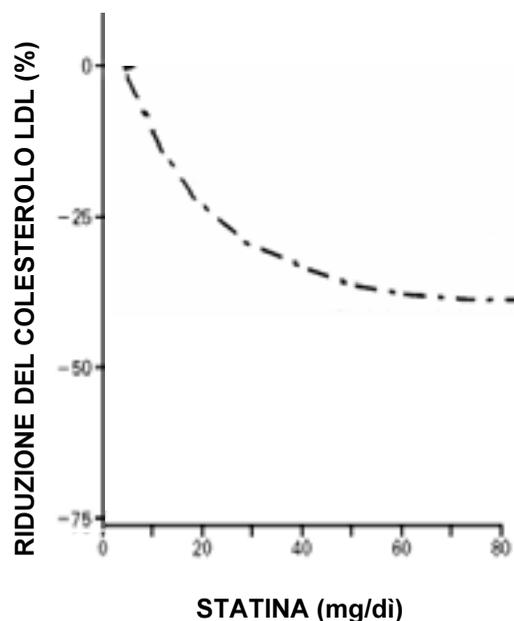
In effetti, al raddoppio del dosaggio della statina si osserva in genere un ulteriore effetto ipocolesterolemizzante pari a circa il 5-7% (Figura 2).

Questa limitazione dell'effetto ipocolesterolemizzante delle statine all'incremento del loro dosaggio può avere diverse spiegazioni fisiologiche.

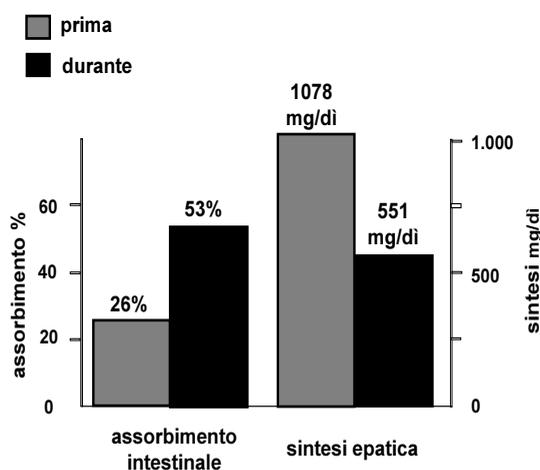
Tra queste, una possibile spiegazione, può essere trovata nel fatto che alla riduzione della sintesi del colesterolo prodotta dalle statine si associa, con un meccanismo che può essere considerato di feed-back, un incremento dell'assorbimento intestinale del colesterolo. In effetti, alcuni dati sperimentali sembrano confermare questa ipotesi (Figura 3).

Mediante l'utilizzo di ezetimibe si verifica una riduzione, in genere un dimezzamento, dell'assorbimento intestinale del colesterolo. A questa riduzione dell'assorbimento corrisponde una riduzione media del colesterolo delle LDL di circa il 20%. Anche in questo caso, però, si viene a verificare

**Figura 2** L'effetto di riduzione del colesterolo delle LDL prodotto da una statina va progressivamente riducendosi man mano che aumenta il dosaggio del farmaco. In media per le dosi di statine utilizzate in clinica ad un raddoppio del dosaggio corrisponde un ulteriore decremento del colesterolo delle LDL di circa il 5-7%.



**Figura 3** Durante terapia con statina si verifica una riduzione della sintesi epatica del colesterolo alla quale si accompagna però un incremento dell'assorbimento intestinale dello stesso.



**Tabella 1** Variazioni dell'assorbimento intestinale, della sintesi epatica di colesterolo e del colesterolo delle LDL prima e durante terapia con ezetimibe (10 mg al giorno).

	Prima	Durante
Assorbimento intestinale (%)	50%	23%
Sintesi epatica (mg/di)	931	1763
Colesterolo LDL ( $\Delta\%$ )	-	-20,4

un meccanismo tipo feed-back che porta all'aumento della sintesi del colesterolo nel fegato (Tabella 1). La modesta riduzione del colesterolo LDL ottenibile con la monoterapia con ezetimibe può dunque in parte essere spiegata da questo meccanismo contro-regolatore. Gli studi di farmacologia clinica sembrano portare alla conclusione che nell'organismo umano esistono dei fini meccanismi regolatori del patrimonio di colesterolo.

