

Colesterolo-HDL e rischio cardiovascolare residuo

Ruolo della niacina da sola o in associazione con simvastatina

High-density lipoprotein cholesterol and residual cardiovascular risk Role of niacin on its own or combined with simvastatin

Summary

Cardiovascular risk has been greatly reduced in the last three decades by using cholesterol lowering drugs (mainly statins). Reduction in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) is presently the cornerstone of coronary heart disease (CHD) prevention and treatment. However, although intensive statin therapy achieves target LDL-C levels below 100 mg/dl, the residual risk of major cardiovascular events in high risk patients is still unacceptably high. This leads to the need to alter other atherogenic components in the lipid profile. Cohort studies show that a low level of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) is a strong independent risk factor for CHD, and more recent intervention trials have shown that for every 1.0 mg/dl increase in HDL-C, cardiovascular risk is reduced by 2-3%. Raising HDL-C is therefore a pivotal strategy in reducing the residual risk in patients already optimally managed with statins. On this basis, the European Consensus Panel recommends a minimum HDL-C target value of 40 mg/dl in all patients at risk for cardiovascular events.

Iannella P, Manzato E. High-density lipoprotein cholesterol and residual cardiovascular risk. Role of niacin on its own or combined with simvastatin. *Terapeutica* 2008; 2(2):67-77.

Nelle ultime tre decadi gli sforzi condotti a più livelli hanno determinato una riduzione sensibile del rischio cardiovascolare (CVD) associato alla dislipidemia, riduzione più evidente in quei Paesi tradizionalmente gravati da maggior incidenza di CVD^{1,2}. Questi apprezzabili risultati hanno indotto nei clinici una meritata e condivisa euforia distogliendo però, a giudizio di alcuni Autori, l'attenzione da altri possibili target lipidici oltre quello primario, il colesterolo-LDL (LDL-C)³⁻⁵. Le osservazioni di questi Autori si basano su due dati essenziali: 1) la riduzione della mortalità coronarica è prevalentemente associata a più rapide ed efficaci cure *in acuto*, mentre il numero di nuovi eventi è stato poco influenzato dalle strategie di prevenzione primaria; 2) anche quando *ottimamente trattati*, ovvero in linea con i target lipidici fissati dalle Linee Guida, i pazienti in prevenzione primaria e secondaria presentano un rischio eccedente (o residuo) di nuovi eventi, molto maggiore di quello che è stato ridotto. In conseguenza di queste osservazioni è utile valutare quale sia l'ampiezza del rischio eccedente nei pazienti in trattamento ipolipemizzante, e quali *ulteriori misure* siano prospettabili sin da oggi per ridurre il rischio residuo.

Ampiezza del rischio residuo

Gli obiettivi del trattamento ipolipemizzante sono fissati da apposite Linee Guida e, fra le più seguite, vi sono quelle americane del National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) del 2001 (NCEP-III) e successiva parziale revisione del 2004^{6,7}. Nel documento del 2001 sono stati introdotti per la prima volta tre nuovi concetti: 1) *l'equivalenza del rischio* per alcune patologie (diabete, ictus, vasculopatia periferica); 2) la necessità di una più incisiva riduzione delle LDL in prevenzione secondaria; 3) il riconoscimento della

Key words:
cardiovascular
residual
risk
HDL
cholesterol
niacin
statin*

Paride Iannella¹ Enzo Manzato²

¹Pharma Project Group,
Saronno (VA)

²Dipartimento di Scienze
Mediche e Chirurgiche,
Università degli Studi, Padova

✉ Paride Iannella
Pharma Project Group
Viale Rimembranze 43/A
I-21047 Saronno -VA-

sindrome metabolica come condizione altamente aterogena.

Anche in questo documento però l'enfasi è posta prevalentemente sulle LDL, trascurando il ruolo di altri fattori di rischio⁵. È interessante notare che sotto questo aspetto le linee Guida canadesi, ed in misura minore quelle ESC/ESH, sono sempre state meno *LDL-centriche*, ponendo per esempio maggior attenzione sulle HDL, ovvero sul rapporto colesterolo totale/HDL, fissando la soglia di tale rapporto a valori <4 (TC/HDL-C <4), un obiettivo difficilmente raggiungibile intervenendo prevalentemente sulle LDL^{8,9}. L'atteggiamento oggi più attento nei confronti delle HDL nasce dall'osservazione che, nonostante il conseguimento negli studi di intervento di valori di LDL sempre più bassi, in alcuni casi 60-70 mg/dL, la riduzione del rischio non è aumentata in modo proporzionale. In tal senso l'abitudine di presentare i risultati in termini di rischio relativo (RR) invece che assoluto (RA) e/o numero di pazienti da trattare per evitare un evento (NNT) è stata ritenuta fuorviante ai fini di una esatta rappresentazione del rapporto rischio ridotto/rischio residuo^{10,11}.

