

FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

usati nella terapia delle **iperlipidemie**



condizioni patologiche caratterizzate da un aumento dei livelli plasmatici di colesterolo e lipoproteine

responsabili di

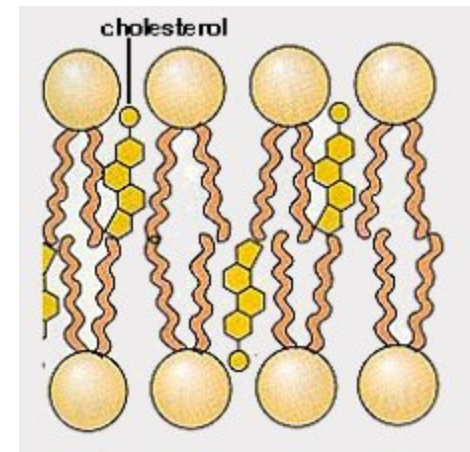
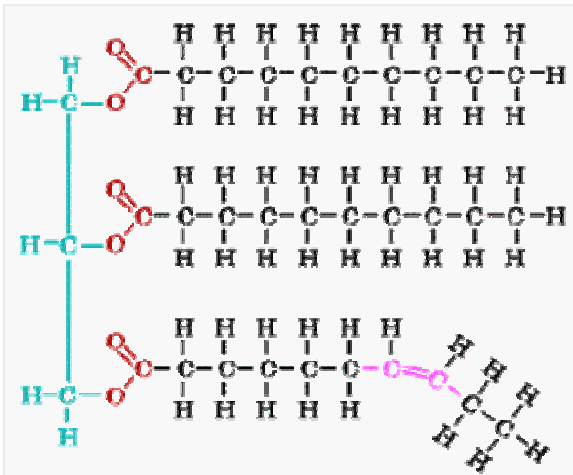
**ATEROSCLEROSI
MALATTIE CORONARICHE
FENOMENI TROMBOTICI
INFARTO MIOCARDICO**

Classificazione delle Iperlipidemie

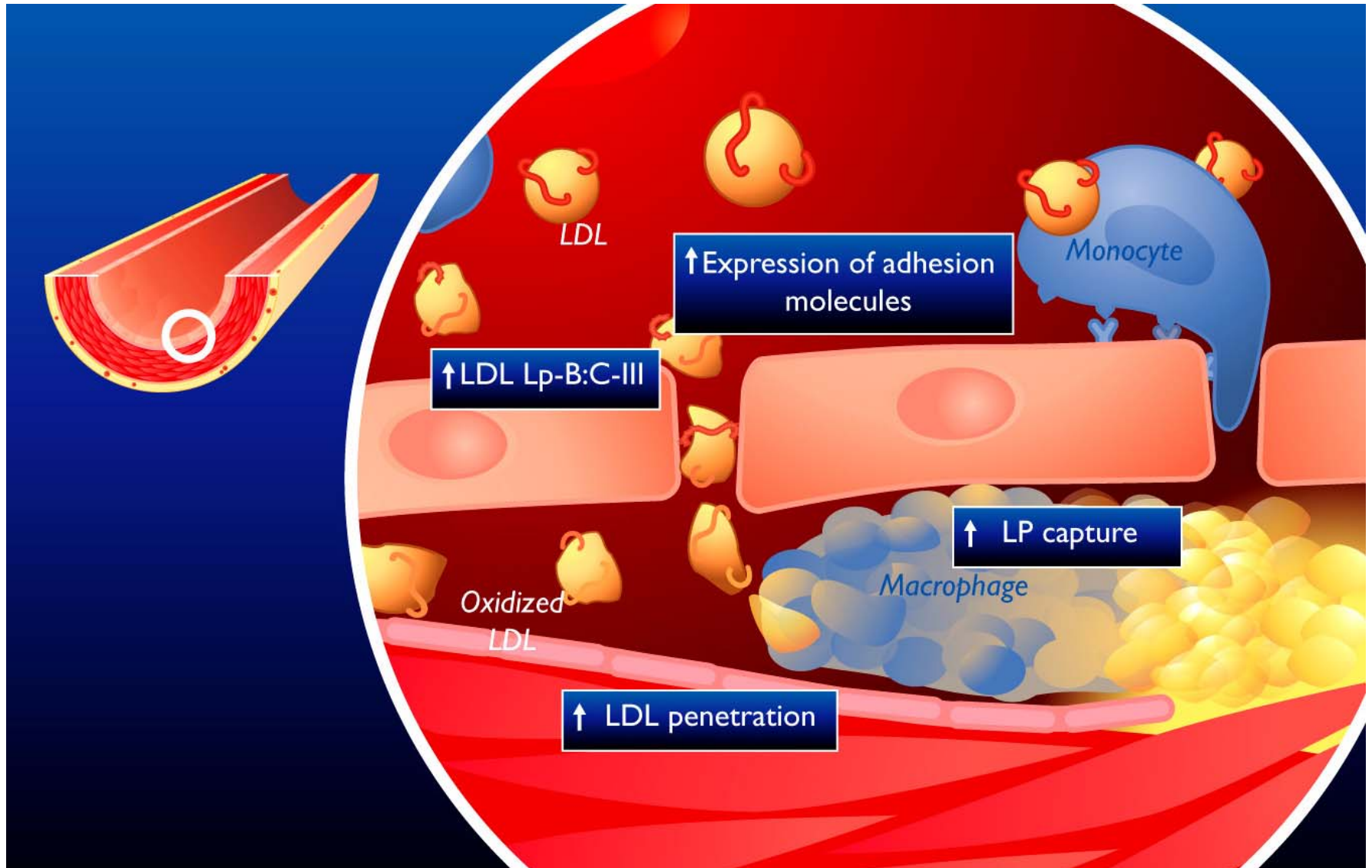
Ipercolesterolemia: **Colesterolo totale > 200 mg/dl**
Trigliceridi < 200 mg/dl

Iperlipidemia mista: **Colesterolo totale > 200 mg/dl**
Trigliceridi > 200 mg/dl

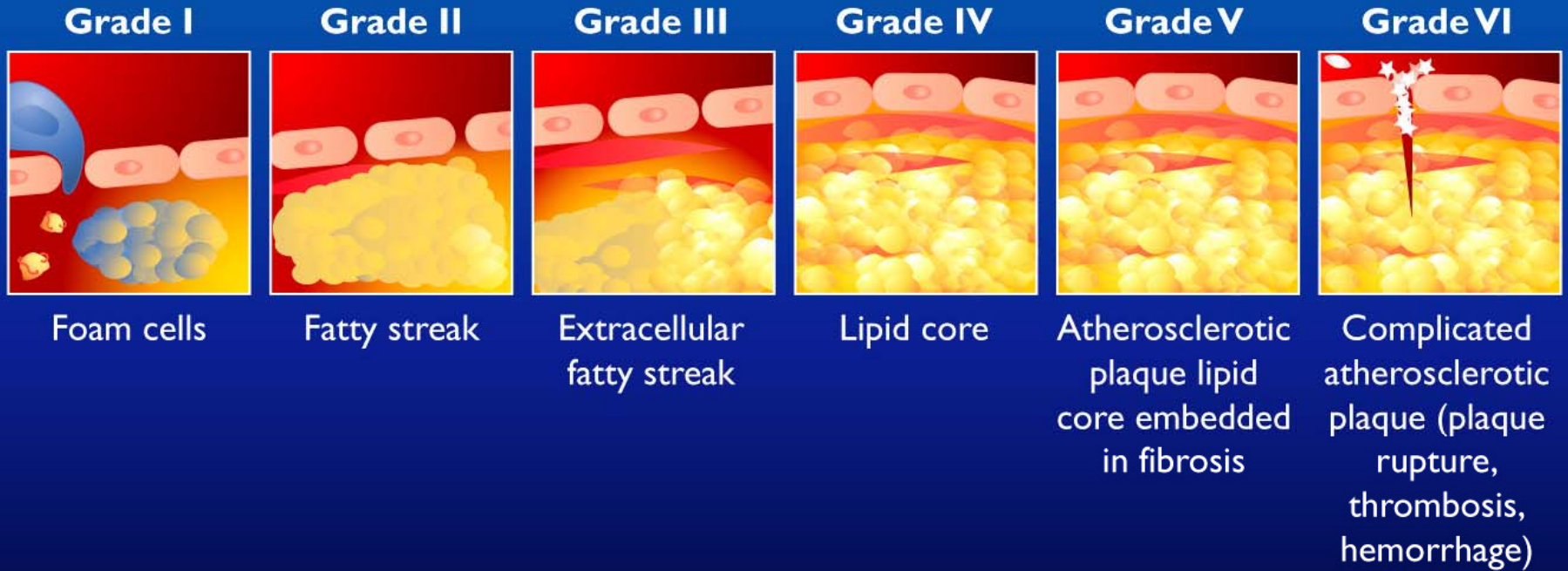
Ipertrigliceridemia: **Trigliceridi > 200 mg/dl**
Colesterolo totale < 200 mg/dl



