

Dalla North American Menopause Society

## Linee guida per la prescrizione di statine durante la menopausa

G.S. POKRYWKA

*Un recente ampio studio clinico ha dimostrato l'efficacia di una statina nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari nelle donne in menopausa. In quali circostanze i ginecologi dovrebbero prescrivere statine per le proprie pazienti? Quali sono gli obiettivi ed i rischi?*

I dati a supporto dell'uso delle statine nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari nelle donne sono stati frammentari sino in epoca recente, in larga parte a causa del fatto che le donne sono state sottorappresentate nella maggior parte degli studi sulle statine. I pochi dati disponibili sono coerenti con quelli riscontrati negli uomini, ma con un incremento del numero di pazienti che è necessario trattare. Nell'ambito degli studi sulla prevenzione secondaria con la somministrazione di statine le donne sono sempre andate incontro ad una riduzione degli eventi cardiovascolari simile a quella degli uomini. Lo studio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) ha portato ad aggiunte fondamentali per il database relativo alla prevenzione primaria nelle donne. Nell'ambito di questo studio, 17.802 pazienti di ambo i sessi, multietnici ed in apparente buona salute (38% donne), con livelli di colesterolo LDL inferiori a 130 mg/dl ed un livello di PCR ad elevata sensibilità (hs-PCR, un marcatore di infiammazione vascolare ed insulinoresistenza) non inferiore a 2 mg/L, sono stati sottoposti a terapia con rosuvastatina o con placebo, e poi monitorati per l'esito costituito da infarto miocardico, ictus, rivascolarizzazione arteriosa, ricovero per angina instabile o morte per cause cardiovascolari. Lo studio è stato interrotto dopo un periodo di monitoraggio medio di 1,9 anni a causa dei significativi benefici osservati nelle pazienti trattate con rosuvastatina. La rosuvastatina è la statina più potente in assoluto; essa si è dimo-

ta in grado di ridurre il colesterolo LDL del 50% ed i livelli di hs-PCR del 37%. Il gruppo trattato con rosuvastatina non è andato incontro ad un incremento significativo di miopatie o tumori, ma ha in effetti manifestato un'incidenza leggermente maggiore di diabete riportato dal medico curante.

L'intensità e gli obiettivi delle strategie per la riduzione del rischio cardiovascolare sono proporzionati alla valutazione del rischio cardiovascolare del singolo paziente. Le linee guida del *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel* (NCEP ATP) rimangono la pietra angolare della valutazione del rischio e del trattamento. La valutazione dei cinque principali fattori di rischio – anamnesi familiare di malattie cardiovascolari premature, bassi livelli di colesterolo HDL (inferiori a 50 mg/dl), età superiore a 55 anni, abitudine al fumo ed ipertensione – oltre al calcolo del punteggio nella scala Framingham, aiuta a determinare il livello di rischio cardiovascolare nei 10 anni successivi. Anche le donne “a basso rischio” vanno incontro ad eventi cardiaci, il che ha portato al concetto di “valutazione del rischio nell'arco della vita”: le donne di età superiore a 50 anni portatrici di un fattore di rischio vengono considerate a maggior rischio nell'intero arco della vita. Le donne ad alto rischio sono quelle con coronaropatie conclamate, malattie cerebrovascolari, arteriopatie periferiche, aneurismi aortici addominali, nefropatie croniche o terminali, diabete mellito oppure punteggio alla scala Framingham superiore al 20% per 10 anni.

Le donne a rischio molto elevato presentano una coronaropatia conclamata con sindrome coronarica acuta, fattori di rischio multipli, gravi o scarsamente controllati, o sindrome metabolica. Sono stati impiegati studi radiologici o marcatori sierologici (come ad esempio l'hs-PCR) per migliorare il potere predittivo della valutazione del rischio. L'incremento del numero di particelle lipoproteiche LDL aterogene (LDL-P) guida la formazione di placche aterogene ed eventi correlati alle malattie cardiovascolari.

Director of the Baltimore Lipid Center and assistant professor at Johns Hopkins University School of Medicine in Baltimore, Maryland.

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Il colesterolo LDL è stato tradizionalmente usato come indicatore delle LDL-P, ma in un mondo in cui il rischio a carico delle donne deriva sempre più dall'insulinoreistenza (sindrome dell'ovaio policistico, sindrome metabolica, diabete, ecc.), e nelle situazioni in cui si verifica un elevato livello di trigliceridi, altri metodi di valutazione dei livelli di LDL-P vengono considerati superiori, come ad esempio il colesterolo non HDL (colesterolo totale meno colesterolo HDL), la misurazione diretta dell'apolipoproteina B (APO B) ed il dosaggio delle LDL-P derivato da risonanza magnetica nucleare. Il livello ottimale di colesterolo non-HDL per le donne è stato definito come inferiore a 130 mg/dl. È importante comprendere che un elevato valore di colesterolo HDL (superiore a 60 mg/dl) non risulta necessariamente cardioprotettivo nel sesso femminile, e che i valori relativi a lipidi e lipoproteine spesso variano significativamente durante la transizione verso la menopausa.

