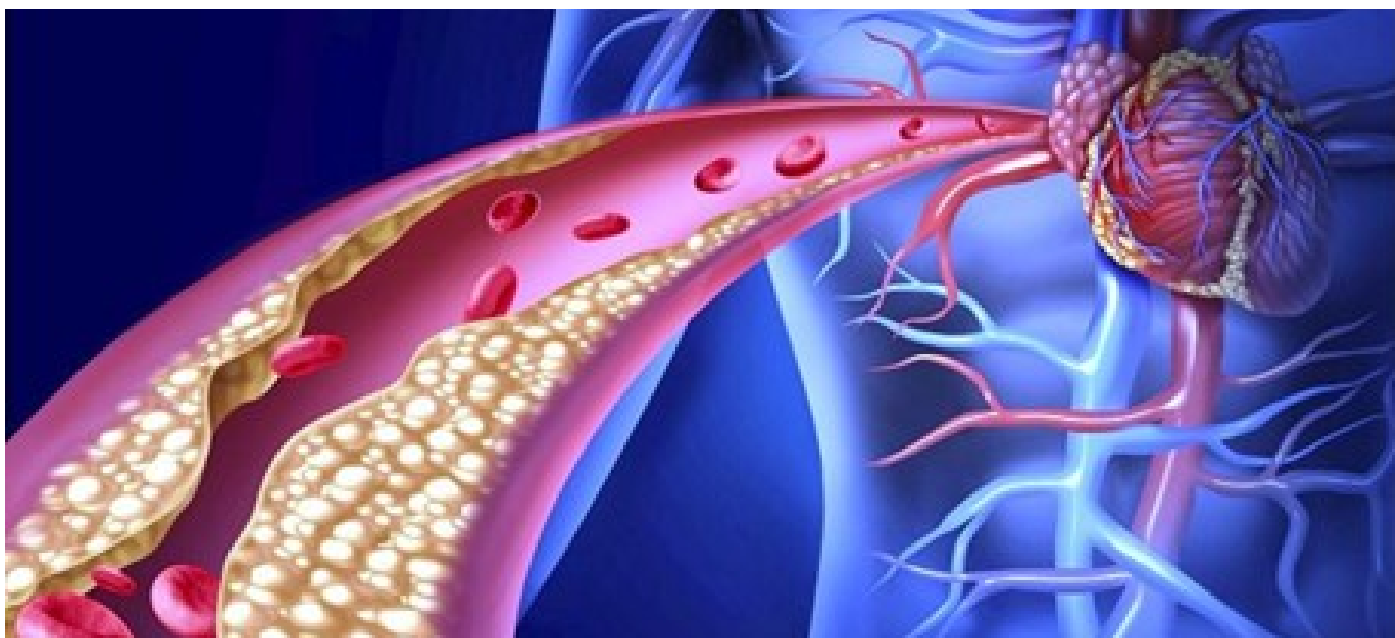


Farmaci ipolipemizzanti



Le malattie cardiovascolari continuano a rappresentare una delle principali cause di morte e di disabilità nella popolazione adulta. Alla base di molti eventi acuti, come infarto miocardico e ictus cerebrale, vi è un processo cronico e progressivo, spesso silenzioso per anni: l'aterosclerosi. Le alterazioni dei lipidi plasmatici, in particolare l'eccesso di colesterolo LDL ("colesterolo cattivo") svolgono un ruolo centrale nello sviluppo di questa patologia e costituiscono uno dei principali bersagli della prevenzione cardiovascolare. Inoltre, alcune forme gravi di ipertrigliceridemia possono essere responsabili anche di possibili pancreatiti acute.

Il trattamento delle dislipidemie si fonda su un approccio integrato. Le modifiche dello stile di vita – alimentazione equilibrata, attività fisica regolare, controllo del peso corporeo, riduzione del consumo di alcol e abolizione del fumo – rappresentano sempre il primo intervento e rimangono fondamentali nel tempo. Tuttavia, in molti pazienti, soprattutto in presenza di un rischio cardiovascolare elevato o di una malattia cardiovascolare già manifesta, queste misure non sono sufficienti a raggiungere gli obiettivi raccomandati. In tali situazio-

ni, la terapia farmacologica non è un'alternativa allo stile di vita, ma un complemento essenziale e spesso determinante per la protezione della salute.

Negli ultimi decenni, la terapia dell'ipercolesterolemia ha conosciuto un'evoluzione profonda. Le statine hanno rappresentato una vera svolta nella prevenzione cardiovascolare, dimostrando in modo solido la capacità di ridurre non solo i livelli di colesterolo LDL, ma anche la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori. Oggi, tuttavia, il panorama terapeutico si è ulteriormente ampliato grazie allo sviluppo di farmaci innovativi che agiscono su nuovi bersagli molecolari, consentendo un controllo sempre più efficace e personalizzato delle dislipidemie.