Dislipidemia e aterosclerosi



Differenti stadi di sviluppo della placca aterosclerotica



- Intra- and extracellular accumulation of lipids
- Formation of lipid core

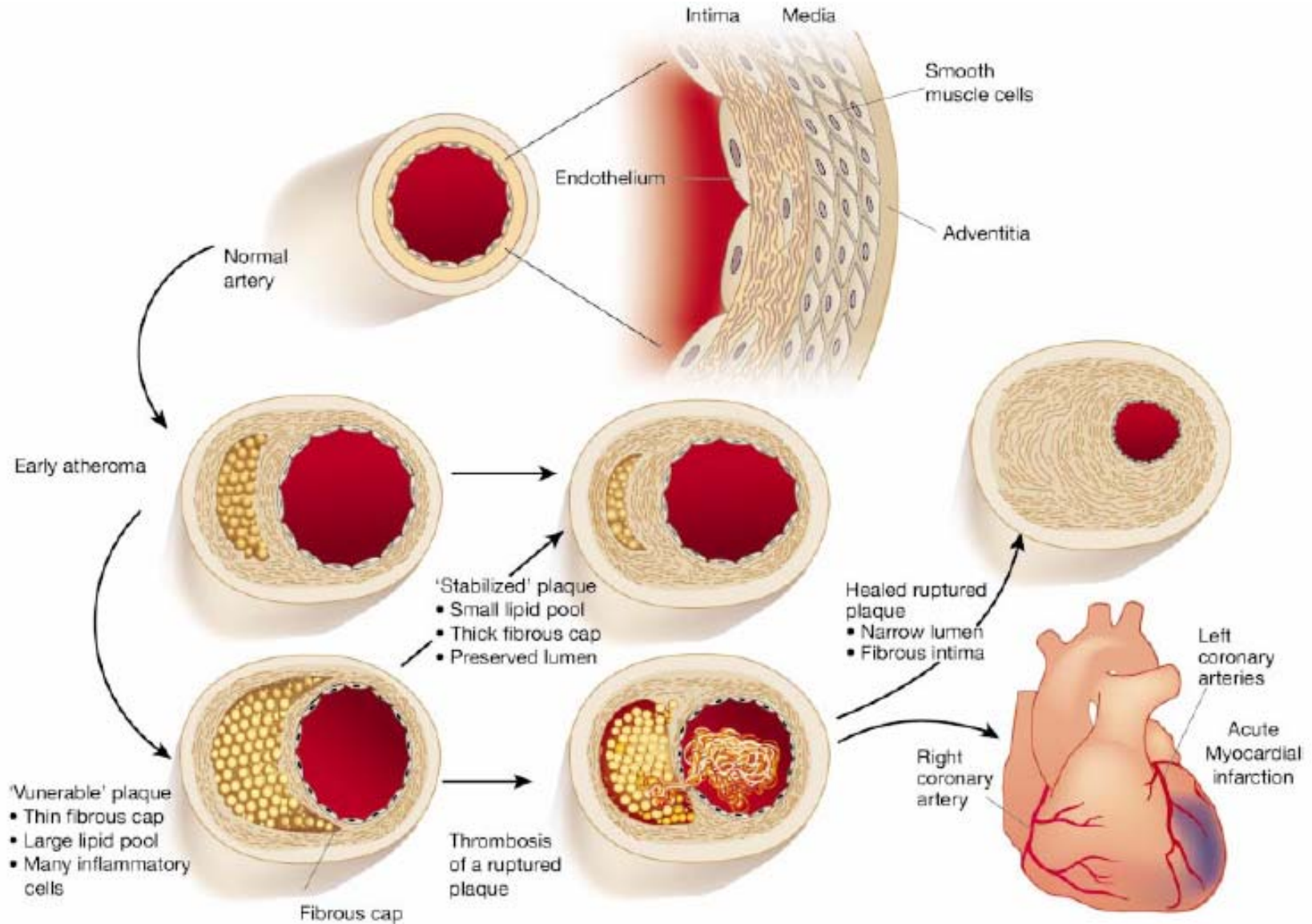
Development of fibrosis surrounding lipid core

- Plaque growth
- Atherothrombosis
- Plaque rupture

Asymptomatic

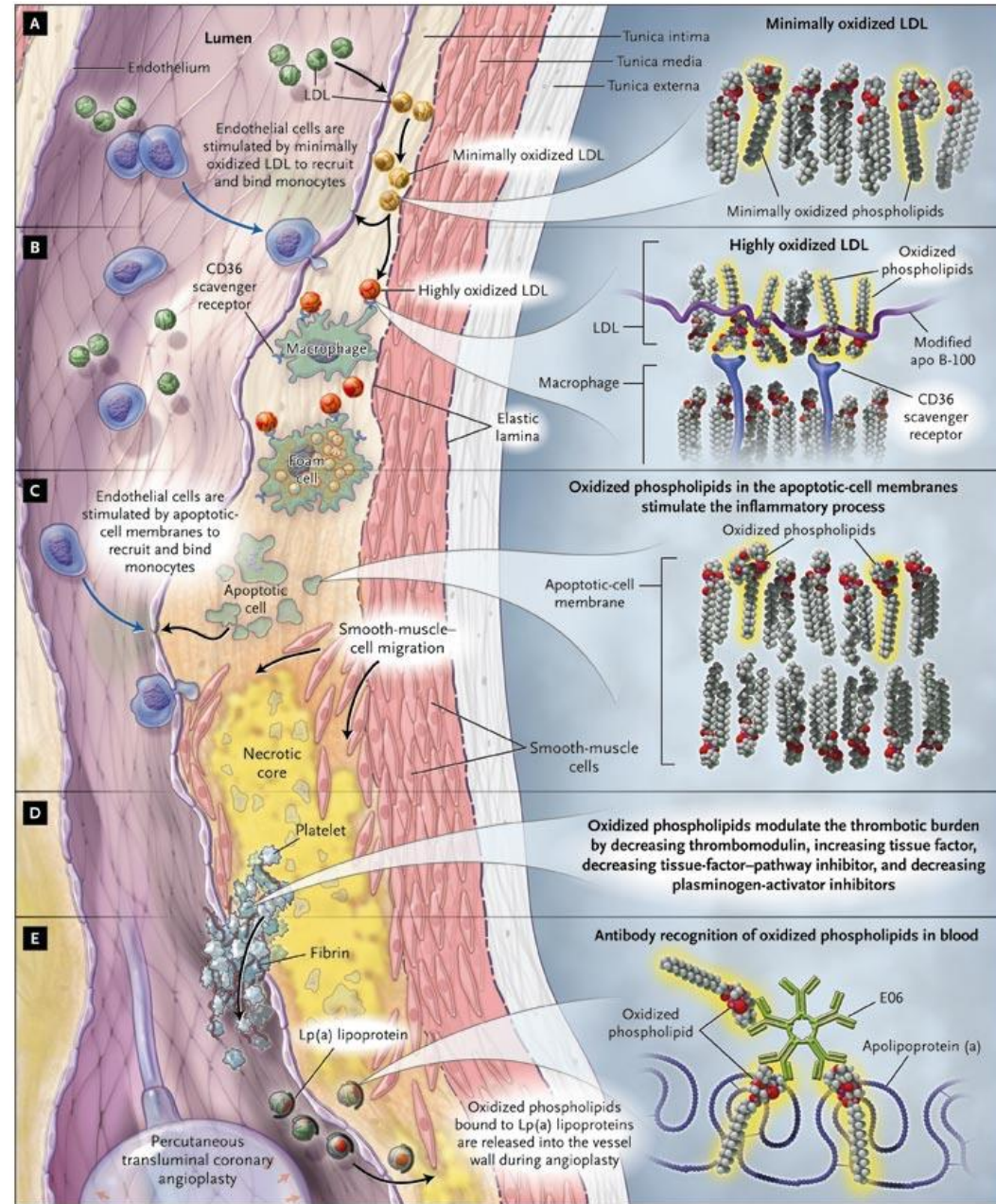
Eventual clinical events

La riduzione del flusso ematico può causare infarto del miocardio



Stress ossidativo e aterosclerosi

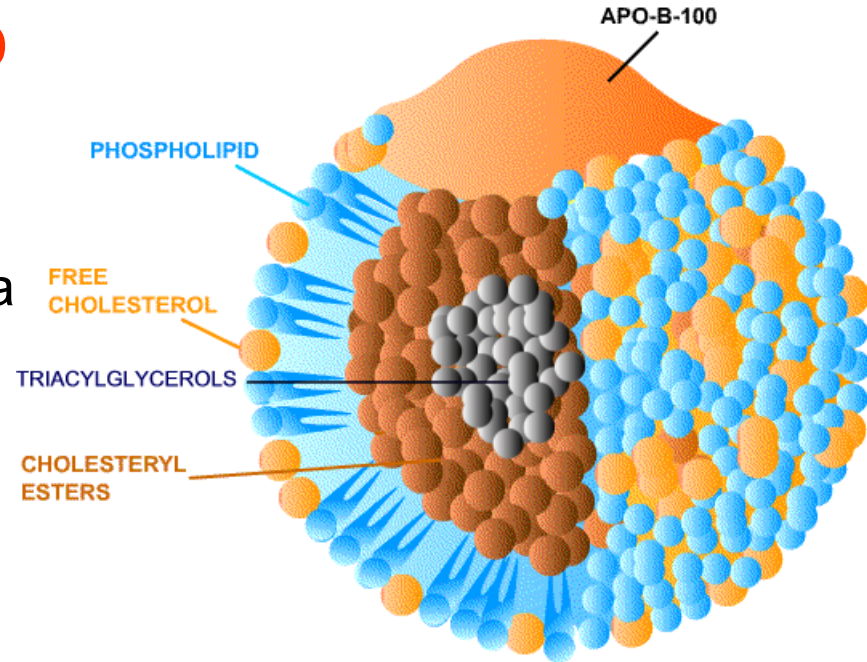
- Ossidazione LDL
- Captazione macrofagi parete vasale
 - Recettore SR-A (CD-36)
 - Cellule schiumose
 - ↑ infiammazione
- Trombosi



Trasporto del Colesterolo

Il colesterolo ha una **funzione essenziale nelle membrane biologiche**: ne modula la fluidità e separa l'ambiente intracellulare dall'esterno

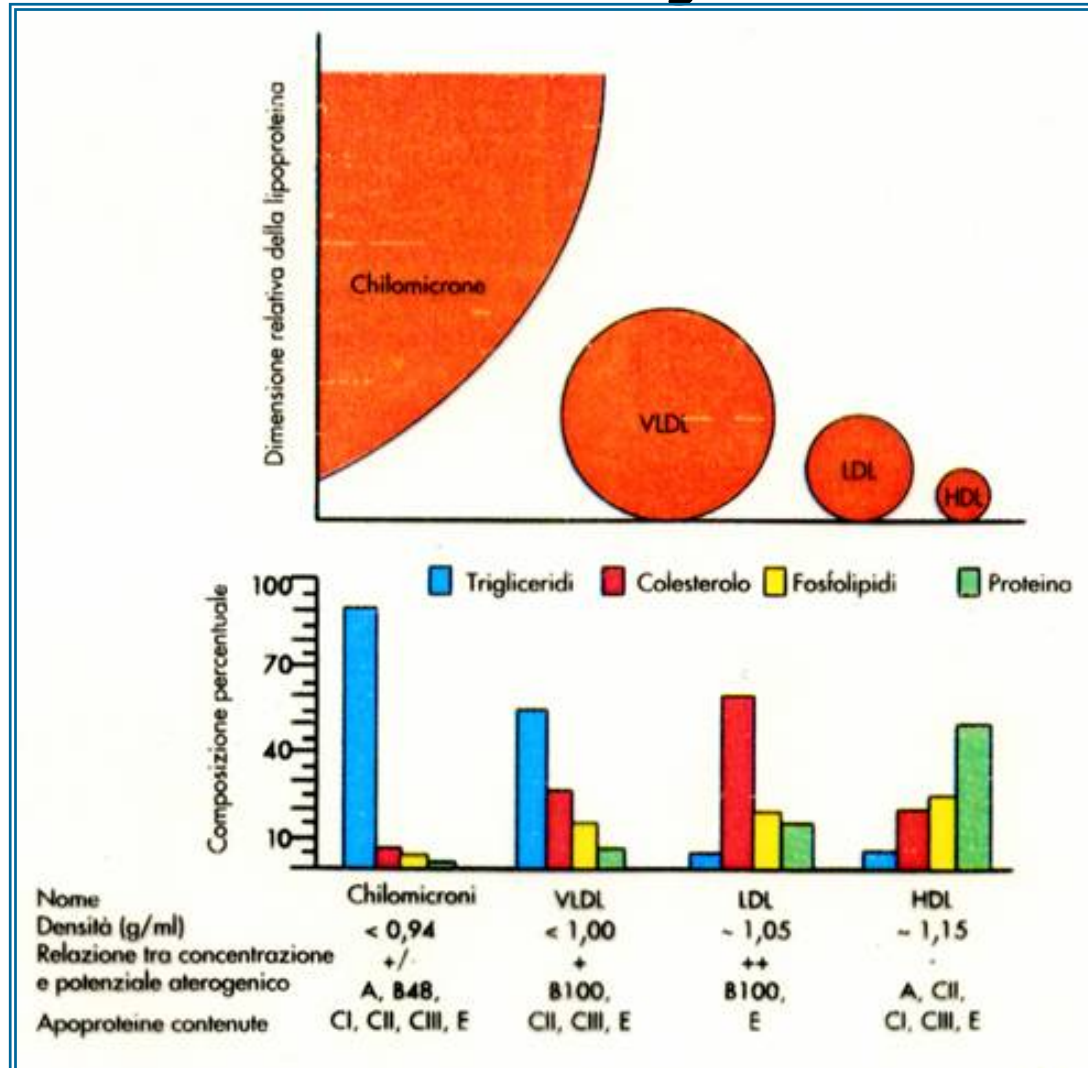
È precursore della sintesi di **ormoni steroidei e acidi biliari**