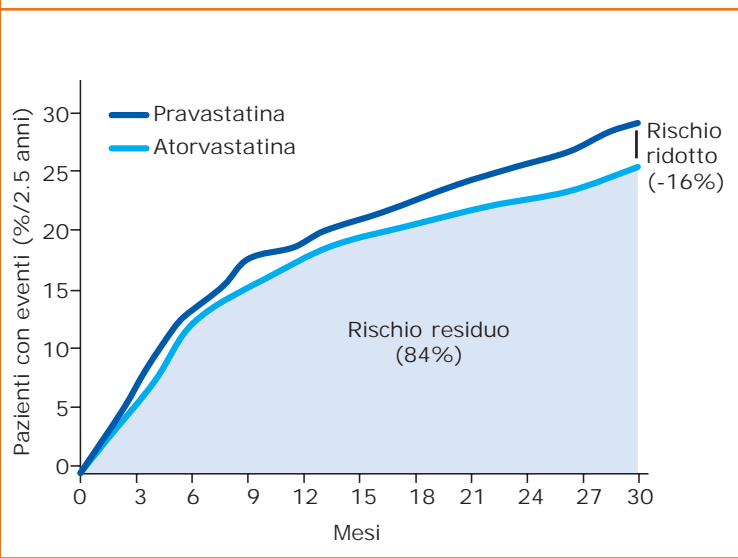
Varie meta-analisi hanno dimostrato che il trattamento con statine riduce il rischio di eventi in misura proporzionale alla riduzione delle LDL, e che per riduzione delle LDL di circa 39 mg/dL la riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori è pari al 20-25%^{12,13}. Quando si esaminano i risultati di trial in cui siano stati adottati trattamenti aggressivi (LDL <<100 mg/dL) rispetto a trattamenti blandi (LDL 100-110 mg/dL), il RR si riduce in misura maggiore (25-30%) ma a costi (economici e di eventi avversi) aumentati. La progressiva riduzione del rapporto costi/benefici è meglio apprezzata quando i risultati sono presentati in termini di RA invece che di RR: una riduzione del 25% di RR sembra dare l'impressione di aver salvato da un evento cardiovascolare maggiore il 25% dell'intera popolazione trattata. In realtà, se i dati sono esaminati in valore assoluto si apprezza immediatamente l'ampiezza del rischio residuo: una riduzione di RR del 25% dopo 5 anni di trattamento significa che in una ipotetica coorte di 1.000 pazienti, si sono registrati dopo 5 anni 100 eventi (10%) nel braccio placebo e 75 eventi nel braccio trattato (7.5%), con una differenza di 25 eventi a favore dei trattati, ovvero con un risparmio

medio di 5 eventi/anno nei trattati. Un risparmio di 25 eventi su 100 trattati è certamente un risultato lodevole, ma va notato che i rimanenti 75 pazienti sono andati comunque incontro ad un evento, nonostante il trattamento. In altre parole, *nonostante un trattamento ottimale con statine*, 75 pazienti del braccio trattato non hanno avuto alcun beneficio dal trattamento: **questa quota di pazienti rappresenta il rischio residuo**. L'ampiezza inaccettabile del rischio residuo è ben apprezzabile se si esaminano i dati del PRavastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT), dove 2.099 pazienti del braccio in trattamento aggressivo (atorvastatina 80 mg/die; LDL=62 mg/dL) sono andati incontro a 174 eventi, mentre i 2.063 pazienti in trattamento blando (pravastatina 40 mg/die; LDL=95 mg/dL) sono andati incontro a 206 eventi, con una riduzione di RR del 16%. In figura 1 questi risultati sono rappresentati in termini di riduzione del rischio relativo e di rischio residuo.

A questo punto si pongono due domande: 1) per essere giudicato soddisfacente, di quanto dovrebbe essere ridotto il rischio residuo? 2) Esiste una possibilità, ovvero un altro target, per ottimizzare la risposta?

Considerato che, nel caso della prevenzione cardiovascolare, l'evento evitato (infarto, ictus, decesso) è grave per il paziente e costoso per l'erogatore della prestazione, non sembra necessario mirare a salvare da un evento il 90% dei trattati rispetto al 10% dei

Figura 1. Effetti su mortalità ed eventi cardiovascolari maggiori dopo 2.5 anni di trattamento con atorvastatina 80 mg/die rispetto a pravastatina 40 mg/die. L'area sotto la curva di atorvastatina rappresenta il rischio eccedente di eventi (84%). (Dati da Cannon CP et al 2004¹⁴).



non trattati (RR=80%) come pure prospettato da alcuni Autori⁵. Ciò che appare invece appropriato ed urgente è massimizzare la risposta al trattamento ipolipemizzante agendo *anche su altri target* e le HDL sono oggi il target più a portata di mano. Per tali ragioni, negli ultimi anni sono stati costituiti numerosi panel internazionali con l'obiettivo di esplicitare i benefici associati all'incremento delle HDL e di fornire indicazioni sulle strategie per raggiungere tale risultato¹⁵⁻¹⁸.

HDL e rischio cardiovascolare

La relazione inversa fra colesterolo-HDL ed eventi cardiovascolari è documentata sia da ampi studi epidemiologici sia da accurati trial clinici; inoltre, negli ultimi anni, studi di ultrasonografia intracoronarica (IVUS) e di ecodoppler delle coronarie (spessore intima-media) hanno consentito di verificare *anche* l'esistenza di una relazione fra HDL e progressione-regressione della placca^{1,19-22}.

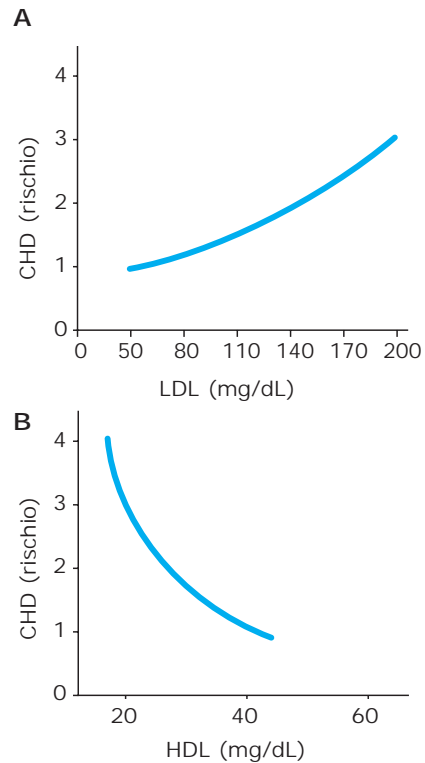
Studi osservazionali

Con riferimento agli studi osservazionali, conviene per rapidità citare la sola analisi comparativa condotta da Gordon sui quattro più importanti: 1) Framingham Heart Study (FHS); 2) Lipid Research Clinics Prevalence Mortality Follow-up Study; 3) Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (CPPT); 4) Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)²³. Da questa valutazione comparativa è emerso in modo chiaro che per 1 mg/dL di incremento delle HDL vi era una riduzione del RR di eventi CHD pari a circa il 20% negli uomini ed al 30% nelle donne. Inoltre, nel FSH, le HDL risultarono un marcatore di malattia coronarica assai più forte delle LDL. Una relazione analoga è stata osservata in altri studi longitudinali per quanto riguarda gli eventi cerebrovascolari^{24,25}. Per comprendere quanto sia potente la relazione fra CHD e HDL è utile confrontarla con quella che regola il rapporto fra CHD ed LDL (figura 2). La pendenza delle due curve di figura 2 esprime bene il maggior impatto delle HDL sul rischio coronarico rispetto alle LDL.