Una delle scoperte più rilevanti è stata l'identificazione del ruolo della proteina PCSK9, coinvolta nella regolazione dei recettori per le LDL presenti sulla superficie delle cellule del fegato. Questa proteina favorisce la degradazione dei recettori, riducendo la capacità dell'organismo di rimuovere il colesterolo LDL dal sangue. Gli anticorpi monoclonali che inibiscono PCSK9 permettono

di preservare questi recettori e di potenziare la “pulizia” del colesterolo circolante. Grazie a questo meccanismo, è possibile ottenere riduzioni molto marcate dei livelli di LDL, anche in pazienti che non rispondono adeguatamente alle terapie tradizionali o che presentano forme genetiche di ipercolesterolemia.

Accanto a questa strategia, si è affermato un approccio ancora più innovativo basato sul silenziamento genico. Alcuni farmaci di nuova generazione utilizzano piccole molecole di RNA per ridurre direttamente la produzione di PCSK9 nel fegato, intervenendo a monte del processo biologico. Questo consente un effetto prolungato nel tempo e un numero molto ridotto di somministrazioni, migliorando potenzialmente l’aderenza alla terapia.

Altri farmaci innovativi agiscono invece su vie alternative del metabolismo lipidico. L’inibizione di enzimi chiave coinvolti nella sintesi epatica del colesterolo consente di ridurre la produzione senza interferire direttamente con i meccanismi già utilizzati dalle statine. Uno di questi, l’acido bempedoico, viene attivato quasi esclusivamente a livello del fegato, riducendo il rischio di effetti indesiderati a carico del muscolo e offrendo un’opzione terapeutica preziosa per i pazienti intolleranti alle statine. Esistono inoltre terapie mirate a proteine regolatrici del metabolismo dei lipidi e dei trigliceridi, particolarmente utili in forme rare e severe di dislipidemia, ma indicative di un cambiamento più ampio nel modo di concepire la terapia: non più un unico bersaglio, ma una modulazione fine e mirata dei diversi nodi del metabolismo lipidico.





Queste innovazioni hanno un significato importante: oggi l’obiettivo non è semplicemente “abbassare il colesterolo”, ma ridurre in modo concreto il rischio cardiovascolare globale, adattando la terapia alle caratteristiche del singolo paziente. La disponibilità di più meccanismi d’azione consente una medicina sempre più personalizzata, basata sulle evidenze scientifiche e sull’effettivo beneficio clinico.

Nonostante questi progressi, nella pratica quotidiana si osserva spesso una diffidenza nei confronti dei farmaci ipolipemizzanti, talvolta alimentata da informazioni incomplete o fuorvianti. Questo porta molti pazienti a ricorrere autonomamente a integratori alimentari e nutraceutici, percepiti come “naturali” e quindi erro-

neamente considerati più sicuri o più efficaci. In realtà, per la maggior parte di questi prodotti le evidenze scientifiche di efficacia sono limitate o assenti, soprattutto per quanto riguarda la prevenzione degli eventi cardiovascolari nel lungo periodo.

Oltre le Statine: La Terapia Moderna contro il Colesterolo

L'eccesso di colesterolo LDL è un nemico silenzioso per il cuore, ma la terapia farmacologica moderna offre soluzioni sempre più mirate per proteggere la nostra salute.

 <p>Le Statine: La base solida</p>	 <p>Inibitori di PCSK9: Azione potente</p>	 <p>Terapie Innovative: Il futuro è oggi</p>	 <p>Attenzione agli integratori</p>
<p>Rappresentano il cardine della prevenzione, dimostrando di ridurre efficacemente colesterolo LDL, mortalità ed eventi cardiovascolari.</p>	<p>Potenziano la capacità del corpo di rimuovere il colesterolo “cattivo”, ottenendo riduzioni drastiche anche in casi difficili o genetici.</p>	<p>Farmaci basati sul silenziamento genico o su nuovi meccanismi d’azione offrono un controllo mirato, a lunga durata e personalizzato del metabolismo lipidico.</p>	<p>Non hanno un’efficacia provata nel prevenire infarti o ictus e non possono sostituire una terapia farmacologica prescritta.</p>

© NotebookLM

Alcuni integratori possono determinare riduzioni modeste dei livelli di colesterolo, ma tali effetti non sono paragonabili a quelli ottenibili con i farmaci e, soprattutto, non si traducono in una dimostrata riduzione del rischio di infarto o ictus. L’uso prolungato di prodotti inefficaci o marginalmente efficaci comporta spesso un costo economico rilevante per il cittadino e può ritardare l’avvio di terapie realmente protettive. È inoltre importante ricordare che anche gli integratori possono causare effetti indesiderati o interagire con altri farmaci, aspetti frequentemente sottovalutati.