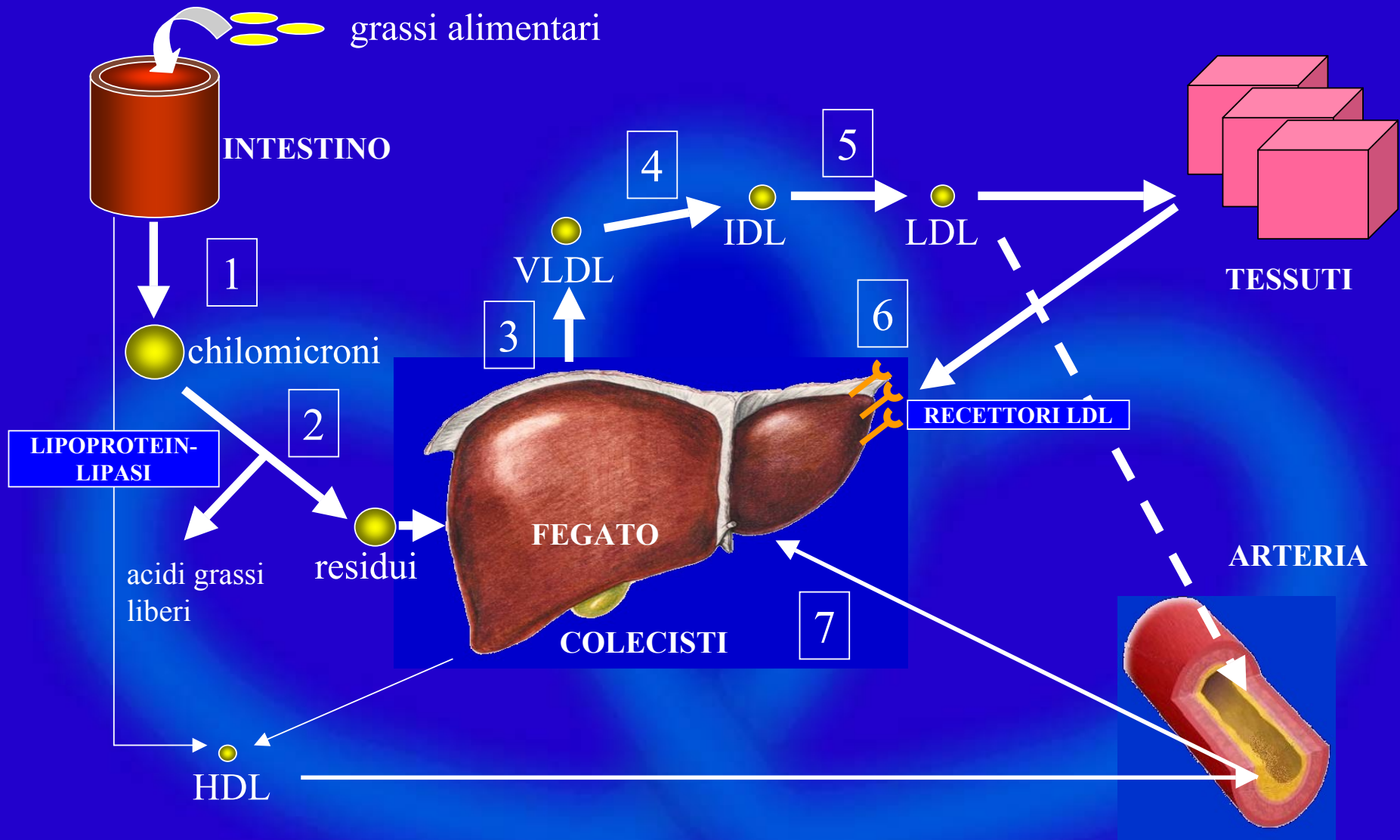
Il colesterolo insieme ai trigliceridi vengono trasportati nel plasma sotto forma di **lipoproteine** caratterizzate da un nucleo contenente lipidi non polari (**ESTERI DEL COLESTEROLO e TRIGLICERIDI**) circondato da un rivestimento polare di **FOSFOLIPIDI, COLESTEROLO LIBERO e APOPROTEINE**

Le **lipoproteine si dividono in 6 classi** differenti a seconda delle loro dimensioni, densità, rapporto tra trigliceridi ed esteri del colesterolo e della natura delle apoproteine situate in superficie

Nomenclatura, composizione, dimensioni e potenziale aterogenico delle lipoproteine che trasportano colesterolo e trigliceridi



VLDL: lipoproteine a bassissima densità; LDL: lipoproteine a bassa densità;
 HDL: lipoproteine ad elevata densità



1, l'intestino produce chilomicroni; 2, la lipoproteinlipasi scinde i chilomicroni in residui, captati dal fegato e acidi grassi liberi; 3, il fegato produce VLDL; 4: dalle VLDL alle IDL; 5, dalle IDL alle LDL; 6, le LDL dopo il contatto coi tessuti sono captate dai recettori del fegato, ma se in eccesso si depositano nelle arterie; 7, il colesterolo HDL opera il trasporto inverso del colesterolo dai tessuti al fegato.

Metabolismo delle lipoproteine plasmatiche

Trasporto dei lipidi esogeni

(lipidi della dieta che raggiungono il circolo dopo assorbimento intestinale)

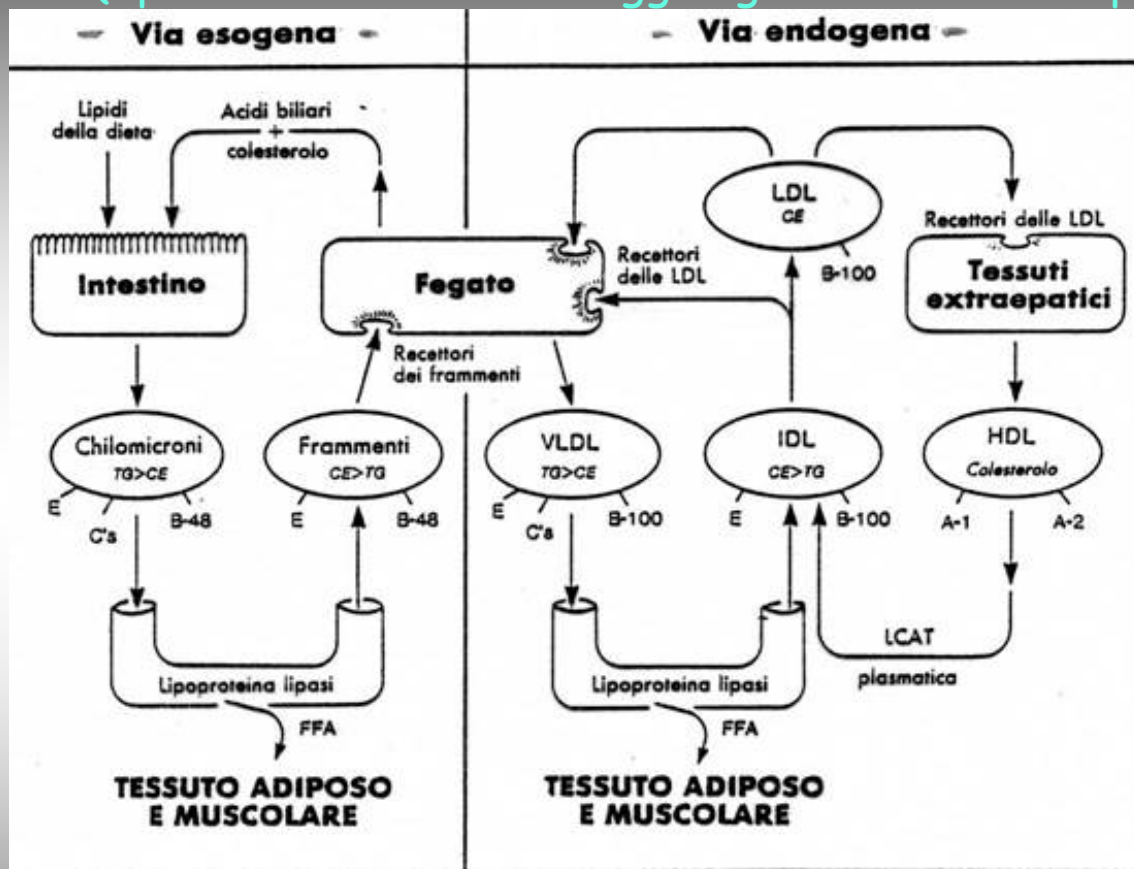


Figura 36.1. Modello che rappresenta il metabolismo delle lipoproteine plasmatiche con indicazione delle diverse vie di trasporto dei lipidi esogeni ed endogeni.