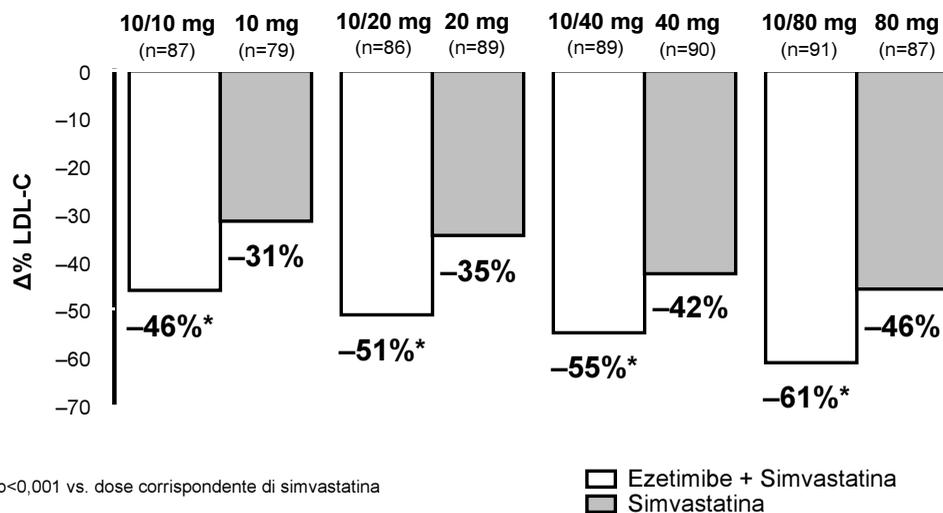
Peraltro, una fine regolazione dell'assorbimento intestinale di alcuni nutrienti viene messa in atto dal nostro organismo anche per altri tipi di molecole particolarmente importanti, può essere questo il caso del ferro o del calcio. È ben noto, infatti, che in condizioni di carenza di ferro viene incre-

mentato l'assorbimento intestinale dello stesso. D'altra parte, si conoscono anche malattie provocate proprio da un'alterazione della regolazione dell'assorbimento intestinale.

L'utilizzo combinato di simvastatina con ezetimibe permette di ottenere una contemporanea riduzione sia della sintesi epatica del colesterolo che dell'assorbimento intestinale dello stesso. In questo modo si vengono a limitare i meccanismi di feed-back sopra ricordati. Infatti, l'utilizzo di questa associazione di farmaci ha dimostrato di ottenere una riduzione delle LDL che è riconducibile alla somma (anche se taluni dati farebbero ritenere che vi sia un potenziamento vicendevole) degli effetti attesi dal dosaggio della statina e dalla riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo (Figura 4).

Nuovi dati circa il meccanismo attraverso il quale l'associazione di ezetimibe con simvastatina modifica il profilo lipidico sono stati di recente pubblicati. Nell'animale da esperimento è stato dimostrato che questa associazione riduce le concentrazioni di VLDL ed LDL attraverso una riduzione nella produzione delle VLDL ed un incremento del catabolismo delle LDL mediato da un'attivazione del recettore specifico per le LDL.

**Figura 4** Riduzione media percentuale del colesterolo delle LDL durante trattamento con sola simvastatina o con ezetimibe più simvastatina per pari dosaggi di statina, il dosaggio di ezetimibe resta in tutti i casi pari a 10 mg al giorno.



## La risposta individuale

Dal punto di vista clinico è importante sottolineare come esista una discreta variabilità individuale nella risposta all'azione delle statine. Altrettanto va detto dell'effetto di riduzione dell'assorbimento intestinale del colesterolo da parte di ezetimibe. Dati recenti ottenuti anche in pazienti con ipercolesterolemia familiare (da alterazioni del recettore per le LDL) hanno confermato la variabilità individuale della risposta alle statine e ad ezetimibe; risposte che però si correlano in modo inverso: cioè un paziente che presenta una modesta risposta alle statine presenta una buona risposta invece ad ezetimibe, e viceversa. Questa osservazione permette di concludere che la scelta di un trattamento combinato, statina più ezetimibe, in un paziente con ipercolesterolemia porta al migliore risultato clinico possibile, visto che se quel particolare paziente dovesse presentare una ridotta risposta alla statina avrà al tempo stesso una buona risposta ad ezetimibe e viceversa.