In questo contesto, la farmacovigilanza svolge un ruolo centrale. Monitorare l’uso reale dei farmaci, raccogliere le segnalazioni di sospette reazioni avverse e promuovere un’informazione corretta e basata sulle evidenze significa tutelare la salute dei cittadini e rafforzare la fiducia nei percorsi di cura. L’uso appropriato dei farmaci ipolipemizzanti, insieme alla consapevolezza dei loro benefici e dei possibili rischi, rappresenta uno strumento fondamentale di prevenzione cardiovascolare.

Marco Pistis

Profilo di sicurezza di statine ed ezetimibe

Le statine sono state i primi farmaci capaci di dare risposta ad un bisogno insoddisfatto: avere un principio attivo che riduca i valori di colesterolo circolante, partecipando alla riduzione del rischio cardiovascolare.

Era il 1976 quando con l'assunzione di mevastatina, sintetizzata in Giappone, durante i trial clinici si rilevava, alla concentrazione giornaliera di 50 mg/kg, una riduzione del 36% del colesterolo totale; dall'altra parte la possibile comparsa di tumori intestinali nella sperimentazione animale rendeva il farmaco non sicuro, non portando alla sua immissione in commercio. Storia differente, che ha portato prima all'immissione in commercio e poi al ritiro, è quella della cerivastatina, ritirata dal commercio dopo che un'indagine dell'EMA, in risposta alla comparsa di alcuni decessi conseguenti alla rabdomiolisi, concludeva che altre statine in commercio sono allo stesso modo efficaci e più sicure.

Ad oggi sono 7 le statine in commercio in Italia: lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, pitavastatina, rosuvastatina; per parlare delle reazioni avverse conseguenti al loro utilizzo, dobbiamo obbligatoriamente fare riferimento alle loro caratteristiche farmacocinetiche, focalizzando l'attenzione sul loro: metabolismo (atorvastatina, lovastatina e simvastatina sono metabolizzate dal CYP3A4; fluvastatina, pitavastatina, rosuvastatina sono metabolizzate dal CYP2C9; la pravastatina sfrutta reazioni di ossidazione, idrossilazione e solfatazione), legame alle proteine (superiore al 80% per tutte le statine tranne la pravastatina il cui valore è pari al 55%), lipofilia (solo pravastatina e rosuvastatina non sono lipofile), escrezione (per la maggior parte fecale).

Dato il loro uso ormai più che trentennale le reazioni avverse risultano ben conosciute: i dolori muscolari sono i più comuni (conseguenti ad una possibile alterazione della funzione mitocondriale e dell'utilizzo dell'energia cellulare correlata alla deplezione del coenzima Q10 con deplezione di ATP e aumento dello stress ossidativo dovuto all'aumentata produzione delle specie reattive dell'ossigeno, ridotta biosintesi di isoprenoidi a seguito della ridotta produzione di mevalonato e l'induzione dell'apoptosi mitocondriale, predisposizione genetica); possibile comparsa di diabete di tipo II in soggetti predisposti (in conseguenza dell'interferenza con le beta cellule); possibile deficit cognitivo (la riduzione della sintesi del colesterolo al di sotto di un livello critico, porta negli oligodendrociti ad una inibizione della mielinizzazione del sistema nervoso centrale ed un conseguente deficit cognitivo, importanza della lipofilia) per cui anche studi recenti non hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa nell'aver dei livelli bassi di colesterolo, mentre non hanno escluso che questa evenienza possa verificarsi con concentrazioni molto basse di colesterolo.

L'intolleranza alle statine, cioè l'incapacità a tollerare almeno due statine diverse, con una statina alla dose efficace più bassa, ha

portato alla ricerca di nuovi principi attivi, tra i primi l'ezetimibe che da solo o associato ad una statina può renderle maggiormente tollerate. L'ezetimibe presenta caratteristiche farmacocinetiche molto simili alle statine (legame alle proteine, coniugazione a glucuronide, escrezione prevalentemente nelle feci). Le reazioni avverse a cui porremo maggiore attenzione sono l'interessamento muscolare e la possibile comparsa di tumori per cui non si riscontra una differenza statisticamente significativa con la popolazione generale; l'associazione di statine ed ezetimibe non ha portato alcun aumento dell'incidenza delle reazioni avverse rispetto a quando usate singolarmente. Attualmente possiamo considerare questi principi attivi sicuri, in cui i benefici superano di gran lunga i rischi.