Studi clinici

Nel Veterans Affairs High Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT) condotto su 2.531 pazienti con diagnosi di CHD e bassi livelli di HDL all'inclusione (~32 mg/dL), il trattamento con gemfibrozil ha incrementato le HDL da 31.5 a 33.4 mg/

Figura 2. Relazione fra concentrazioni delle LDL (pannello A) e delle HDL (pannello B) e rischio coronarico. La pendenza della curva in (B) è circa tre volte maggiore che in (A).

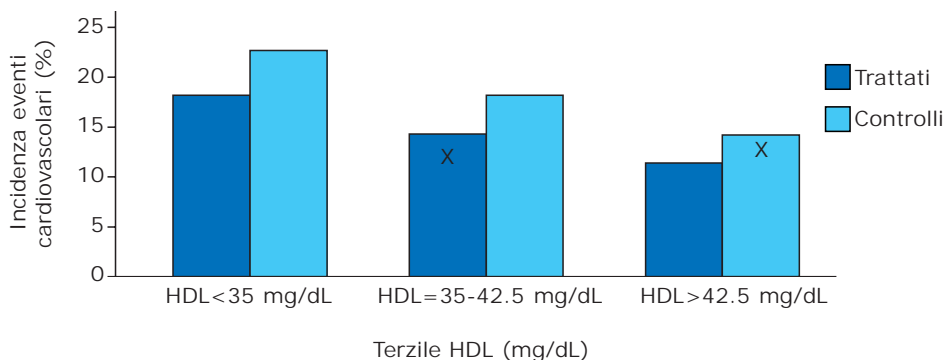


dl (+9%), senza alterazioni significative di altri parametri lipidici²⁶. In questo studio quindi, la riduzione a 5.1 anni del rischio di infarti fatali (-22%) e di ictus (-27%) poteva essere attribuita prevalentemente all'incremento delle HDL.

Risultati ancora più interessanti sono quelli presentati nella meta-analisi di Baigent su 14 trial per complessivi 90.056 pazienti inclusi, che ha consentito di valutare il peso di bassi valori di HDL in *pazienti trattati con statine che avevano raggiunto il target LDL desiderato* (figura 3).

Nella figura 3 è interessante confrontare il tasso di eventi registrato fra i **non trattati** (14.2%) del terzo terzile (HDL>42.5 mg/dL) con il tasso di eventi registrato fra i **trattati** (14.3%) del secondo terzile (HDL=35-42.5 mg/dL): i non trattati con statina, *per il solo fatto di possedere livelli più elevati di HDL*, sono andati incontro allo stesso numero di eventi dei pazienti trattati ma con livelli di HDL più bassi di circa 4 mg/dL: una prova evidente della efficacia ateroprotettiva delle HDL.

Figura 3. Effetto delle HDL sul rischio cardiovascolare a parità di riduzione delle LDL dopo trattamento con statine. La suddivisione dei pazienti in 3 terzili evidenzia un incremento di RR di circa il 60% fra il terzile più basso (HDL <35 mg/dL) e quello più alto (HDL >42.5 mg/dL). (Dati da Baigent C et al.¹²).



Strategie per incrementare le HDL

Le concentrazioni plasmatiche di HDL sono sensibili a vari stimoli ma, ad eccezione di misure congiunte ed energiche sullo stile di vita e sulla dieta, per esempio importante riduzione della massa grassa ed allenamento aerobico intenso, le variazioni risultano modeste.

In quali pazienti aumentare le HDL

Le linee Guida NCEP-III definiscono come *desiderabili* valori di HDL >40 mg/dL negli uomini e >50 mg/dL nelle donne, ma non sono particolarmente severe nel raggiungimento di tali valori. Una *survey* del 2005 condotta in 10 Paesi europei su 8.545 soggetti ha evidenziato che il 35% dei soggetti valutati aveva valori di HDL minori della soglia prima citata, con punte molto maggiori (in Italia 43% degli esaminati)²⁷. È interessante notare che bassi livelli di HDL si registrano anche in elevate percentuali di pazienti inclusi nei bracci in trattamento attivo degli studi clinici: nello studio LIPID i valori medi all'inclusione erano di circa 36 mg/dL, con valori medi dopo 6.2 anni di trattamento con pravastatina pari a circa 38 mg/dL²⁸. Sulla base di queste osservazioni, l'European Expert Panel suggerisce che in tutti i pazienti con pregressa CHD i valori di HDL dovrebbero essere >40 mg/dL, un obiettivo estrapolabile a tutti i pazienti ad alto rischio, indipendentemente dal raggiungimento del target LDL. In prevenzione primaria il controllo del peso corporeo e l'attività fisica devo-

no essere attuate preventivamente e risultano utili nel migliorare il profilo lipidico in una buona percentuale di pazienti. Se il target HDL non è stato raggiunto neppure dopo somministrazione di una statina, potrebbe essere prevista la terapia combinata con niacina.

Niacina e HDL

L'impiego della niacina (acido nicotinico o vitamina B3) è ben noto sin dalla metà degli anni '50, quando fu dimostrato che questa molecola migliorava sensibilmente i più importanti parametri lipidici, in particolare trigliceridi e colesterolo HDL²⁹. Nella successiva decade, la molecola fu sottoposta a valutazioni cliniche ed angiografiche, dimostrando che la sua somministrazione si associava a regressione della placca aterosclerotica³⁰. In studi successivi, la molecola ha mostrato di aumentare in misura ampia le HDL, in particolare le frazioni *HDL-2 ed HDL-3*; inoltre, a fronte di una riduzione modesta delle LDL (~10%), essa riduce i trigliceridi, le VLDL, la Proteina C-Reattiva misurata con metodo ad alta sensibilità, il fibrinogeno e la formazione di LDL piccole e dense, facendo virare il profilo lipidico in senso anti-aterogeno ed anti-infiammatorio³¹.