Una recente metà analisi ha rivalutato di studi clinici controllati randomizzati pubblicati tra il gennaio 1993 e il dicembre 2005 sugli effetti ipocolesterolemizzanti di ezetimibe nei pazienti adulti con ipercolesterolemia che non raggiungevano il loro obiettivo terapeutico per le LDL con la monoterapia con statine.

Considerando gli studi che avevano avuto una durata minima di trattamento almeno pari a sei settimane l'aggiunta di ezetimibe alla statina ha dimostrato di ottenere un ulteriore 24% di riduzione del colesterolo delle LDL. In tal modo la probabilità di ottenere l'obiettivo terapeutico per il colesterolo delle LDL in questi pazienti aumentava di 3,4 volte rispetto alla terapia con sola statina.

## Il raggiungimento degli obiettivi terapeutici

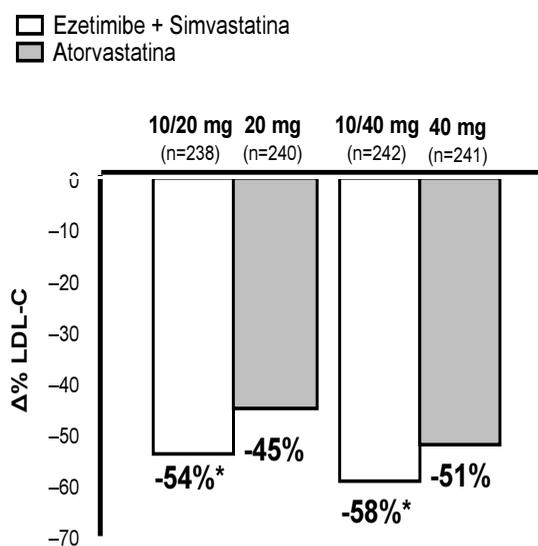
La maggiore attività ipocolesterolemizzante dell'associazione di ezetimibe con simvastatina, permette ad una maggiore percentuale di pazienti di ottenere i valori di colesterolemia LDL considerati ottimali in base alle attuali linee guida. Il

raggiungimento dell'obiettivo terapeutico assicura al paziente la migliore forma di prevenzione cardiovascolare o, in altri termini, il raggiungimento del più basso profilo di rischio. Anche su questo aspetto, diversi studi clinici hanno confermato che la terapia combinata permette di portare i pazienti al di sotto di 100, od anche di 70 mg/dl di colesterolo LDL con maggiore facilità. Questo dato è particolarmente importante per i pazienti ad alto rischio, per esempio per i soggetti in prevenzione secondaria, con diabete mellito o con sindromi coronariche acute a rischio particolarmente elevato.

La capacità di ezetimibe di migliorare il profilo lipidico, in particolare il colesterolo delle LDL, è stata valutata in circa 300 ambulatori medici di comunità negli Stati Uniti. Pazienti con ipercolesterolemia e livelli di LDL superiori a quelli previsti dalle linee guida americane già in trattamento con una statina sono stati randomizzati a ricevere ezetimibe oppure un placebo.

Nel gruppo di pazienti di razza bianca l'aggiunta di ezetimibe alla terapia statinica già in corso

**Figura 5** Riduzione media percentuale del colesterolo delle LDL in pazienti diabetici durante trattamento con atorvastatina o con ezetimibe più simvastatina per pari dosaggi di statina, il dosaggio di ezetimibe resta in tutti i casi pari a 10 mg al giorno.



\*p<0,001 vs. dose corrispondente di atorvastatina

ha prodotto una riduzione del colesterolo LDL di circa il 23%. In questo modo l'aggiunta di ezetimibe ha aumentato significativamente la percentuale di pazienti che raggiungevano il loro obiettivo per il colesterolo LDL passando dal 20% al 72%. Risultati analoghi sono stati riportati tra i pazienti diabetici (Figura 5).