Giovanni Ambu

Profilo di sicurezza dei nuovi ipolipemizzanti

L'evoluzione delle terapie ipolipemizzanti ha introdotto farmaci innovativi che, oltre all'efficacia, mostrano profili di sicurezza rassicuranti. Gli inibitori della PCSK9, alirocumab ed evolocumab, rappresentano ormai una terapia consolidata. I dati a lungo termine, come quelli dello studio OSLER-1 e del FOURIER-OLE (esteso fino a 8,4 anni) confermano che questi anticorpi sono ben tollerati e non mostrano nuovi segnali di allarme nel tempo. Le reazioni avverse più comuni sono lievi, come sintomi simil-influenzali e reazioni nel sito di iniezione. Un aspetto cruciale riguarda la sicurezza neurocognitiva e il rischio di diabete: gli studi registrativi supportati dai dati real-life hanno confermato che questi farmaci non sono associati a eventi neurocognitivi negativi né aumentano significativamente l'insorgenza di nuovo diabete.

Inclisiran condivide con i precedenti un'ottima tollerabilità sistemica. Il principale evento avverso rilevato è legato alla via di somministrazione, con un rischio di reazioni nel sito di iniezione superiore rispetto al placebo. Nonostante alcune analisi di farmacovigilanza segnalino una possibile associazione con mialgia o aumento di peso, le metanalisi confermano l'assenza di rischi significativi per diabete o gravi danni d'organo.

L'acido bempedoico, somministrato per via orale, presenta un profilo differente a causa del suo meccanismo metabolico. Pur non aumentando i disturbi muscolari tipici delle statine, è associato a un incremento dei livelli di acido urico. Questo può tradursi in una maggiore incidenza di gotta (circa il 3,1% dei casi). Inoltre, richiede attenzione in caso di terapia concomitante con le statine, poiché può aumentarne i livelli plasmatici e il conseguente rischio di miopatia.

In conclusione, sebbene i dati "real-world" siano ancora in fase di consolidamento, la sicurezza di queste molecole appare solida, rendendole opzioni terapeutiche valide per la gestione del rischio cardiovascolare.

Enrica Maria Puddu

Segnalazioni da farmaci ipolipemizzanti in Sardegna

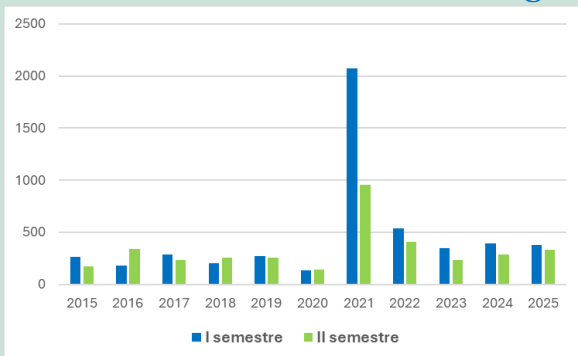
Nonostante il favorevole profilo beneficio–rischio, i farmaci ipolipemizzanti possono causare reazioni avverse clinicamente rilevanti e influenzare l’aderenza terapeutica. La farmacovigilanza è pertanto fondamentale per il monitoraggio della sicurezza nella pratica clinica reale, permettendo l’identificazione di eventi avversi rari o inattesi e contribuendo a un uso più appropriato dei farmaci.

Il Centro Regionale di Farmacovigilanza (CRFV) ha condotto un’analisi delle segnalazioni di reazioni avverse a farmaci ipolipemizzanti registrate nella Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) per la Regione Sardegna nel periodo compreso tra il 2001 e il 2025. Complessivamente, sono state raccolte 566 segnalazioni di reazioni avverse. I principi attivi maggiormente coinvolti risultano essere *l’ezetimibe* (n = 160), seguito dalla *simvastatina* (n = 140) e dalla *rosuvastatina* (n = 102). La classificazione delle reazioni avverse per *System Organ Class (SOC)* evidenzia una predominanza delle *patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo* (n = 138), seguite dalle *patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione* (n = 60), dalle *patologie della cute e del tessuto sottocutaneo* (n = 50) e dalle *patologie gastrointestinali* (n = 47). Dal punto di vista demografico, il *genere femminile* risulta associato a un numero più elevato di reazioni avverse (n = 349) rispetto al *genere maschile* (n = 213), confermando la maggiore suscettibilità delle donne alla comparsa di reazioni avverse ai farmaci, già ampiamente documentata in letteratura. La maggior parte delle segnalazioni riguarda reazioni avverse *non gravi* (n = 440), che risultano circa tre volte superiori rispetto a quelle classificate come *gravi* (n = 126). Per quanto concerne la *fonte* della segnalazione, i *medici* rappresentano i principali segnalatori (n = 265), seguiti dai *farmacisti* (n = 213) e dai *pazienti* (n = 57),