CE indica esteri del colesterolo; FFA, acidi grassi liberi; TG, trigliceridi; IDL, lipoproteine a densità intermedia; LCAT, lecitina:colesterolo aciltransferasi; LDL, lipoproteine a bassa densità; VLDL, lipoproteine a bassissima densità. A-1, A-2, B-48, B-100, C's e E corrispondono alle apolipoproteine associate con la particella lipoproteica indicata. Per ulteriori spiegazioni, v. il testo (da Goldstein, Kita e Brown, 1983, modificata).

colesterolo utilizzato per :

- Sintesi delle membrane
- Secrezione nella bile come tale o trasformato in acidi biliari
- Deposito epatico sotto forma di esteri del colesterolo
- Sintesi delle lipoproteine endogene (VLDL) che saranno secrete nel plasma (via endogena)

Trasporto dei lipidi endogeni
(lipidi immessi in circolo dal fegato e tessuti diversi dall'intestino)

Iperlipoproteinemie primarie

monogeniche (congenite, dovute all'alterazione di un singolo gene)

multifattoriali (dovute all'azione combinata di molteplici fattori genetici e soprattutto ambientali come l'alimentazione)

Iperlipoproteinemie secondarie

complicanze di alterazioni metaboliche più ampie come il diabete mellito, ipotiroidismo, eccessivo consumo di alcool

Le principali iperlipoproteinemie primarie

QUADRO PATOLOGICO E MODALITÀ DI TRASMISSIONE EREDITARIA*	DIFETTO BIOCHIMICO	LIPOPROTEINE PLASMATICHE IN AUMENTO	PROBABILE MECCANISMO	CONCENTRAZIONI LIPIDICHE PLASMATICHE TIPICHE DELLA MALATTIA T = TRIGLICERIDI C = COLESTEROLO mg/dl (mM)	SEGNI CLINICI CARATTERISTICI [†]	TRATTAMENTO FARMACOLOGICO	
						DI PRIMA SCELTA	ALTERNATIVO
<i>Forme monogeniche</i>							
Carenza familiare della lipoproteina lipasi; R	Carenza della lipoproteina lipasi	Chilomicroni	Diminuita idrolisi dei trigliceridi nei chilomicroni	T: 10 000 (113) C: 500 (12,9)	X, P	Nessuno	Nessuno
Iperlipoproteinemia familiare del tipo III (disbetalipoproteinemia); R*	Forme anormali dell'apoproteina E	Frammenti di chilomicroni e IDL	Diminuito catabolismo dei frammenti di chilomicroni e delle IDL	T: 350 (4,0) C: 350 (9,1)	X, A	Gemfibrozil	Acido nicotinic
Ipercolesterolemia familiare (forma eterozigotica); D	Carenza dei recettori LDL	LDL	Diminuito catabolismo delle LDL; diminuito catabolismo delle LDL con aumentata conversione a LDL	T: 100 (1,1) C: 350 (9,1)	X, A	Lovastatina ± resina sequestrante gli acidi biliari	Probucolo o acido nicotinic ± resina sequestrante gli acidi biliari; n-tiroxina; β-sitosterolo; neomicina
*							
Ipertrigliceridemia familiare; D	Sconosciuto	VLDL (molto raramente chilomicroni)	Diminuito catabolismo o aumentata produzione di VLDL	T: 500 (5,6) C: 200 (5,2)	X, A, P	Acido nicotinic; gemfibrozil	Clofibrato
Iperlipidemia a lipoproteine multiple (iperlipidemia familiare combinata); D	Sconosciuto	VLDL e LDL (molto raramente chilomicroni)	Aumentata produzione di VLDL	T: 100-500 (1,1-5,6) C: 250-400 (6,5-10,3)	X, A, P	Acido nicotinic; gemfibrozil	Clofibrato; resina sequestrante gli acidi biliari
<i>Forma multifattoriale</i>							
Ipercolesterolemia poligenica; modalità di trasmissione complessa	Sconosciuto	LDL	Sconosciuto	T: 100 (1,1) C: 280 (7,2)	A	Resina sequestrante gli acidi biliari; Lovastatina	Probucolo; β-sitosterolo; neomicina
Ipertrigliceridemia; modalità di trasmissione complessa	Sconosciuto	VLDL	Sconosciuto	T: 500 (5,6) C: 500 (5,2)	—	Gemfibrozil	Acido nicotinic; clofibrato

* Tutte le malattie monogeniche sono autosomiche. R = recessivo; D = dominante.

[†] X = xantomi; P = pancreatite; A = aterosclerosi prematura.

* Perché la malattia si manifesti clinicamente, è necessario che il paziente portatore del gene anomalo per l'apoproteina E sia allo stato omozigotico e che siano presenti ulteriori fattori scatenanti.

*deficit di APO A-I assenza di HDL

Le principali iperlipoproteinemie secondarie

<i>Condizione</i>	<i>Lipoproteine plasmatiche in aumento</i>	<i>Probabile meccanismo</i>	<i>Concentrazioni lipidiche plasmatiche tipiche della condizione</i> T = Trigliceridi C = Colesterolo (mg/dl)	<i>Segni clinici caratteristici*</i>
Diabete mellito	VLDL (talvolta chilomicroni)	Aumentata secrezione e ritardato catabolismo delle VLDL	T: 300-10 000 C: 200-300	X, P, A
Ipotiroidismo	LDL	Diminuito catabolismo delle LDL a causa della soppressione dei recettori LDL	T: 100-400 C: 300-400	A
Sindrome nefrosica	VLDL e LDL	Aumentata secrezione delle VLDL e delle LDL; diminuito catabolismo delle VLDL e delle LDL	T: 100-500 C: 300-500	A
Uremia	VLDL	Diminuito catabolismo delle VLDL	T: 300-800 C: 200-300	A
Cirrosi biliare primitiva	Lipoproteina X (↑ colesterolo e fosfolipidi)	Riflusso nel torrente circolatorio del colesterolo e dei fosfolipidi biliari	T: 100 C: 300-2000	X, A
Iperlipidemia da alcoolismo	VLDL (di solito, chilomicroni)	Aumentata secrezione delle VLDL nei soggetti geneticamente predisposti all'ipertrigliceridemia	T: 300-10 000 C: 200-300	X, P
Contraccettivi orali	VLDL (talvolta chilomicroni)	Aumentata secrezione delle VLDL nei soggetti geneticamente predisposti all'ipertrigliceridemia	T: 300-10 000 C: 200-300	X, P

* X = xantomi; P = pancreatite; A = aterosclerosi prematura.

iperlipidemie secondarie all'assunzione di farmaci

Beta-bloccanti



trigliceridi



HDL-colesterolo

sostituiti da ACE-inibitori
Ca-antagonisti

Alcuni Diuretici



trigliceridi



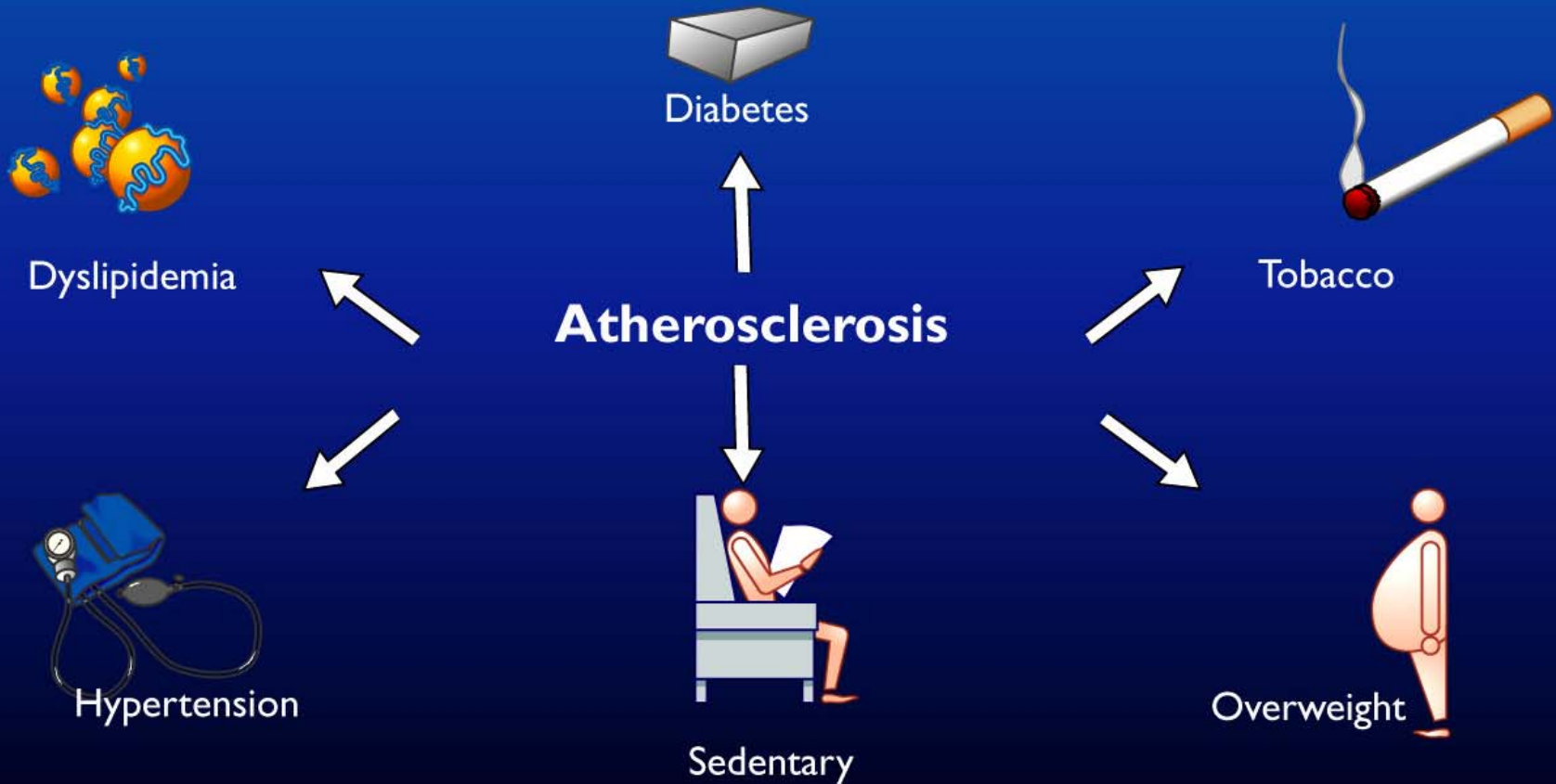
colesterolo totale

Contraccettivi orali



lipidi plasmatici

Fattori di rischio



Non modifiable risk factors:

- Age
- Gender
- Family history of CVD
- Personal history of CVD

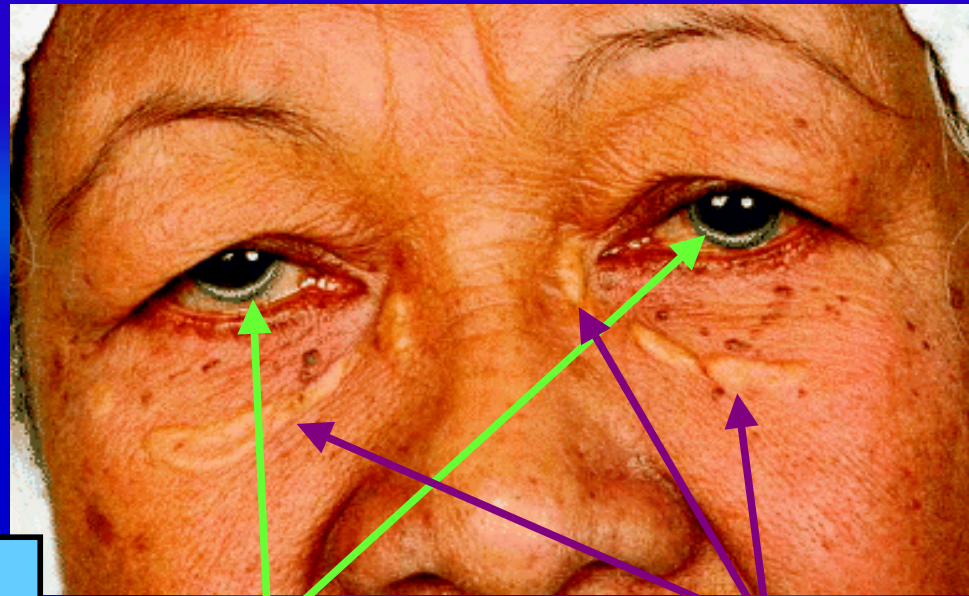
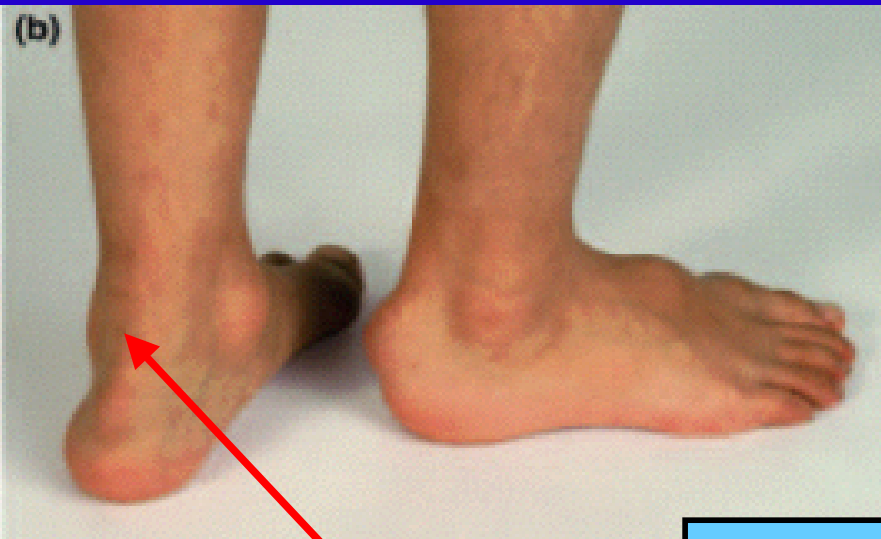