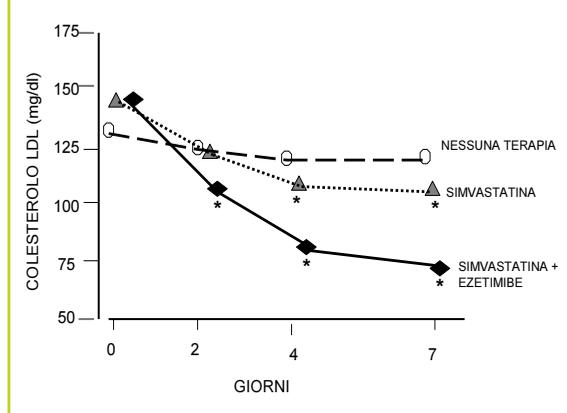
Due studi recenti INFORCE ed EASEGO hanno valutato l'efficacia del raddoppio della dose di statina verso il passaggio a ezetimibe/ simvastatina (10/40). Sono stati valutati pazienti con malattia coronarica e/o diabete nello studio EASEGO e pazienti ospedalizzati per un evento coronarico acuto già in terapia con statina da almeno 6 settimane nello studio INFORCE. In entrambi i casi il miglioramento del quadro lipidico è risultato superiore per il gruppo trattato con la associazione rispetto al gruppo in cui veniva raddoppiata la dose di statina. Anche il raggiungimento degli obiettivi terapeutici era nettamente migliore nei pazienti trattati con l'associazione.

Per quanto riguarda gli effetti avversi non si è riscontrata nessuna differenza tra i due tipi di intervento, come confermato anche dai dati ricavati dai database sulla sicurezza d'uso (vedi capitolo seguente).

Un recente lavoro ha valutato la rapidità e l'efficacia ipolipidemizzante di ezetimibe associato a simvastatina nel periodo immediatamente successivo ad un infarto miocardico acuto. Sono stati studiati 60 pazienti ricoverati per un infarto acuto che sono stati suddivisi in tre diversi trattamenti: nessun farmaco ipolipidemizzante, simvastatina 40 mg al giorno oppure simvastatina 40 mg associata a 10 mg al giorno di ezetimibe. I parametri lipidici di questi pazienti sono stati valutati dopo 2, 4 e 7 giorni dal ricovero. In questi tre controlli non è stata osservata alcuna modificazione significativa dei valori lipidici nei pazienti che non avevano ricevuto terapia ipolipidemizzante, mentre nel gruppo trattato con simvastatina è stata rilevata una riduzione significativa delle LDL (-15%, -27%, e -25%, rispettivamente, tutti  $p < 0,001$  rispetto al giorno del ricovero).

Una riduzione ancora maggiore è stata osservata nei pazienti trattati con l'associazione di simvastatina con ezetimibe nei quali ai tre diversi tempi

**Figura 6** Modificazioni del colesterolo delle LDL in pazienti ricoverati per infarto miocardico acuto e trattati con nessuna terapia ipolipidemizzante, simvastatina alla dose di 40 mg al giorno oppure simvastatina (40 mg/di) più ezetimibe (10 mg/di).



le LDL si sono ridotte del 27%, 41% e 51% rispettivamente (tutti  $p < 0,001$  verso il giorno iniziale) (Figura 6). La percentuale di pazienti che al quarto ed al settimo giorno avevano raggiunto valori di LDL inferiori a 70 mg/dl era stata del 5% e 10% rispettivamente con la sola simvastatina, mentre queste percentuali erano pari al 45% ed al 55% con la terapia di associazione.

Nei pazienti con infarto miocardico acuto la somministrazione della associazione di ezetimibe con simvastatina permette quindi di raggiungere obiettivi ambiziosi come il valore di 70 mg/dl di colesterolo LDL già al quarto giorno dal ricovero in più della metà dei casi. L'utilità di raggiungere in così breve tempo gli obiettivi terapeutici resta ovviamente da valutare con studi clinici appropriati.