Sfortunatamente, a fronte di tale caratteristiche, la molecola non ha riscosso nella pratica clinica il meritato ruolo, sia a causa delle reazioni avverse cutanee ed epatiche associate alla formulazione convenzionale (rilascio rapido), sia per il possibile rischio di interferenza con il metabolismo glucidico^{32,33}. Inoltre, la sopraggiunta disponibilità di ipolipemizzanti mol-

to efficaci sulle LDL e più maneggevoli, come le statine, ha contribuito alla rapida obsolescenza della molecola.

Niacina a rilascio controllato

In conseguenza della scarsa maneggevolezza, la niacina IR (rilascio immediato) è stata oggetto di due modifiche farmaceutiche finalizzate a rallentare l'assorbimento e, conseguentemente i picchi plasmatici, ritenuti responsabili della vasodilatazione cutanea: all'inizio degli anni '80 fu introdotta una formulazione a rilascio rallentato (Niacina SR), presto abbandonata per l'incremento dell'epatotossicità e seguita verso la metà degli anni '90 da una formulazione a matrice di gel, capace di rilasciare la molecola nell'arco di 8-12 ore (Niacina ER), con basse concentrazioni di picco, raggiunte lentamente dopo circa 6-8 ore dall'assunzione³⁴.

Poiché il *flushing* e l'epatotossicità sono correlati alle concentrazioni dei metaboliti provenienti da due di-

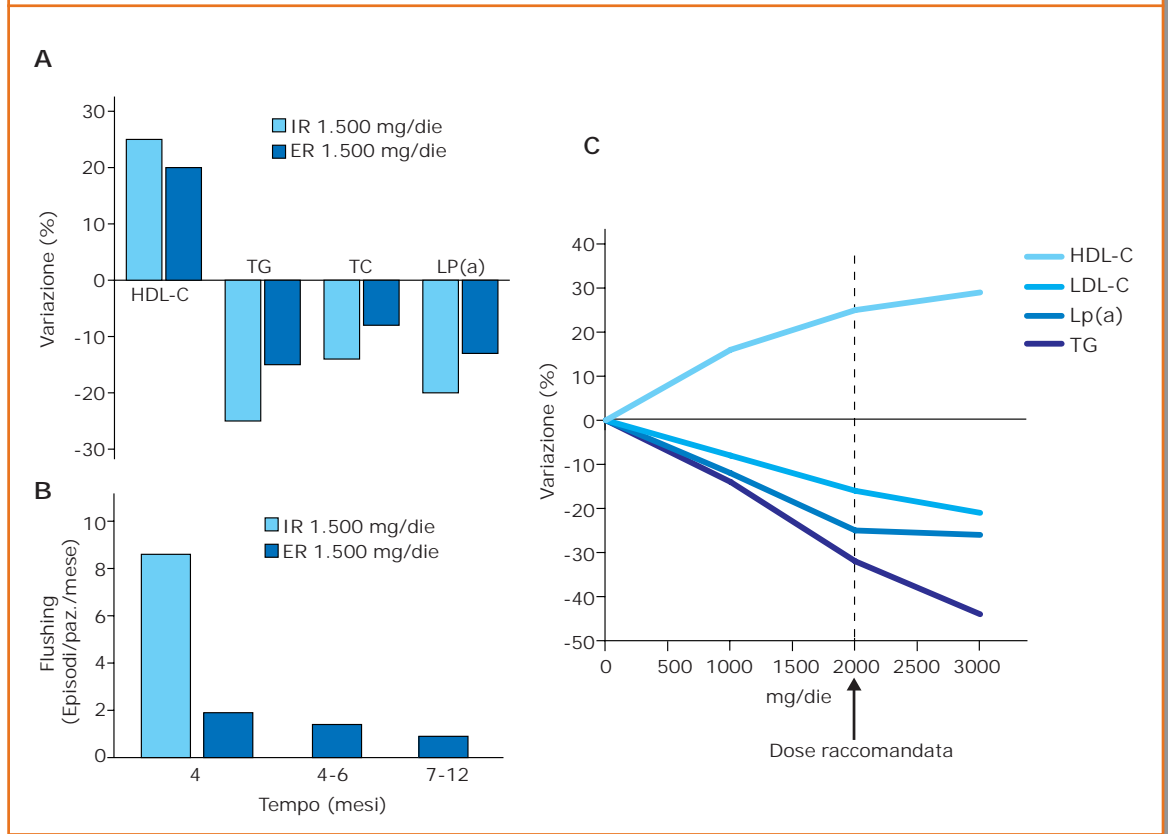
verse vie metaboliche, caratterizzate da diversa cinetica, questa ultima formulazione consente di ridurre sia le concentrazioni di acido nicotinurico, il metabolita vasodilatatore responsabile del *flushing*, sia le concentrazioni dei metaboliti provenienti dall'amidazione e responsabili degli effetti epatotossici (nicotinammide, nicotinammide adenin-dinucleotide, etc)³⁵. L'equivalenza biologica e clinica della formulazione ER con quella tradizionale è stata comprovata da numerosi studi clinici (figura 4).

Oltre agli effetti su HDL e trigliceridi, la niacina esercita potenti effetti anche sulla Lp(a), sulla PCRhs e sulla disfunzione endoteliale.

