Basse dosi di simvastatina in pazienti “intolleranti alle statine”

Data 30 aprile 2011
Categoria cardiovascolare

La terapia con basse dosi di simvastatina è tollerata in una proporzione considerevole di pazienti intolleranti alle statine con efficacia ipocolesterolemizzante significativa.

Premessa

L’intolleranza alle statine è sempre più riconosciuta come un fattore limitante in prevenzione primaria e secondaria della malattia cardiovascolare. Poiché la vulnerabilità agli eventi avversi correlati alla dose differisce tra i soggetti trattati con statine, gli autori del presente lavoro hanno ipotizzato che basse dosi di simvastatina avrebbero potuto essere tollerate ed efficaci in pazienti intolleranti alle dosi di statine abitualmente usate.

Si tratta di un singolo studio osservazionale prospettico “open label” che ha valutato la tollerabilità e l’efficacia del trattamento con basse dosi di statine in 35 pazienti intolleranti-alle-statine. E’ stata definita intolleranza alle statine il non essere stati in grado di tollerare una dose raccomandata di statine per la comparsa di mialgia-miopatia, miosite, o elevazione di enzimi sierici epatici. La strategia di trattamento tipica iniziava con la somministrazione di simvastatina 2.5 mg ogni 2 giorni con un’ eccezione: in un paziente venivano prescritti 2.5 mg ogni 3 giorni, con una dose giornaliera media di 0.825 mg. La strategia successiva era la seguente: 8 settimane dopo aver iniziato la bassa dose di simvastatina di 2,5 mg ogni 2 giorni, venivano valutatati efficacia ed effetti collaterali. Se non si presentavano effetti collaterali ed il paziente era consenziente, la dose veniva aumentata a 5 mg ogni 2 giorni. Otto settimane dopo veniva effettuata una nuova valutazione e la dose aumentata a 5 mg ogni giorno. Quando possibile, lo step successivo era di 7.5 mg ogni giorno seguiti da 7.5 mg alternati a 10 mg (con una dose media giornaliera di 8.75 mg). Durante lo studio, non si sono verificate altre modifiche della terapia ipolipemizzante. Obiettivi dello studio erano la tollerabilità e l’ efficacia. La tollerabilità è stata valutata utilizzando la percentuale di pazienti che rimaneva in trattamento con basse dosi di statine. L’efficacia del trattamento è stata definita come la modifica media dei livelli di LDL-colesterolo rispetto al basale. Il numero di pazienti che ha raggiunto il target di LDL-C (<2.6 mmol/l) è stato valutato secondo l’analisi “intention to treat” e come percentuale di pazienti in trattamento. In un’analisi posthoc, l’effetto di massimo abbassamento dell’LDL-C precedentemente osservato del trattamento con la dose di statina registrata è stato paragonato all’effetto di abbassamento dell’LDL-C del trattamento con basse dosi di statine in quel paziente (ricavando informazioni da cartelle e dai MMG eventualmente contattati). Pertanto, sono stati raccolti i dati sulla precedente risposta alla dose normale di statine per il 77% (27 di 35) dei pazienti.

Risultati

L’età media dei pazienti era di 56.5 anni. Dopo titolazione la dose media giornaliera di simvastatina raggiunta è stata di 4.0 mg/die con un range variabile da 2.5 mg a dì alterni a 8.75 mg/die (alternando 7.5 mg/d e 10 mg/d). La terapia con basse dosi di simvastatina è stata tollerata nel 57% di questi pazienti intolleranti-alle-statine. Quattordici pazienti non hanno avuto nessun evento avverso durante il trattamento con basse dosi di statine. Sei pazienti hanno sofferto di mialgia, ma non abbastanza gravemente da sospendere il trattamento. Nei pazienti che hanno tollerato basse dosi di statine, uno (3%) ha sviluppato una elevazione del CPK ed un altro (3%) un’ elevazione della ALT (entrambe elevazioni medie, <3 volte ULN). Dei 15 pazienti che non hanno tollerato basse dosi di simvastatina, 12 pazienti hanno avuto mialgia, 2 effetti avversi gastrointestinali ed 1 paziente aveva paura degli eventi avversi. Quattro pazienti hanno sospeso il farmaco immediatamente dopo l’inizio della terapia a basse dosi.
Basse dosi di simvastatina hanno ridotto significativamente i livelli medi di colesterolo LDL di 25.9(12.1)% (p<0.001). L’11% dei pazienti ha raggiunto livelli target di colesterolo LDL (<2.6 mmol/l) in un’analisi intention to treat e nel 20% dei pazienti che hanno tollerato basse dosi di sinvastatina.

Limitazioni dello studio

Si tratta di uno studio osservazionale e non di un trial controllato randomizzato. La sua validità esterna è discutibile, anche se il setting usato è quello ambulatoriale, del mondo reale, per cui potrebbe avere un alto potenziale di applicabilità. La definizione di intolleranza alle statine si è basata sulla diagnosi fatta da altri medici e sulla storia clinica di miopatia e mialgia.

Conclusioni

Gli autori concludono che la terapia con basse dosi di simvastatina è tollerata in una proporzione considerevole di pazienti intolleranti alle statine con efficacia ipocolesterolemizzante significativa. La terapia con basse dosi di statine può essere presa in considerazione in pazienti intolleranti alle statine e può essere usata in combinazione con altri farmaci ipolipemizzanti.

Commento di Patrizia Iaccarino

Possiamo aggiungere alle limitazioni dello studio l'esiguo numero di pazienti, i dati mancanti circa il tipo di alimentazione seguita e il tipo di attività fisica praticata. Tuttavia, ci è parso stimolante il metodo empirico (molto simile a quello talora operato dal MMG) che sembra suggerire un "non arrendersi" dinanzi all'evidenza di intolleranza alle statine e continuare a provare, ovviamente con il consenso del paziente, con dosi basse, vuoi mai qualcuno che le sopporta dovessimo trovarlo, prima di ricorrere alle "statine vegetali" – tutte in fascia C, manco a dirlo!

Commento di Luca Puccetti

Lo studio è interessante tuttavia, oltre ai limiti già segnalati, manca la prova che una terapia effettuata alle dosi descritte sia efficace non solo sulla colesterolemia ma in termini di riduzione di eventi clinimante rilevanti.

Riferimentobibliografico

L.E. Degreef a, F.L. Opdam a.
: The tolerability and efficacy of low-dose simvastatin in statin-intolerant patients. Eur J Intern Med (2010), doi:10.1016/j.ejim.2010.03.015