## Gli effetti collaterali

Un aspetto importante nel corso di una terapia farmacologica cronica, quale quella con farmaci ipocolesterolemizzanti, riguarda gli aspetti di sicurezza. Dati rilevabili in più di uno studio clinico controllato, anche se questi non sono gli studi ideali per valutare gli effetti collaterali di un farmaco, soprattutto quando questi effetti sono partico-

**Tabella 2** Profilo di sicurezza muscolo-scheletrico in pazienti sottoposti a terapia a lungo termine (da 14 a 48 settimane) con ezetimibe più simvastatina o simvastatina da sola (nessuna differenza è statisticamente significativa).

	Simvastatina (n = 889)	Ezetimibe/ Simvastatina (n = 1,525)
Eventi avversi muscolo-scheletrici e del tessuto connettivo		
Di ogni tipo		
Mialgia	2,5%	2,0%
Sospensioni della terapia	0,9%	1,2%
Sospensioni della terapia per mialgia	0,3%	0,2%
Correlati ai farmaci		
Mialgia	1,3%	0,9%
Sospensioni della terapia	0,7%	0,9%
Sospensioni della terapia per mialgia	0,2%	0,1%
Pazienti con almeno un aumento di CK oltre i limiti normali		
da 3 a meno di 5 volte oltre il limite normale	1,0%	1,0%
da 5 a meno di 10 volte oltre il limite normale	0,3%	0,2%
oltre 10 volte il limite normale	0,1%	0,1%
oltre 10 volte il limite normale con sintomi	0%	0%

larmente rari, hanno permesso di concludere che l'incremento del dosaggio di una statina è in genere associato ad un aumento degli effetti collaterali, valutabili con incrementi delle transaminasi, insorgenza di mialgia e aumenti di creatinofosfo-chinasi.

In particolare, nella meta-analisi sopra ricordata, gli aumenti della creatina chinasi e delle transaminasi considerati come eventi avversi non sono risultati significativamente diversi tra la monoterapia con statine e la terapia di associazione con ezetimibe (Tabella 2). Gli eventi avversi di tipo muscolare sono stati specificamente valutati in un'analisi di 17 studi clinici randomizzati condotti con ezetimibe confrontato con la associazione ezetimibe più simvastatina. Considerando tutti i tipi di eventi interessanti il muscolo, dalla semplice mialgia fino alla miopatia con incrementi

significativi della creatina chinasi, è emerso che tutti questi eventi hanno presentato una frequenza non significativamente diversa tra i pazienti in trattamento con sola simvastatina rispetto a quelli in trattamento con ezetimibe più simvastatina. Questa analisi ha permesso di constatare che questi risultati valevano anche per i soggetti che avevano partecipato a studi di durata fino a 48 settimane (Tabella 2). Inoltre, la percentuale di soggetti costretti ad interrompere il trattamento a causa di eventi avversi muscolari non differiva tra i due gruppi.

Anche se va ricordato che gli effetti collaterali osservabili in corso di terapia con statine hanno un'incidenza particolarmente bassa, talvolta, in singoli pazienti, questi effetti possono rendere problematico l'uso di statine a dosi piene, come potrebbe essere richiesto per il raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Il poter utilizzare dosaggi contenuti di statina, mantenendo però un ottimo effetto ipocolesterolemizzante grazie all'associazione di ezetimibe, permette di risolvere in maniera ottimale queste problematiche. In generale, le osservazioni finora raccolte nel corso di terapia con ezetimibe permettono di concludere che gli effetti collaterali legati a questa molecola sono sovrapponibili per l'incidenza e per gravità a quelli osservabili durante terapia con statine.

## Conclusioni

La terapia di associazione di una statina con ezetimibe permette oggi di ottenere importanti riduzioni del colesterolo delle LDL attraverso meccanismi fisiopatologici che si vanno sempre meglio delineando e che vedono coinvolta la sintesi epatica del colesterolo da una parte e l'assorbimento intestinale dello stesso dall'altra.