Benefici della niacina

La niacina è stata impiegata in pochi studi clinici e/o angiografici e quasi sempre in associazione ad altre misure ipolipemizzanti (dieta, resine fibrati, statine, etc), dimostrando effetti positivi sia rispetto al pla-

Figura 4. Effetti biologici (pannello A) e flushing (pannello B) della formulazione di niacina a rilascio controllato (ER) rispetto alla formulazione tradizionale (IR). Nel pannello (C) sono riportati gli effetti biologici della formulazione ER in relazione alla dose. (Dati da McGovern M 2005³⁶, Knopp RH 1998³⁷).



cebo sia rispetto rispetto alla monoterapia. Questi studi sono esclusivamente di prevenzione secondaria e ad oggi i benefici della niacina in pazienti ad alto rischio ma senza CHD (diabete, sindrome metabolica, etc) non sono noti. Inoltre, anche negli studi di terapia combinata, il disegno sperimentale e la scarsa numerosità dei pazienti inclusi non hanno consentito di valutare l'effetto additivo della niacina rispetto a molecole con riconosciuta efficacia, che è invece l'obiettivo degli studi recentemente disegnati, come il **SEACOST** (Safety and Efficacy of a Combination of Extended-Release Niacin and Simvastatin in Patients with Dyslipidemia), l'**AIM-HIGH** (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides and Impact on Global Health Outcomes) e l'**HPS-2**, una d una estensione dell'Heart Protection Study. Questi trial prevedono l'aggiunta di niacina a pazienti già *in trattamento con statine* ed i risultati ci diranno in che misura l'aggiunta di niacina inciderà sul rischio residuo. In attesa di questi risultati, previsti nei prossimi tre anni, non vanno però sottovalutati i dati già oggi disponibili e provenienti dagli studi riportati in tabella 1.

Effetti sulla placca

Gli effetti della niacina in combinazione con altri farmaci sono stati valutati sia in studi che prevedevano l'angiografia per la valutazione di progressione-regressione delle stenosi (placche) coronariche, sia in studi con ecodoppler (placche carotidee) per la valutazione seriale del complesso intima-media carotideo (CIMT), un end point surrogato di eventi vascolari. Questi studi hanno dimostrato che l'incremento delle HDL, *in aggiunta alla riduzione delle LDL*, contribuiva efficacemente ad arrestare il processo di accrescimento della placca, un risultato oggi ottenibile solo con le statine più efficaci ad alte dosi.

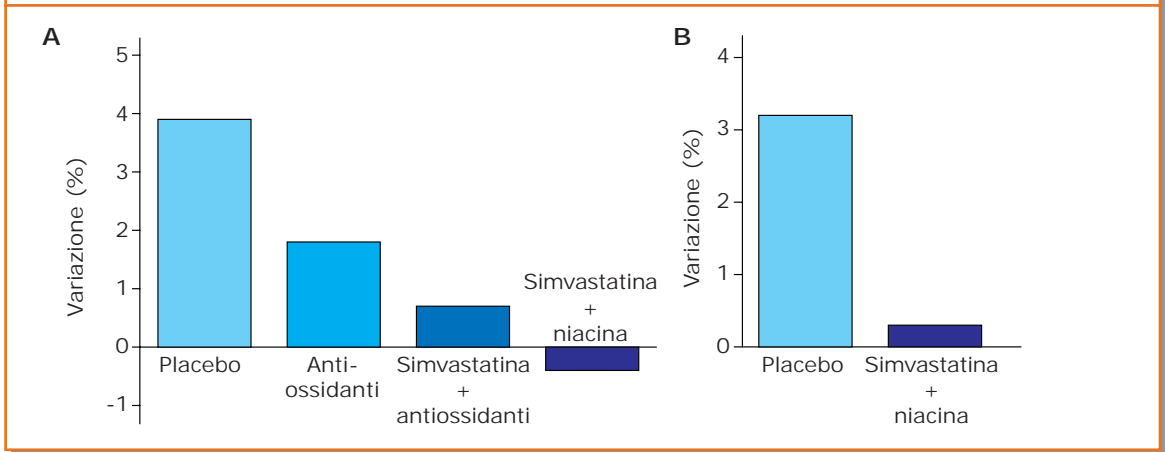
HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS)

In questo trial 160 pazienti con malattia coronarica, bassi valori di HDL (<40 mg/dl) e livelli di LDL nei limiti, sono stati allocati al trattamento con niacina (media di 2.4 g/die) in aggiunta al trattamento con simvastatina (media di 13 mg/die) per tre anni⁴¹. A fronte di un incremento delle HDL del 29% nei pa-

Tabella 1. Effetti della somministrazione di niacina sugli eventi clinici o sulla placca osservati in studi di prevenzione secondaria.

Trial/Autore (anno)	Descrizione	Controllo	Effetto Niacina	p
Coronary Drug Project ³⁸	8.341 pazienti con IMA trattati con niacina (3 g/die) per 5 anni. End point primario mortalità per IMA	12.2%	8.9%	<0.05
Coronary Drug Project 15 aa follow-up ³⁹	Estensione del follow-up a 15 anni. End point mortalità totale	58.2%	52.0%	<0.05
Stockholm Ischaemic Heart Disease ⁴⁰	276 pazienti con IMA trattati con clofibrato più niacina. End point primario mortalità totale	29.7%	21.8%	<0.05
HATS ⁴¹	160 pazienti con CHD e bassi livelli di HDL trattati per tre anni con simvastatina più niacina (2.4 g/die). End point eventi cardiovascolari	24%	3%	0.03
Coronary Drug Project sub-analisi in pazienti con sindrome metabolica follow-up ⁴²	Sub-analisi del CDP su 1.119 pazienti con niacina vs 2.787 pazienti a placebo stratificati mostrando medesima efficacia in presenza o assenza di sindrome metabolica. End point mortalità totale a 15 anni:			
	-Sindrome metabolica	64%	60%	0.05
	-No sindrome metabolica	57%	50%	0.05

Figura 5. Variazione delle stenosi in pazienti randomizzati a vari trattamenti. Nel pannello (A) i risultati si riferiscono all'intera popolazione studiata. Nel pannello (B) variazioni relative alla coorte con sindrome metabolica (SM). (Dati da Brown BG et al 2001⁴¹ e Vittone F et al 2007⁴³).



zienti in terapia combinata si è osservata una riduzione media delle stenosi su 9 segmenti prossimali dell'arteria coronarica precedentemente individuati (figura 5).

