

Nuove prospettive terapeutiche nell'ipercolesterolemia

Giovanni B. Vigna

U.O. Medicina Interna Universitaria, Az. Ospedaliera-Universitaria di Ferrara, Ferrara

Nel corso degli anni, vari studi epidemiologici hanno dimostrato come elevate concentrazioni plasmatiche del colesterolo-LDL (C-LDL) siano associate ad un aumentato rischio di patologie cardiovascolari. La terapia farmacologica delle ipercolesterolemie prevede soprattutto l'uso delle statine, farmaci in grado di inibire la sintesi epatica del colesterolo, di aumentare l'espressione dei recettori per le LDL e di ridurre le LDL plasmatiche. Studi clinici effettuati con statine hanno consentito riduzioni di C-LDL e benefici clinici mai raggiunti in precedenza, dimostrando come la relazione colesterolo-rischio cardiovascolare sia continua e graduale.

Non tutti i pazienti dislipidemici sono tuttavia trattati adeguatamente, in particolare non raggiungono il target indicato dalle linee guida i soggetti con le dislipidemie genetiche più severe. Vari trial randomizzati, condotti con dosaggi elevati di statine in pazienti a rischio cardiovascolare, hanno mostrato una riduzione più significativa degli eventi cardiovascolari rispetto a terapie con statine meno potenti od a dosaggi inferiori; purtroppo, questi stessi dosaggi di statine si sono rivelati essere associati ad aumentato rischio di miopatie, epatopatie e mortalità non cardiovascolare.

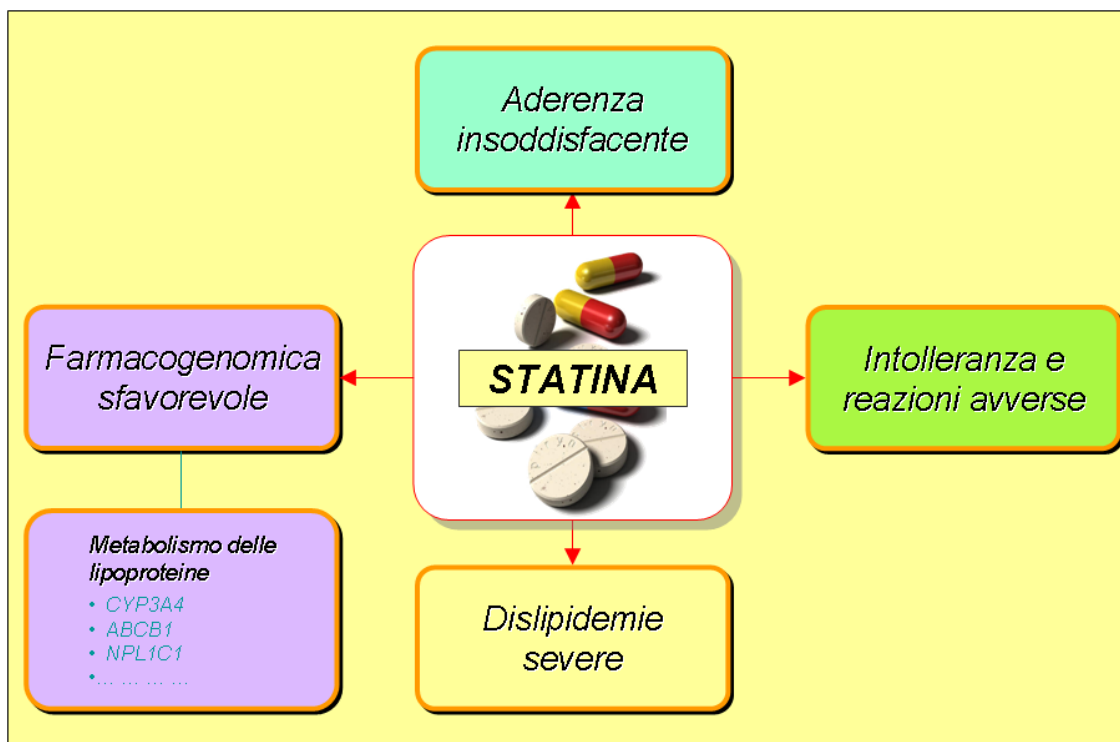


Figura 1: Meccanismi responsabili di inadeguata risposta terapeutica alle statine.

La terapia combinata di una statina con ezetimibe, o niacina rappresenta un approccio terapeutico innovativo ed ottimale per il controllo dell'ipercolesterolemia nell'elevato rischio cardiovascolare, essendo particolarmente efficace nel ridurre il C-LDL ai livelli indicati dalle linee guida e ben

tollerata. Dati meno confortanti sono emersi dall'associazione statine-fibrato. Sono infine in fase di sperimentazione avanzata alcuni farmaci promettenti con meccanismi innovativi.

Tabella 1: farmaci in alternativa o in associazione alle statine, nei soggetti con intolleranza alle statine e farmaci in fase di sperimentazione.

Farmaci in alternativa alle statine e di associazione

- ezetimibe
 - Studi: ENHANCE, SEAS, ARBITER 6-HALTS, SANDS, VYCTOR con risultati scarsamente confortanti. Studio SHARP: risultati favorevoli (insufficienza renale)
- fibrati
 - Studi: HHS, FIELD, ACCORD con effetti favorevoli nel sottogruppo con dislipidemia aterogena
- niacina ER (+laropiprant)
 - Studi HPS2-THRIVE, AIM-HIGH: tuttora in corso

Farmaci nell'intolleranza

- resine leganti i sali biliari
 - promettenti le molecole più recenti (colesevelam)
- (probuco)l
 - ritirato dal commercio in molte nazioni
- (nutraceutici)

I nuovi farmaci

- inibitori MTP (lomitapide), inibitori squalene-sintetasi, oligonucleotidi antisense (mipomersen), inattivatori PCSK9
 - analoghi tiroidei (eprotirome)
 - inibitori della CETP (anacetrapib), inibitori ACAT
-

Bibliografia essenziale

1. Vigna GB, Fellin R: Pharmacotherapy of dyslipidemias in the adult population. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11: 3041-3052.
2. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 376, 1670-1681 (2010). Bełtowski J, Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A. Adverse effects of statins - mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 209-28.
3. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875-84.
4. Bodor ET, Offermanns S. Nicotinic acid: an old drug with a promising future. *Br J Pharmacol* 2008; 153 (Suppl): S68-S75.
5. Howard WJ. The role of ezetimibe in the prevention of cardiovascular disease: Where do we stand after ARBITER 6-HALTS. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20: 295-300.
6. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, et al. Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention. *Nutr Res Rev* 2009; 22: 244-61.