Figura 1

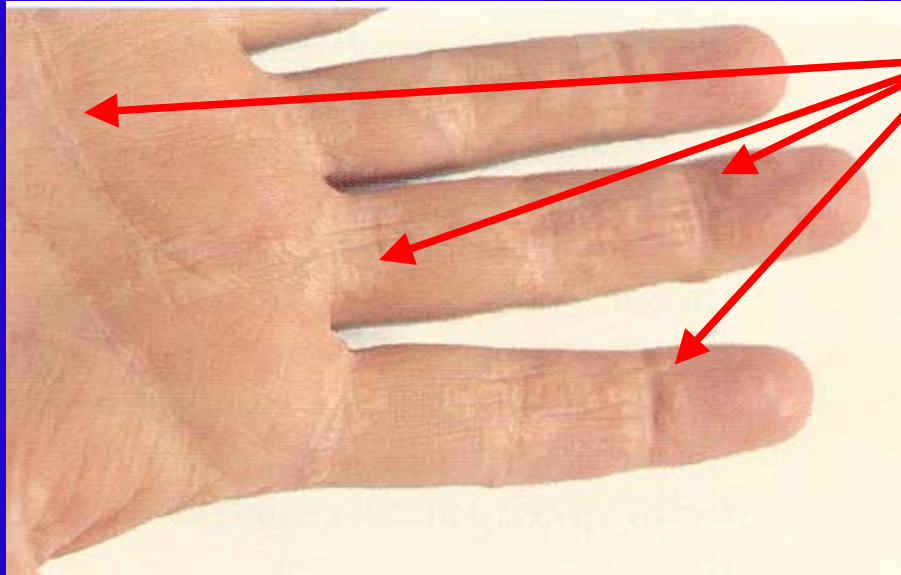
Xantomi tendinei

Arco corneale

Xantelasmi



Segni molto più rari



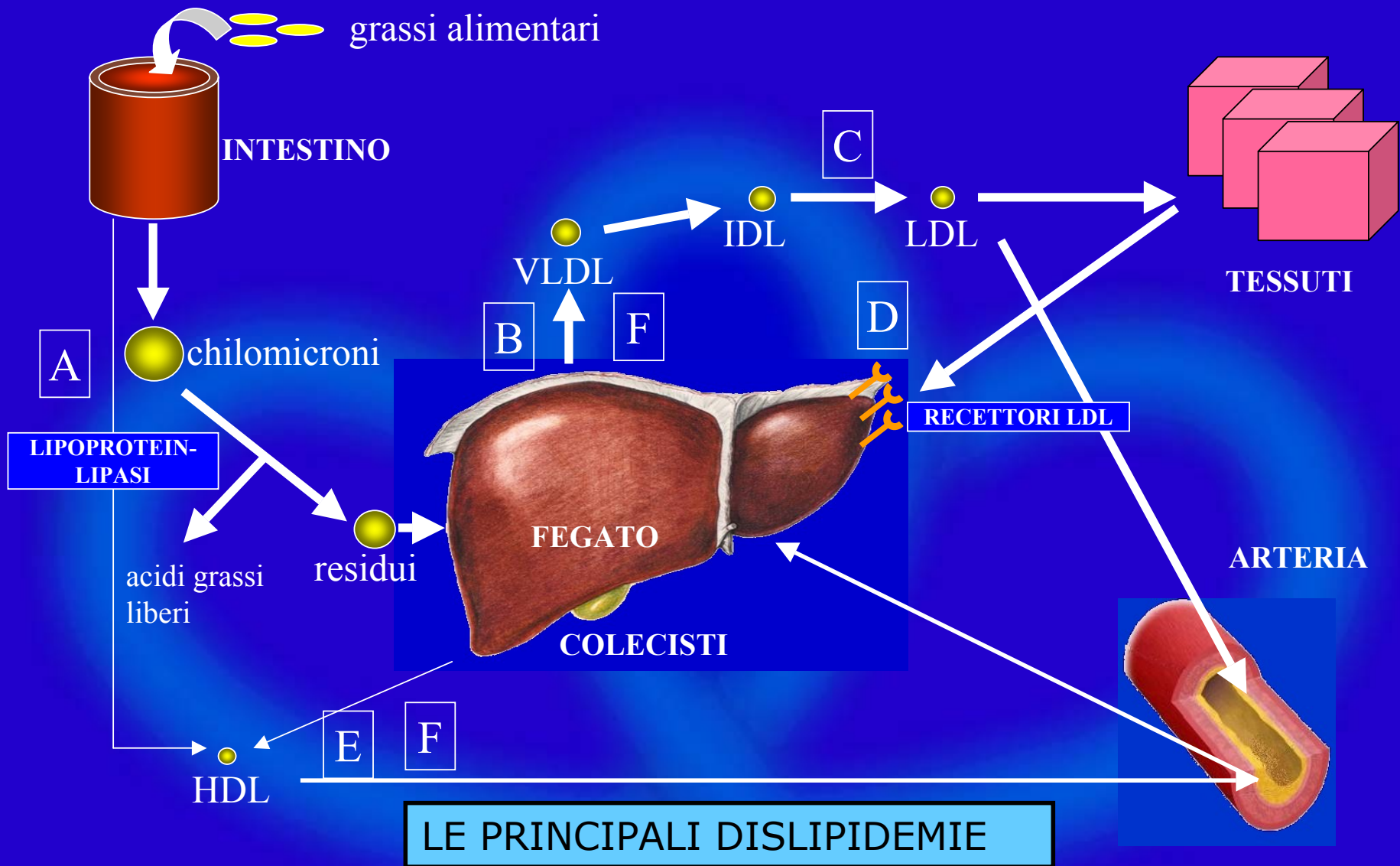
Xantomi piani palmari

Xantomi eruttivi

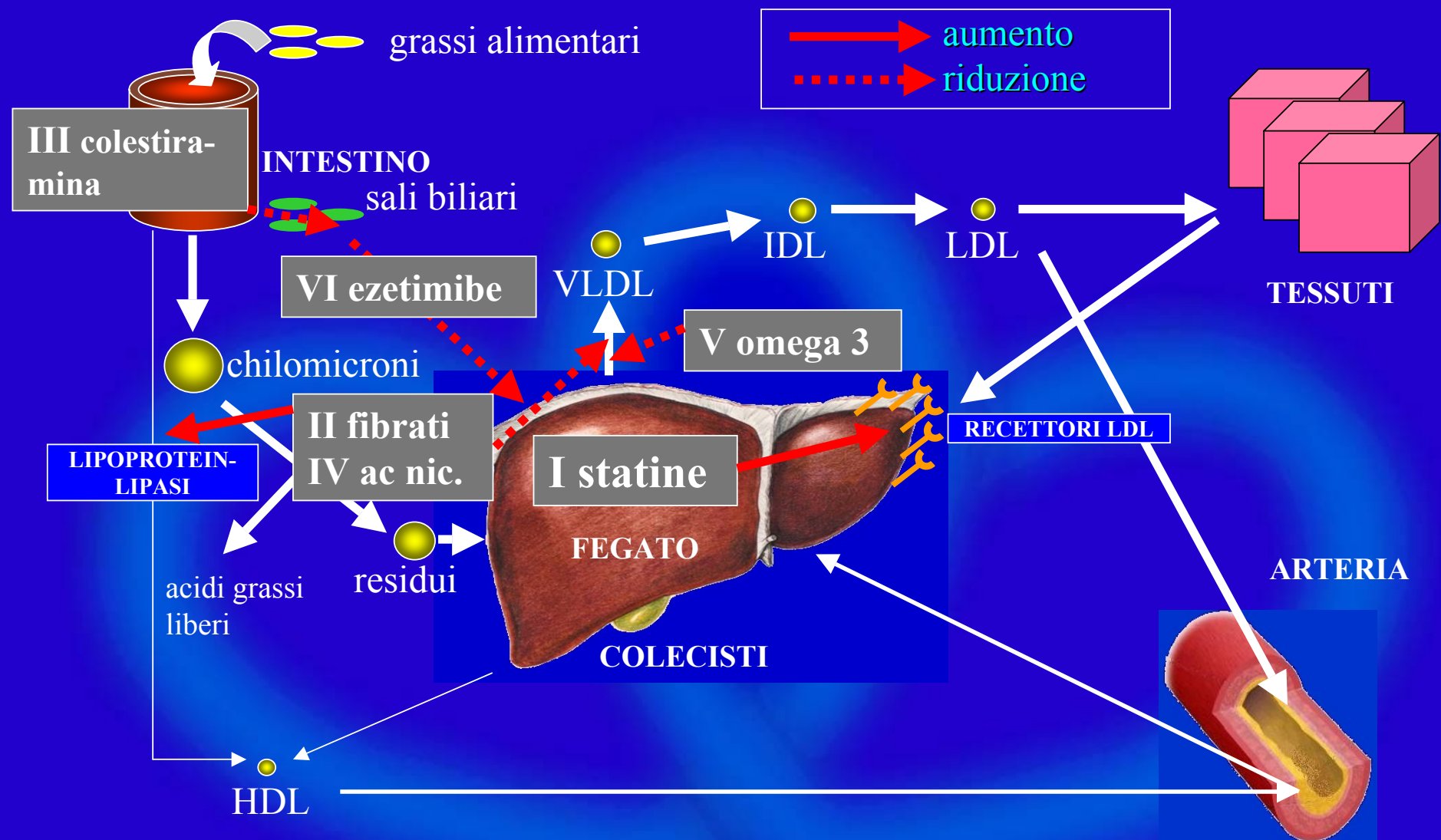


Xantomi tuberosi

Figura 5



A, iperchilomicronemia da blocco della loro scissione; B, iperlipidemia familiare combinata da aumento delle VLDL; C, disbetalipoproteinemia per aumento IDL da riduzione del loro passaggio a LDL; D, ipercolesterolemia familiare classica da riduzione dei recettori; E: bassi valori di HDL isolati; F, ipertri-gliceridemia con basso HDL



Azione dei farmaci ipolipemizzanti. I, le statine aumentano i recettori delle LDL, bloccando la sintesi di colesterolo dentro le cellule che sollecita la loro produzione; II e IV i fibrati e l'acido nicotinico aumentano l'azione della lipoproteinlipasi e riducono la produzione di VLDL; III e VI la colestiramina e l'ezetimibe riducono il riassorbimento dei sali biliari contenenti colesterolo; V gli omega 3 (oli di pesce) riducono la produzione di VLDL

- *Fitosteroli*: i fitosteroli principali sono il sitosterolo, il campesterolo e lo stigmasterolo. Sono presenti negli oli vegetali e, in minore misura, nelle verdure, nella frutta fresca, nelle castagne, nei cereali e nei legumi. Agiscono andando a competere con il colesterolo per l'assorbimento intestinale modulando i livelli di TC. Il consumo quotidiano di 2 g di fitosteroli è efficace sui livelli di TC e LDL dal 7 al 10%⁽¹⁰⁾.
- *Proteine di soia*: le proteine di soia hanno un effetto modesto sulla riduzione delle LDL⁽¹¹⁾.
- *La fibra alimentare*: le evidenze disponibili dimostrano che la fibra idrosolubile di crusca d'avena, di β -glucani e di psyllium è efficace nella riduzione di TC e LDL. Gli alimenti arricchiti con queste fibre sono ben tollerati, efficaci e consigliati ad un dose giornaliera di 5-15 g⁽¹²⁾.
- *Acidi grassi omega-3*: l'integrazione di 2-3 g/die di olio di pesce, ricco di acidi grassi omega-3 a catena lunga, può ridurre i livelli di trigliceridi del 25-30%. L'acido α -linolenico, un acido a catena media presente nelle castagne, verdure e olio di semi, è meno efficace sui livelli di TG⁽¹³⁾.
- *Policosanolo*: il policosanolo, una miscela naturale di alcoli alifatici a catena lunga estratto principalmente dalla canna da zucchero, ha dimostrato un significativo effetto sui livelli di LDL, HDL, TG e apo B.
- *Lievito di riso rosso*: è la fonte di un pigmento fermentato utilizzato come colorante alimentare ed aromatizzante. Possibile meccanismo d'azione è l'inibizione della idrossimetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reduttasi. La sicurezza a lungo termine di questo prodotto non è pienamente documentata⁽¹⁴⁾.

STRATEGIE TERAPEUTICHE

dopo valutazione del profilo lipidico ematico e dei fattori di rischio

Nei **pazienti a basso rischio** per coronaropatie si consiglia una **dieta adeguata** associata alla modificazione dello stile di vita (riduzione fumo, aumento esercizio fisico)
Terapia farmacologica se necessario

Nei **pazienti ad alto rischio** per coronaropatie si consiglia la **terapia farmacologica** in associazione alla dieta e modificazione dello stile di vita

Farmaci Antiaterosclerotici

- **Acido acetil salicilico** usato nella profilassi inibisce la partecipazione delle piastrine al processo aterosclerotico
- **Calcio antagonisti** mostrano azione preventiva nella formazione di lesioni coronariche
- **Beta-bloccanti** riducono l'aggregazione piastrinica o hanno azione antiossidante
- **ACE-inibitori** inducendo aumento della bradichinina hanno effetti protettivi sull'endotelio

Effetti sulle lipoproteine

LDL

HDL

Trigliceridi

Farmaci di prima scelta

■ Statine



■ Fibrati



Farmaci di seconda scelta

■ Colestiramina



■ Acido nicotinic (*).



■ Acidi grassi Omega-3



■ Ezetimibe



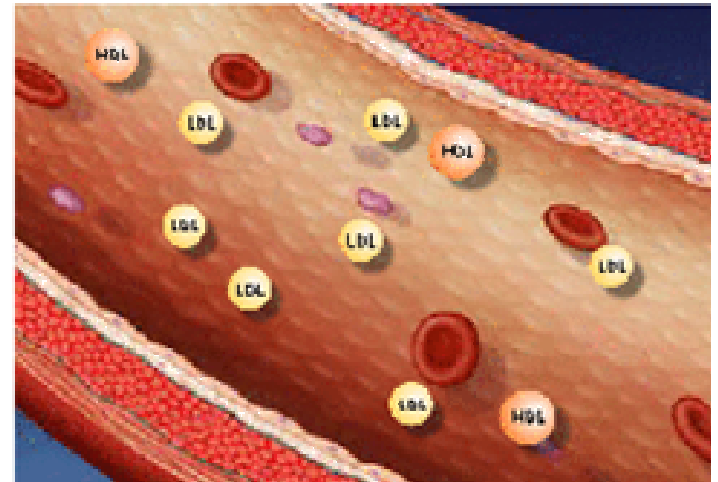
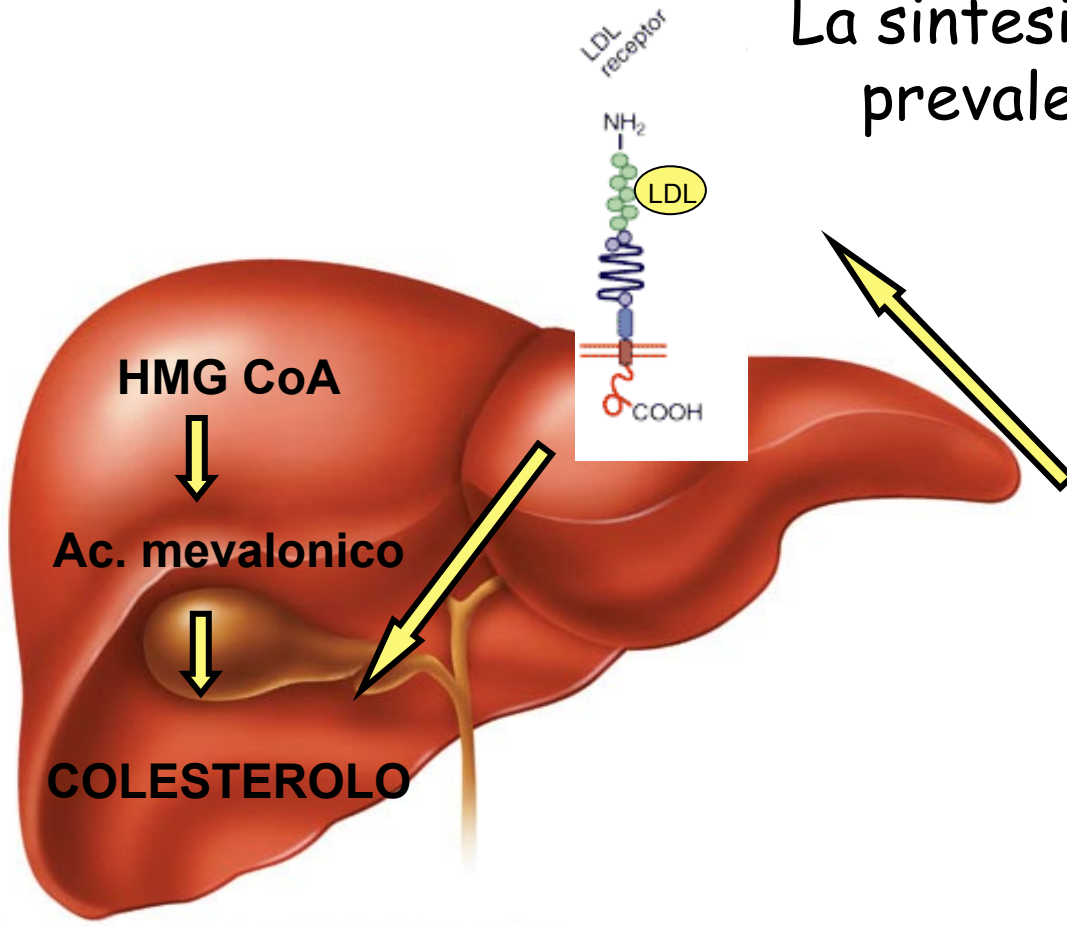
STATINE