In una recente sub-analisi di questo studio è stato verificato che l'efficacia della terapia combinata con niacina è molto ampia anche nei pazienti insulino-resistenti ed in quelli con sindrome metabolica senza incremento della glicemia, nonostante la possibile interferenza della niacina con l'omeostasi glucidica (figura 5B).

benché l'ARBITER non sia stato disegnato per misurare end-point clinici, è noto che la riduzione dello spessore intima-media è un marker surrogato molto affidabile di eventi cerebro- e cardiovascolari⁴⁶.

Effetti sugli eventi

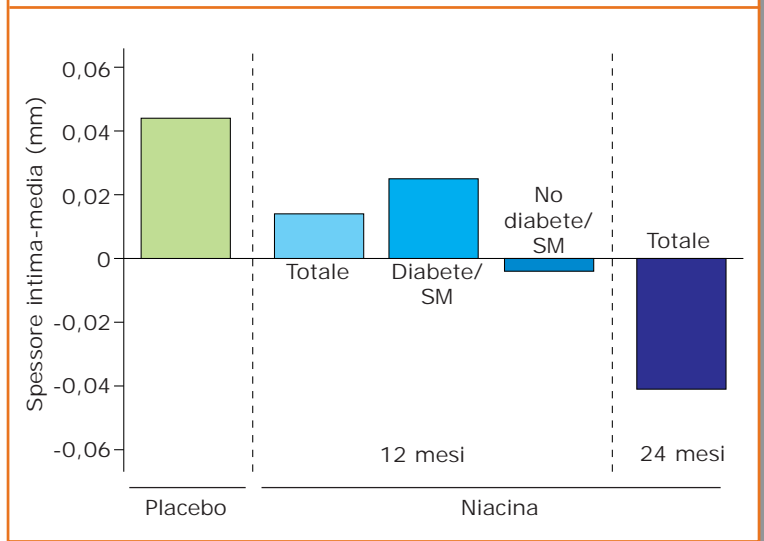
L'impatto clinico dell'associazione niacina più varie misure ipolipemizzanti (dieta, farmaci di varie classi etc) è stato valutato sino ad oggi solo in studi clinici di modeste dimensioni che, a fronte di un trend sem-

Studio ARBITER

I benefici della somministrazione congiunta di niacina ER (dose media 1g/die) e di simvastatina (dose media 37 mg/die) rispetto alla sola simvastatina sono stati esplorati nello studio Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER-2), con un follow-up a 12 mesi e nella sua estensione a 24 mesi (ARBITER-3)^{44,45}. In questi due studi l'aggiunta di niacina ha incrementato le HDL del 23% e ridotto sensibilmente la progressione aterosclerotica sin dal primo anno, con elevata significatività dopo 24 mesi di trattamento (figura 6).

Questi dati dimostrano che l'incremento delle HDL (niacina) è efficace sulla placca indipendentemente dalla riduzione delle LDL (statina) e,

Figura 6. Effetti dell'aggiunta di niacina sulla progressione delle placche carotidee: appare evidente il ruolo protettivo della niacina. (Dati da Taylor AJ 2004⁴⁴ e Taylor A 2006⁴⁵).



pre positivo non hanno garantito una sufficiente potenza statistica. Tuttavia, in questi trial la terapia combinata statina/niacina, ma anche statina/gemfibrozil, ha dimostrato di ridurre gli eventi clinici in misura ampia in valore assoluto (Riduzione RR >60%) e comunque mai osservata sino ad oggi^{40,41,45,47}.

Coronary Drug Project

In questo studio sono stati reclutati 8.341 pazienti (30-64 anni) con pregressa diagnosi di infarto acuto del miocardio allocati a differenti regimi ipolepimezzanti (clofibrato, estrogeni, destrotiroxina, niacina) e seguiti per oltre 5 anni³⁸. Il trattamento con estrogeni e destrotiroxina fu interrotto prematuramente a causa degli eventi avversi. Gli effetti della niacina (3 g/die) su 1.119 pazienti furono comparati a quelli registrati su 2.789 pazienti di controllo (placebo) in termini di eventi clinici cardio- e cerebrovascolari (figura 7). E' interessante notare che in questo studio i pazienti non erano stati stratificati sulla base dei valori di HDL e che ad eccezione dell'end-point composito, IMA non fatali più mortalità coronarica, nel quale si è registrata una riduzione del rischio relativo del 15% ($p < 0.05$), per tutti gli altri end-point valutati le riduzioni di RR sono risultate simili a quelle osservate negli anni successivi nei grandi trial con statine.

Al di là dei risultati registrati durante il periodo di follow-up è interessante inoltre notare che, nove anni dopo il termine del trial e la sospensione della niacina, nella maggior parte dei pazienti in trattamento attivo vi era ancora un beneficio netto in termini di

mortalità totale pari all'11% (52% vs 58.2%; $p = 0.0004$)³⁹. In una recente analisi *post hoc* di questa coorte, i benefici della somministrazione di niacina sono risultati simili sia nel sottogruppo con sindrome metabolica (MS) sia in quello senza MS⁴². In questa analisi è stato possibile valutare sia la mortalità totale a 15 anni sia il tasso di IMA a 6 anni. E' stata quindi osservata una riduzione del rischio relativo di morte a 15 anni pari al 14% in entrambi i sottogruppi, mentre i dati relativi all'IMA a 6 anni hanno evidenziato una riduzione di RR assai maggiore nei pazienti con insulinoresistenza (RR-57%; $p = n.s.$) rispetto ai normoinsulinemici (RR -30%; $p = n.s.$).