## Indicazioni per le statine

I farmaci noti come statine (inibitori della HMG-CoA reduttasi) rappresentano il metodo maggiormente comprovato, efficace e sicuro per ridurre le LDL-P nelle donne a rischio. Le statine funzionano svuotando le riserve intraepatiche di colesterolo, il che porta di riflesso ad una stimolazione dei recettori per il colesterolo LDL, facilitando pertanto la rimozione di particelle LDL dal flusso ematico. I dati derivanti sia dagli studi sulla prevenzione primaria che da quelli sulla prevenzione secondaria dimostrano che le statine riducono in modo sicuro gli eventi cardiovascolari maggiori, benché sia in una certa misura aperto il dibattito riguardante il fatto che la riduzione nei tassi di mortalità complessiva e non derivanti dallo studio JUPITER sia inferiore rispetto a quella che ci si aspettava.

Nell'attesa delle nuove linee guida del *National Cholesterol Education Program ATP (IV)* è opportuno raccomandare le seguenti linee guida (basate sulle linee guida originali promanate da *American Heart Association, American College of Cardiology, American Diabetes Association* ed *American Association for Clinical Chemistry*). Viene presa in considerazione la terapia statinica a dosaggio standard (30-40% di riduzione del colesterolo LDL) unitamente a modifiche dello stile di vita (esercizio, perdita di peso, ecc.) per le seguenti categorie:

- tutte le donne a rischio con un livello di colesterolo non HDL superiore a 120 mg/dl (soprattutto se il colesterolo HDL è presente in concentrazioni inferiori a 50 mg/dl);
- tutte le donne ad alto rischio con un livello di colesterolo non HDL superiore a 120 mg/dl;
- le donne a rischio molto elevato con un livello

di colesterolo non HDL superiore a 80 mg/dl, salvo controindicazioni.

Esistono molteplici opzioni di scelta fra le varie statine disponibili, fra le quali la differenza consiste nella potenza relativa alla riduzione di LDL-P. Le statine non causano epatotossicità, ma possono causare innocui rialzi delle transaminasi epatiche. Le transaminasi epatiche dovrebbero essere monitorate all'incirca ogni 6 mesi dopo l'inizio della terapia statinica. Rialzi superiori a tre volte i valori normali non devono preoccupare; i rialzi dei test di funzionalità epatica oltre tre volte il normale richiedono ulteriori indagini, ma non necessariamente la sospensione della terapia statinica.

Le controindicazioni all'uso delle statine nelle donne comprendono epatopatie croniche attive o non spiegate, gravidanza o allattamento. Le donne in età fertile possono assumere statine solo facendo uso di uno o preferibilmente due metodi anticoncezionali, e solo dopo essere state informate dei potenziali rischi di questi farmaci. Le statine causano miopatie (una condizione muscolare anomala caratterizzata da livelli di creatin-chinasi superiori a 10 volte la norma, mialgie ed astenia muscolare) e rhabdomiolisi (una patologia acuta caratterizzata da distruzione del muscolo scheletrico, mioglobinuria e mioglobinemia) molto di rado. Alle pazienti che fanno uso di statine dovrebbe essere consigliato di riferire rapidamente al proprio medico episodi di lassità muscolare inspiegabile, specie se accompagnata da astenia, febbre e senso di malessere. È opportuno valutare prima del trattamento i livelli di creatin-chinasi, in quanto rialzi minori di questo marcatore sono comuni e non precludono la somministrazione di statine. I fattori di rischio di miopatia comprendono circostanze preoperatorie, polifarmacoterapia, struttura corporea fragile, elevate dosi di statine, ipotiroidismo ed età superiore ad 80 anni.

Nonostante il potenziale di rari effetti collaterali, le statine sono sicure quanto l'aspirina (e di maggiore beneficio). Il problema che persiste, comunque, non si deve al fatto che le statine causino un gran numero di effetti collaterali, ma al gran numero di pazienti che evitano le statine per paura degli effetti collaterali. Le situazioni in cui la paziente dovrebbe essere indirizzata ad un controllo sono:

- le controindicazioni sopra menzionate;
- livelli di trigliceridi molto elevati (al di sopra dei 500 mg/dl);
- recidiva di eventi cardiovascolari nonostante la terapia ipolipidemizzante già in atto;
- malattie cardiovascolari premature (al di sotto dei 55 anni nelle donne);
- significative disfunzioni epatorenali;
- colesterolo HDL molto basso;
- impossibilità di raggiungere gli obiettivi relativi al colesterolo non-HDL neppure con una terapia statinica ad alte dosi.

## Bibliografia

1. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al.; JUPITER Study Group. Rosevastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359(21):2195-2207.
2. Dayspring T, Pokrywka G. Pharmacotherapeutic decisions in menopausal women with cardiovascular risk. *Future Lipidology.* 2007;2(2):197-210.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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. *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.
4. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ et al. for the Expert Panel/Writing Group. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(11):1230-1250.
5. Brunzell JD, Davidson M, Furberg CD et al. American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation. Lipoprotein management in patients with cardiometabolic risk: consensus statement from the American Diabetes Association and the American College of Cardiology Foundation. *Diabetes Care.* 2008;31(4):811-822.
6. Dayspring T, Helmbold A. You have a new job: monitor the lipid profile. *OBG Management.* 2008;20(12):45-53.
7. Contois JH, McConnell JP, Sethi AA et al.; AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. Apolipoprotein B and cardiovascular disease risk: position statement from the AACC Lipoproteins and Vascular Diseases Division Working Group on Best Practices. *Clin Chem.* 2009;55(3):407-419.
8. Cromwell B, Dayspring T, Richman MF. *Lipid and Lipoprotein Disorders: Current Clinical Solutions Pocket Guide.* Baltimore, MD: International Guidelines Center; 2009.
9. McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR; National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol.* 2006;97(8A):89C-94C.