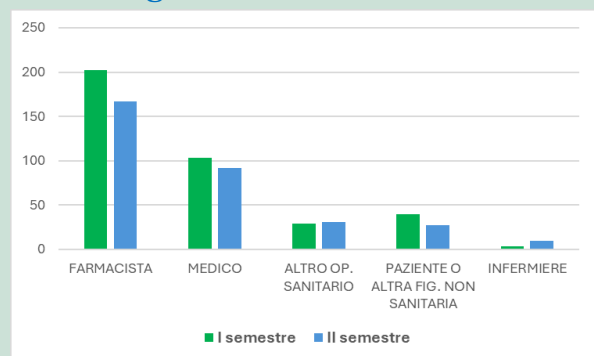
L’analisi dell’andamento temporale delle segnalazioni dal 2001 al 2025 mostra un numero elevato di ADR nel 2001 (n = 47), prevalentemente associate alla cerivastatina (Lipobay), successivamente ritirata dal commercio per problemi di sicurezza. Un ulteriore picco si osserva nel 2025 (n = 121), verosimilmente correlato alle attività formative del CRFV rivolte agli operatori sanitari, con particolare focus sui farmaci ipolipemizzanti. Nel complesso, si evidenzia un incremento delle segnalazioni relative a questa classe di farmaci negli ultimi quattro anni. L’unico anno in cui non risultano segnalazioni di ADR associate agli ipolipemizzanti è il 2021, periodo in cui l’attenzione dei segnalatori era prevalentemente indirizzata alle reazioni avverse da vaccini anti-COVID-19.

Carlo Asuni, Emanuela Elena Cau

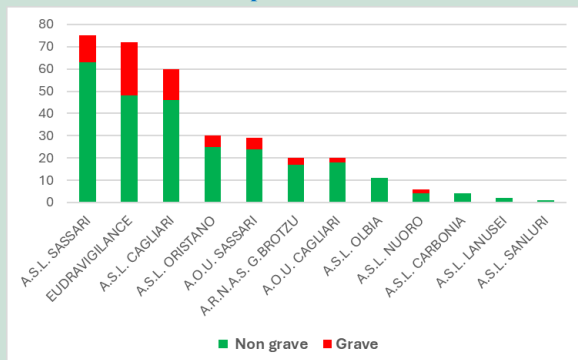
Andamento delle segnalazioni in Sardegna



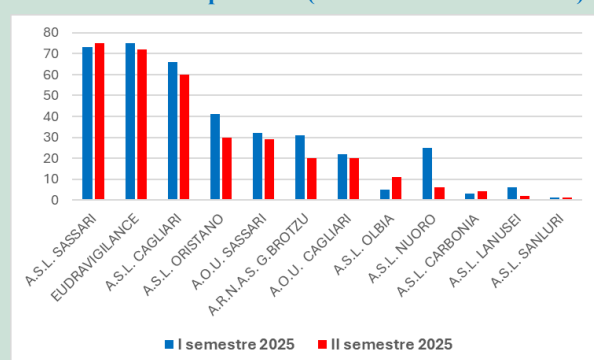
Distribuzione ADR per semestre anni 2015-2025



Distribuzione ADR per fonte (I sem 2025 vs II sem 2025)



Distribuzione ADR per struttura e gravità (II sem 2025)






Distribuzione ADR struttura (I sem 2025 vs II sem 2025)

Come negli anni precedenti, nel secondo semestre 2025 si osserva una diminuzione delle segnalazioni rispetto al semestre precedente. Il calo ha coinvolto la maggior parte delle strutture sanitarie eccetto la ASL Sassari e la ASL Olbia. Per quanto concerne la fonte, le segnalazioni da infermiere e da altro operatore sanitario sono le uniche in lieve crescita.

Dati estratti dalla **Rete Nazionale di Farmacovigilanza**. A cura di Emanuela Elena Cau

Contattaci: Centro Regionale di Farmacovigilanza Sardegna
U.C. Farmacologia Clinica, AOU Cagliari, Presidio San Giovanni di Dio, Via Ospedale 46, 09124 Cagliari.
Tel. 070 51092638; email: farmacovigilanza@aucagliari.it;

 Centro Regionale Farmacovigilanza Sardegna
 CRFV_sardegna
 www.farmacovigilanzasardegna.it