Studio HATS

Nello studio HATS precedentemente citato, l'aggiunta di niacina al trattamento con simvastatina ha determinato una riduzione di RR di eventi cardiovascolari maggiori (infarti, ictus e rivascolarizzazioni) pari al 90% dopo 38 mesi di follow-up (figura 8).

Studio ARBITER-2

Benché questo studio non sia stato disegnato per rilevare con sufficiente sensibilità gli eventi clinici, è utile riportare il trend registrato dopo 12 mesi di follow-up. Nei 78 pazienti valutabili del braccio simvastatina/niacina si sono verificati 4 eventi cardiovascolari maggiori (1 infarto fatale, 2 sindromi coronariche acute ed 1 rivascolarizzazione) contro 11 eventi registrati nei 71 pazienti in monoterapia con simvastatina (2 infarti fatali, 1 ictus, 2 sindromi coronariche acute, 4 rivascolarizzazioni e 2 eventi periferici).

Figura 7. Benefici della somministrazione di niacina su differenti end-point clinici. (Dati da Coronary Drug Project 1975³⁸).

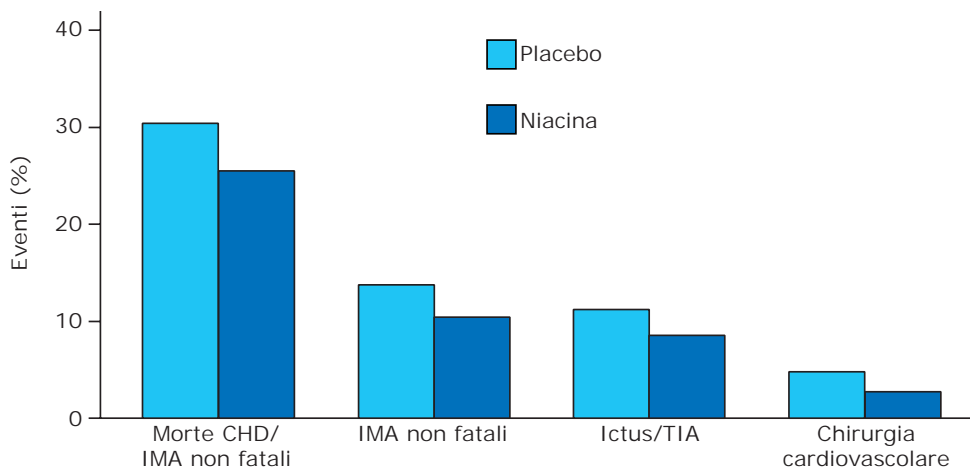
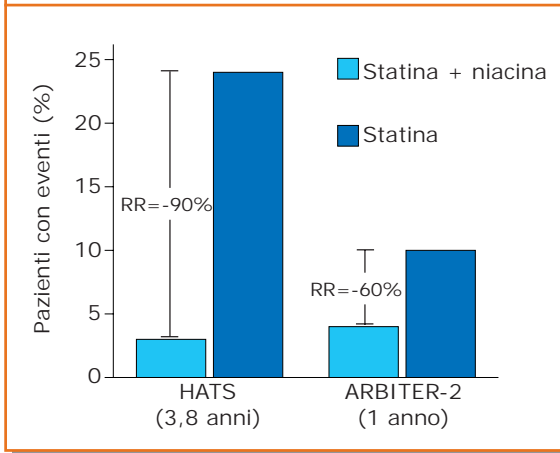


Figura 8. Riduzione del rischio di eventi cardiovascolari maggiori osservata nello studio HATS e nello studio ARBITER-2. (Dati da Brown GB 2001⁴¹ e Taylor AJ 2004⁴⁴).



In questo caso la riduzione di RR è risultata prossima al 60% (figura 8B).

La dimostrazione che l'efficacia della niacina nel ridurre il carico aterosclerotico è indipendente dai livelli di LDL e si esprime anche quando associata a molecole diverse dalle statine, è stata recentemente confermata dal Air Force Regression Study (AFREGS). In questo trial, la combinazione tripla di niacina (max 3 g/die) più gemfibrozil più colestiramina per 2.7 anni ha determinato una riduzione delle LDL del 26% ed un incremento delle HDL del 36%, con una riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori del 52%⁴⁷.

Conclusione

Complessivamente i dati ad oggi disponibili indicano che l'aggiunta di niacina a pazienti in prevenzione secondaria, già in trattamento ottimale con una statina (LDL <100 mg/dL), migliora sensibilmente la prognosi, con un riduzione del rischio di nuovi eventi *almeno doppio* rispetto alla monoterapia. I benefici sono associati all'incremento delle HDL ed indipendenti dal *guadagno* già ottenuto sulle LDL, ma altri target potrebbero evidenziarsi in studi futuri (LDL piccole e dense, PCR). Allo stato attuale, dopo il fallimento di altri farmaci in sviluppo (torcetrapib), questa terapia sembra l'unica facilmente accessibile per efficacia, costo e sicurezza.

Le reazioni avverse sono quelle tipiche della niacina (flushing) ed oggi più modeste grazie alla disponibi-

lità della formulazione a rilascio prolungato. Il rischio di alterazioni del profilo glucidico appare trascurabile ed i benefici nel paziente diabetico o con sindrome metabolica potrebbero essere anche maggiori di quelli riscontrati nella popolazione generale. Fermo restando che sulla base delle linee guida le LDL rimangono il target primario, i risultati provenienti dai trial sino ad oggi condotti con la terapia combinata statina/niacina suggeriscono un consistente beneficio in tutti pazienti trattati, in particolare in quelli con valori di HDL <40 mg/dL. Per tali ragioni, i vari panel internazionali suggeriscono un valore minimo delle HDL >40 mg/dL in tutti i pazienti ad alto rischio, fermo restando il conseguimento del goal LDL. Nel caso in cui il risultato sulle LDL non dovesse essere perseguibile a causa di elevati valori iniziali o di scarsa tollerabilità della statina alle dosi più alte, potrebbero essere auspicabili valori HDL più alti.