Effetti indesiderati e interazioni con altri farmaci

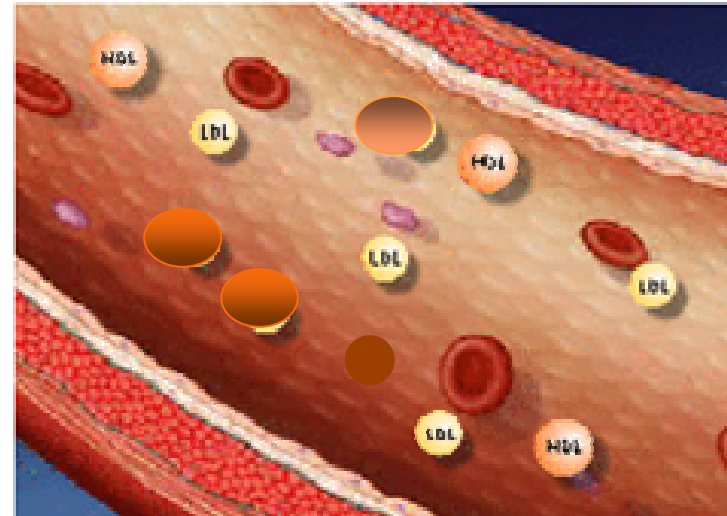
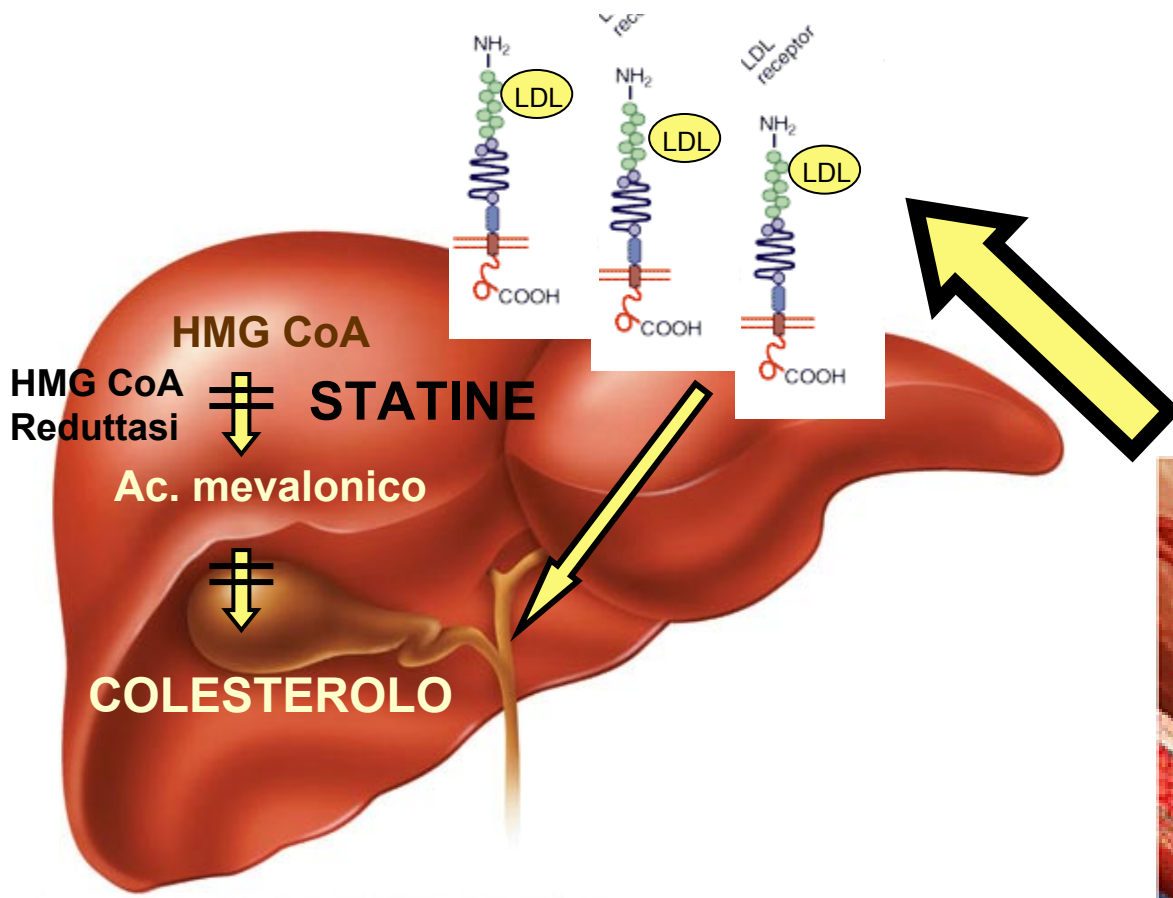
Lovastatina e congeneri sono generalmente ben tollerati
l'insorgenza di effetti tossici induce alla sospensione della terapia

- 📌 sintomi gastrointestinali, cefalea, eruzioni cutanee (2%)
- 📌 aumento delle transaminasi sieriche (l'interruzione della terapia è seguita da un ritorno alla normalità) (2%)
- 📌 miopatia seguita da aumento della creatina fosfochinasi (11%), ma la frequenza aumenta con la somministrazione contemporanea di farmaci immunosoppressori (Ciclosporina) o altri farmaci ipolipemizzanti (Fibrati)

La sintesi del colesterolo avviene prevalentemente nel fegato.



Gli epatociti esprimono i recettori per le LDL responsabili dell'uptake delle LDL dal plasma



Per compensare l'effetto inibitorio del farmaco viene **aumentata la sintesi e ridotta la degradazione di HMG CoA reduttasi**
Un sistema di regolazione (rimozione della soppressione mediata dagli steroli) induce **aumento della sintesi dei recettori per le LDL**

STATINE

Picco massimo plasmatico

dopo 2-4 ore dalla somministrazione orale

Assorbimento

30% di una singola dose

Metabolismo

epatico, i metaboliti si accumulano nel plasma

Preparazioni, posologia, usi terapeutici

Lovastatina (Mevacor) disponibile in compresse da 20 e 40 mg (max 80 mg)

Simvastatina (Sinvacor) disponibile in compresse da 10 e 20 mg

Pravastatina (Pravaselect) disponibile in compresse da 10 e 40 mg

Fluvastatina disponibile in compresse da 20 e 40 mg (max 80 mg)

indicate in pazienti con ipercolesterolemia (valori > 250-300 mg/dl) (valori > 200 mg/dl in soggetti ad alto rischio per malattie coronariche) e nelle ipercolesterolemie secondarie associate a diabete mellito

controindicate in gravidanza

Fattori che contribuiscono all'utilità clinica delle Statine

Effetto sulla funzione endoteliale:

Parzialmente indipendente dalla riduzione di colesterolo. Attivano la trascrizione del gene NO sintetasi *in vitro* in cellule endoteliali umane. Migliorano la funzione endoteliale.

Effetto sui componenti cellulari della placca ateromatosa:

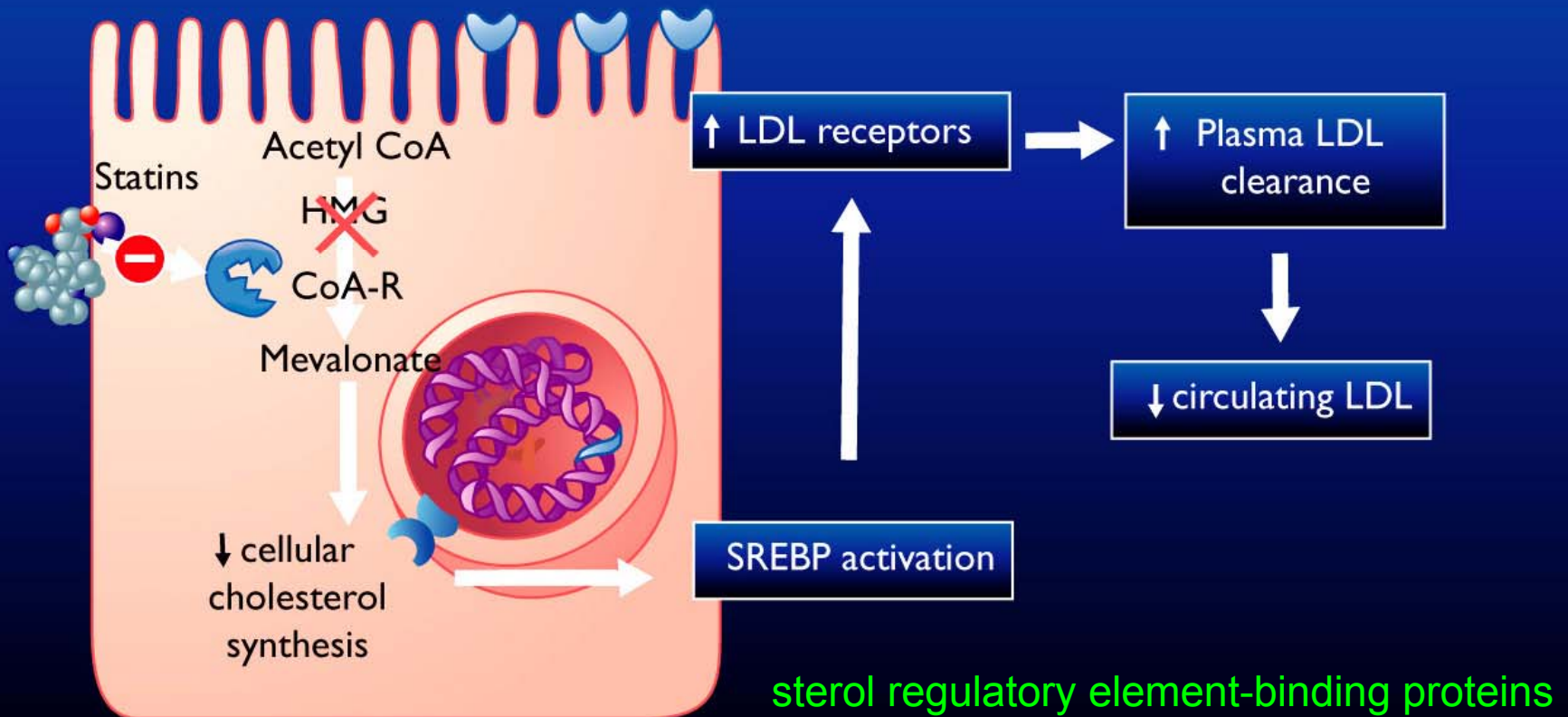
A dosi farmacologiche riducono la migrazione e la proliferazione delle cellule muscolari lisce, evitando la formazione delle placche ateromatose. Riducono la proliferazione dei macrofagi indotta dalle LDL ossidate e l'accumulo degli esteri del colesterolo nei macrofagi.

Effetto su fenomeni trombotici e infiammazione:

Hanno effetto benefico sulla formazione di trombi, sulla deformabilità eritrocitica e sui fattori della coagulazione. Riducono i livelli delle proteine responsabili dell'infiammazione.