Grazie alla più consistente riduzione delle LDL un maggior numero di pazienti è in grado di raggiungere gli obiettivi terapeutici utili per una adeguata prevenzione cardiovascolare e questa migliore prevenzione cardiovascolare non appare finora associata ad un incremento degli effetti collaterali.

## Lecture consigliate

- Chenot F, Montant PF, Marcovitch O, Blaimont M, de Meester A, Descamps OS. Co-administration of ezetimibe and simvastatin in acute myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2007; 37: 357-363.
- Cholesterol Treatment Trialists Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005; 366, 1267.
- Davidson MH, Maccubbin D, Stepanavage M, Strony J, Musliner T. Striated muscle safety of ezetimibe/simvastatin (Vytorin). *Am J Cardiol.* 2006; 97: 223-228.
- Goldberg AC, Sapre A, Liu J, Capece R, Mitchel YB. Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79: 620-629.
- Goldberg RB, Guyton JR, Mazzone T, Weinstock RS, Polis A, Edwards P, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe/Simvastatin vs Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus and hypercholesterolemia: the VYTAL study. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1579-1588.
- Grundy MS, Cleeman IJ, Merz NB, et al. Implication of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation.* 2004; 110: 227-239.
- Henk WO, Roeters van Lennep, An Ho Liem, Peter HJM Dunselman, Geesje M. Dallinga-Thie, Aeilko H. Zwinderman, J. Wouter Jukema. The efficacy of statin monotherapy uptitration versus switching to ezetimibe/simvastatin: results of the EASEGO study. *Current Medical Research and Opinion®.* 2008; 24, 3: 685-694.
- Knopp R. Drug treatment of lipid disorders. *N Eng J Med.* 1999; 341: 498-511.
- Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PHR, Buchsbaum A, Matthan NR, Lichtenstein AH, Dolnikowski GG, Horvath K, Asztalos BF, Zago V, Schaefer EJ. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. *J. Lipid Res.* 2007; 48: 1746-1753.
- Miettinen T, Gylling H. Synthesis and absorption markers of cholesterol in serum and lipoproteins during a large dose of statin treatment. *Eur J Clin Invest.* 2003; 33: 976-982.
- Mikhailidis DP, Sibbring GC, Ballantyne CM, Davies GM, Catapano AL. Meta-analysis of the cholesterol lowering effect of ezetimibe added to ongoing statin therapy. *Current Medical Research Opinion.* 2007; 23: 2009-2026.
- Ose L, Johnson-Levonas A, Reyes R, Lin J, Shah A, Tribble D, Musliner T, for the Vytorin Extension Study Group. A multi-centre, randomised, double-blind 14-week extension study examining the long-term safety and efficacy profile of the ezetimibe/simvastatin combination tablet. *Int J Clin Pract.* 2007; 1-12.
- Pearson TA, Denke MA, McBride PE, Battisti WP, Gazzara RA, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness of ezetimibe added to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients of different races and ethnicities: a substudy of the ezetimibe add-on to statin for effectiveness trial. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81: 1177-1185.
- Pearson TA, Denke, McBride PE, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: The Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness (EASE) Trial. *Mayo Clin Proc.* 2005; 80: 587-595.
- Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R, Colangeli I, Cantafora A, Calandra S, Bertolini S. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis.* 2007; 194: e116-e122.
- Reckless JPD, Henry P, Pomykaj T, Lim ST, Massaad R, Vandormael K, Johnson-Levonas AO, Lis K, Brudi P, Allen C. Lipid-altering efficacy of ezetimibe/simvastatin 10/40 mg compared with doubling the statin dose in patients admitted to the hospital for a recent coronary event: the INFORCE study. *Int J Clin Pract.* 2008; 62, 4: 539-554.
- Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of Different Antilipidemic Agents and Diets on Mortality. A Systematic Review. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 725-730.
- Sudop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, von Bergmann K. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943-1948.
- Telford DE, Sutherland BG, Edwards JY, Andrews JD, Barrett PHR, Huff MW. The molecular mechanisms underlying the reduction of LDL apoB-100 by ezetimibe plus simvastatin. *J Lipid Res.* 2007; 48: 699-708.