Bibliografia

1. **Castelli WP.** Cholesterol and lipids in the risk of coronary artery disease — the Framingham Heart Study. *Can J Cardiol* 1988; 4 (suppl A):5A-10A.
2. **Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al.** Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84:238-244.
3. **Davidson MH.** Reducing residual risk for patients on statin therapy: the potential role of combination therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96(9A):3K-13K.
4. **Hausenloy DJ, Yellon DM.** Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008; 94:706-714.
5. **Superko RH, King S.** Is lowering low-density lipoprotein an effective strategy to reduce cardiac risk? *Circulation* 2008; 117:560-568.
6. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of The 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). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
7. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
8. **De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al;** Third Joint Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease and Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease and prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 2003; 171:145-155.
9. **Genest J, Frohlich J, Fodor G, et al.** Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. Recommendations for the management of dyslipidemia and the prevention of cardiovascular disease: summary of the 2003 update. *CMAJ* 2003; 169:921-924.
10. **Shepherd J.** Statins for primary prevention: strategic options to save lives and money. *J R Soc Med* 2004; 97:66-71.
11. **Citrome L.** Show me the evidence: using number needed

- to treat. *South Med J* 2007; 100:881-884.
12. Baigent C, Keech A, Kearney PM, *et al.* Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 2: 366:1267-1278.
 13. Briel M, Studer M, Glass TR, *et al.* Effects of statins on stroke prevention in patients with and without coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 117:596-606.
 14. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
 15. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, *et al.* European Consensus Panel on HDL-C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid—a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20:1253-1268.
 16. Espinosa-Larrañaga F, Vejar-Jalaf M; Latin American Group. The importance of low serum levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) as a cardiovascular risk factor. *Diab Vasc Dis Res* 2005; 2 (Suppl 1):S1-S8.
 17. Shepherd J, Betteridge J, Van Gaal L, *et al.*; European Consensus Panel. Nicotinic acid in the management of dyslipidaemia associated with diabetes and metabolic syndrome: a position paper developed by a European Consensus Panel. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:665-682.
 18. Pedersen TR, Assman G, Bassand JP, *et al.*; on behalf of the European Expert Panel. Reducing residual cardiovascular risk: the relevance of rising high density lipoprotein cholesterol in patients on cholesterol lowering treatment. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3 (Suppl 2):S1-S12.
 19. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, *et al.* Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256:2835-2838.
 20. Parhofer KG. Beyond LDL-cholesterol: HDL-cholesterol as a target for atherosclerosis prevention. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113:414-417.
 21. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298:786-798.
 22. Vogt A, Kassner U, Hostalek U, *et al.* Correction of low HDL cholesterol to reduce cardiovascular risk: practical considerations relating to the therapeutic use of prolonged-release nicotinic acid (Niaspan). *Int J Clin Pract* 2007; 61:1914-1921.
 23. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15.
 24. Tanne D, Yaari S, Goldbourt U. High-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic stroke mortality: a 21-year follow-up of 8586 men from the Israeli ischemic heart disease study. *Stroke* 1997; 28:83-87.
 25. Sacco RL, Benson RT, Kargman DE, *et al.* High-density lipoprotein cholesterol and ischemic stroke in the elderly: The Northern Manhattan stroke study. *JAMA* 2001; 285:2729-2735.
 26. Rubins HB, Collins D, Wittes JT, *et al.* Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1585-1591.
 27. Bruckert E, Baccara-Dinet M, McCoy F, *et al.* High prevalence of low HDL-cholesterol in a pan-European survey of 8545 dyslipidaemic patients. *Curr Med Res Opin* 2005; 21:1927-1934.
 28. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
 29. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD. Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem* 1955; 54:558-559.
 30. Ost CR, Stenson R. Regression of atherosclerosis during nicotinic acid therapy: study in man by means of repeated arteriographies. In Altschul R (Ed.) *Niacin in vascular disorder and hyperlipidemia*. Fort Lauderdale, Fla: Charles C. Thomas; 1964:245-262.
 31. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. *J Intern Med* 2005; 258:94-114.
 32. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med*. 2004; 164:697-705.
 33. Elam MB, Hunninghake DB, Davis K, *et al.* Effect of niacin on lipid and lipoprotein levels and glycemic control in patients with diabetes and peripheral arterial disease: the ADMIT study: A randomized trial. *Arterial Disease Multiple Intervention Trial*. *JAMA* 2000; 284:1263-1270.
 34. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, *et al.* Treatment Effect of Niaspan, a Controlled-release Niacin, in Patients With Hypercholesterolemia: A Placebo-controlled Trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996; 1:195-202.
 35. Pieper JA. Understanding niacin formulations. *Am J Manag Care* 2002; 8 (Suppl. 12):S308-S314.
 36. McGovern M. Niaspan: creating a new concept for raising HDL-cholesterol. *Eur Heart J* 2005; 7 (Suppl F):F41-F47.
 37. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, *et al.* Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night vs plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47:1097-1104.
 38. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231:360-381.
 39. Canner PL, Berge KG, Wenger NK *et al.* Fifteen year mortality in Coronary Drug Project Patients: long term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1245-1255.
 40. Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223:405-418.
 41. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, *et al.* Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-1592.
 42. Canner PL, Furberg CD, McGovern ME. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary Drug Project). *Am J Cardiol* 2006; 97:477-479.
 43. Vittone F, Chait L, Morse SJ, *et al.* Niacin plus Simvastatin Reduces Coronary Stenosis Progression Among Patients with Metabolic Syndrome Despite a Modest Increase in Insulin Resistance: A Subgroup Analysis of the HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS). *J Clin Lipidol* 2007; 1:203-210.
 44. Taylor AJ, Sullenberger IE, Lee HJ, *et al.* Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing

Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110:3512-3517.

45. **Taylor A, Lee HJ, Sullenberger LE.** The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; 22:2243-2250.
46. **Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al.** The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128:262-269.
47. **Whitney EJ, Krausaki RA, Personius BE, et al.** A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Int Med* 2005; 142:95-104.