La soppressione della sintesi dei recettori per le LDL è mediata dal colesterolo

la sua presenza blocca la trascrizione



quando il colesterolo si riduce la trascrizione va avanti

Effetti dei fibrati sulle lipoproteine plasmatiche

Clofibrato

Riduce i trigliceridi plasmatici (concentrazione VLDL) entro 2-5 giorni dall'inizio della terapia

Lieve riduzione LDL

Non ha effetto su chilomicroni e HDL

Gemfibrozil

Riduce i trigliceridi plasmatici (40-50%)

Effetto max entro 3-4 settimane dall'inizio della terapia

Aumenta HDL-Colesterolo (10-20%)

Poco efficace su LDL

Fenofibrato, Ciprofibrato, Bezafibrato

Riducono la concentrazione plasmatica di trigliceridi, LDL-colesterolo, e inducono aumento di HDL-Colesterolo

Fibrati: meccanismo d'azione

aumento dell'attività della **LIPOPROTEINA LIPASI**, che promuove il catabolismo delle lipoproteine ricche di trigliceridi (VLDL)

tramite

attivazione di recettori nucleari **PPAR α** (fegato, muscolo) e **PPAR γ** (muscolo, tessuto adiposo)

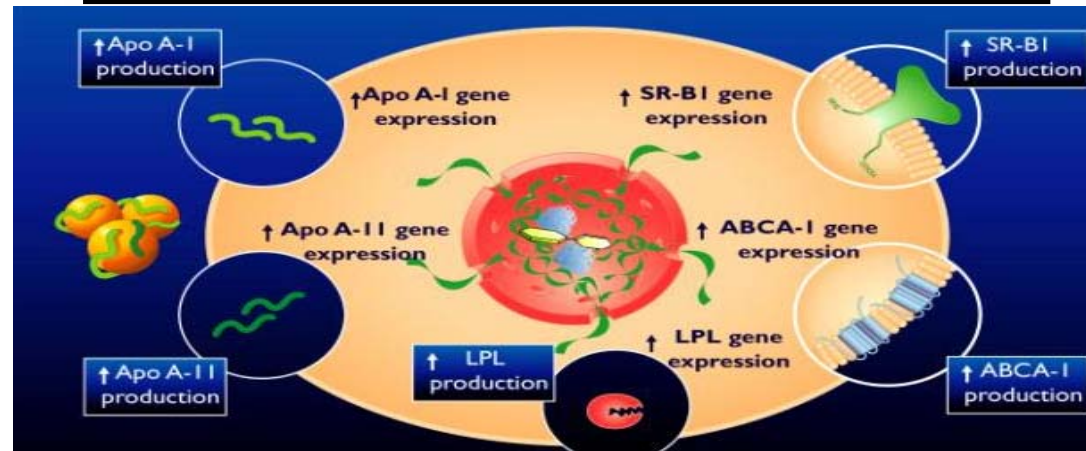
che modulano anche la produzione di altri geni responsabili della regolazione del metabolismo lipidico

e che migliorano la funzionalità della parete arteriosa

Table 1

Major genes implicated in the PPAR α -mediated action of fibrates on lipid metabolism and inflammation

Target gene	Function of gene product	Gene expression
Apolipoprotein CIII	Inhibitor of VLDL clearance	↓
Lipoprotein lipase	Lipolysis, TGRL	↑
Apo AI	HDL formation, RCT	↑
Apo AII	HDL formation, RCT	↑
SR-BI/CLA-1 receptor	Cellular cholesterol efflux (macrophage)	↑
ABCA1 transporter		
Fatty acid binding protein	Cellular fatty acid uptake	↑
Acyl CoA synthetase	Fatty acid activation; acyl CoA esters	↑
β -oxidation pathway	Fatty acid oxidation	↑
Acetyl CoA carboxylase	Fatty acid synthesis	↓
Fibrinogen	Blood clotting	↓
C-reactive protein	Acute phase reactant	↓
Cyclooxygenase-2	Fatty acid metabolism	↓
VCAM-1	Adhesion molecule	↓



Fibrati: assorbimento ed eliminazione

Gli esteri dell'acido clofibrico **si assorbono rapidamente** e completamente nel tratto gastrointestinale (specie se somministrati insieme ad un pasto)

L'idrolisi dell'estere in **acido fibrnico attivo** (responsabile dell'effetto farmacologico) avviene contemporaneamente all'assorbimento

L'acido fibrnico attivo raggiunge la **massima concentrazione plasmatica** entro diverse ore dalla somministrazione orale

Gli acidi attivi si legano alle proteine plasmatiche e vanno incontro a **circolazione enteroepatica**

L'**escrezione** avviene attraverso il rene

Preparazioni, posologia e usi terapeutici

Clofibrato

Disponibile in capsule (Atromid, Atromidin)

Somministrato per via orale (2 g al giorno)

Uso terapeutico: ipertrigliceridemia, elevate concentrazioni plasmatiche di VLDL e IDL (iperlipoproteinemia familiare di tipo III)

Utilità limitata in pazienti con ipercolesterolemia familiare o poligenica

Gemfibrozil

Compresse (Lopid)

Dosaggio consigliato 1.2 g al giorno (suddiviso in 2 dosi)

Indicato nelle ipertrigliceridemie associate o meno con ipercolesterolemia

La capacità di aumentare l'HDL-colesterolo può renderlo utile in pazienti con ipercolesterolemia lieve (aventi basse concentrazioni di HDL)

Fenofibrato

Profarmaco. Dose: 100 mg per via orale dopo il pasto (per ridurre l'irritazione gastrica). Stesse indicazioni del gemfibrozil.

Bezafibrato

Dose: 200 mg per 2-3 volte al giorno.

Induce riduzione della glicemia (indicato in soggetti diabetici)

Effetti indesiderati ed interazione con altri farmaci

Possono occasionalmente produrre effetti collaterali dannosi:

- ✚ Sofferenza gastrointestinale (dolore addominale, nausea, diarrea)
- ✚ Eruzioni cutanee, alopecia, visione offuscata, aumento ponderale, impotenza, leucopenia, anemia
- ✚ Aritmie atriali e ventricolari (solo con il clofibrato)
- ✚ Potenziamiento degli effetti degli anticoagulanti orali (clofibrato)
- ✚ Miosite caratterizzata da crampi muscolari, mialgia, fragilità e rigidità delle articolazioni e debolezza. Si osserva aumento della CREATINA FOSFOCHINASI nel plasma
- ✚ Danno epatico con aumento delle transaminasi nel siero
- ✚ Calcoli biliari in seguito ad aumento della secrezione epatica di colesterolo e diminuzione della trasformazione di colesterolo in acidi biliari
- ✚ Aumento frequenza tumori

Controindicati in pazienti affetti da alterata funzionalità epatica e renale, in gravidanza, e in pazienti che assumono statine

Effetti sulle Lipoproteine e sui Lipidi Plasmatici

Le **resine sequestranti gli acidi biliari**
riducono la concentrazione di LDL-Colesterolo in 4-7 giorni
effetto max dopo 2 settimane

Durante la terapia si può verificare un aumento di VLDL plasmatiche
che scompare entro 4 settimane

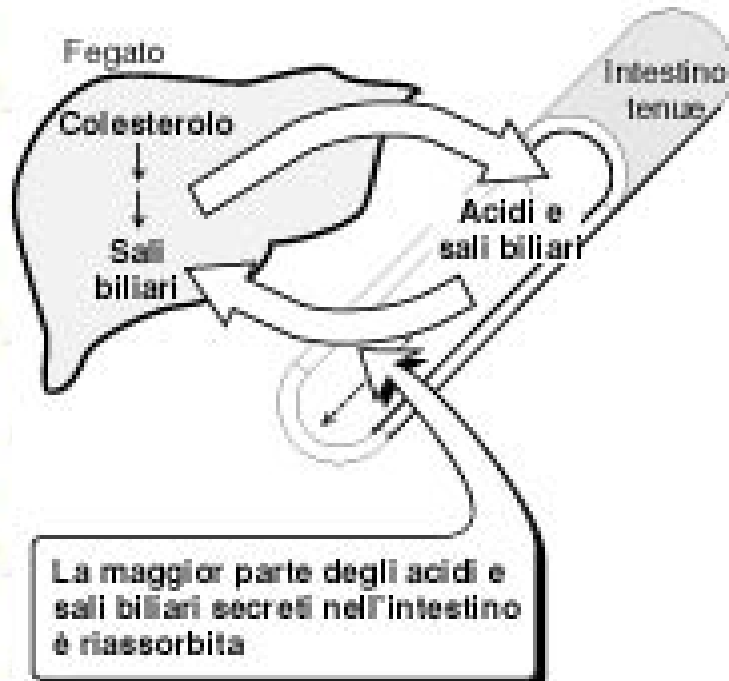
Quindi sono utili nell'**Ipercolesterolemia Familiare** o
nell'**Ipercolesterolemia poligenica** (caratterizzate da aumento delle
LDL)

Non hanno effetti sulle HDL

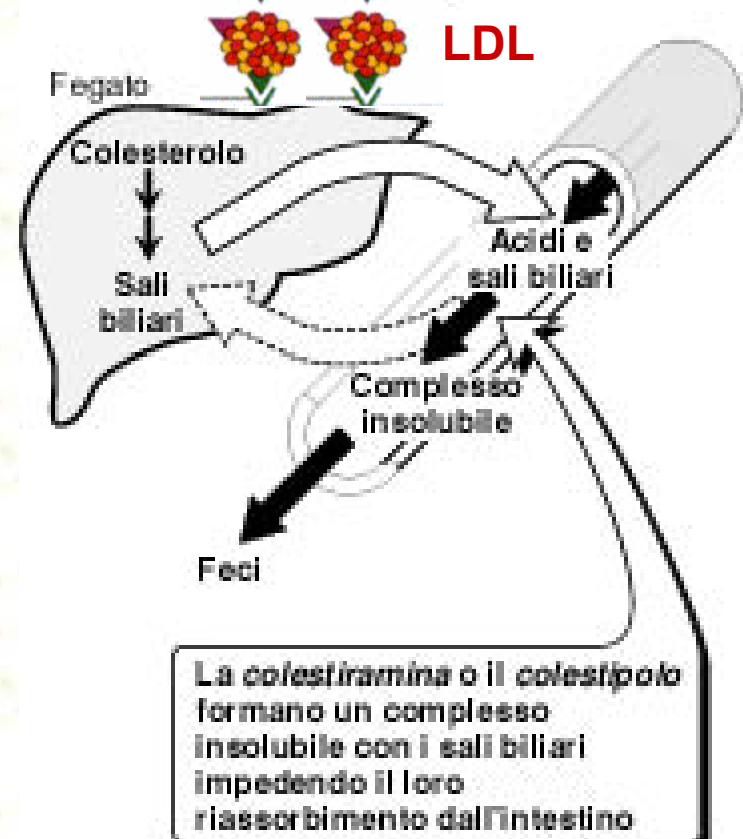
Aumento dell'efficacia se vengono somministrate con le statine

RESINE A SCAMBIO IONICO

A. Paziente iperlipidemico non trattato

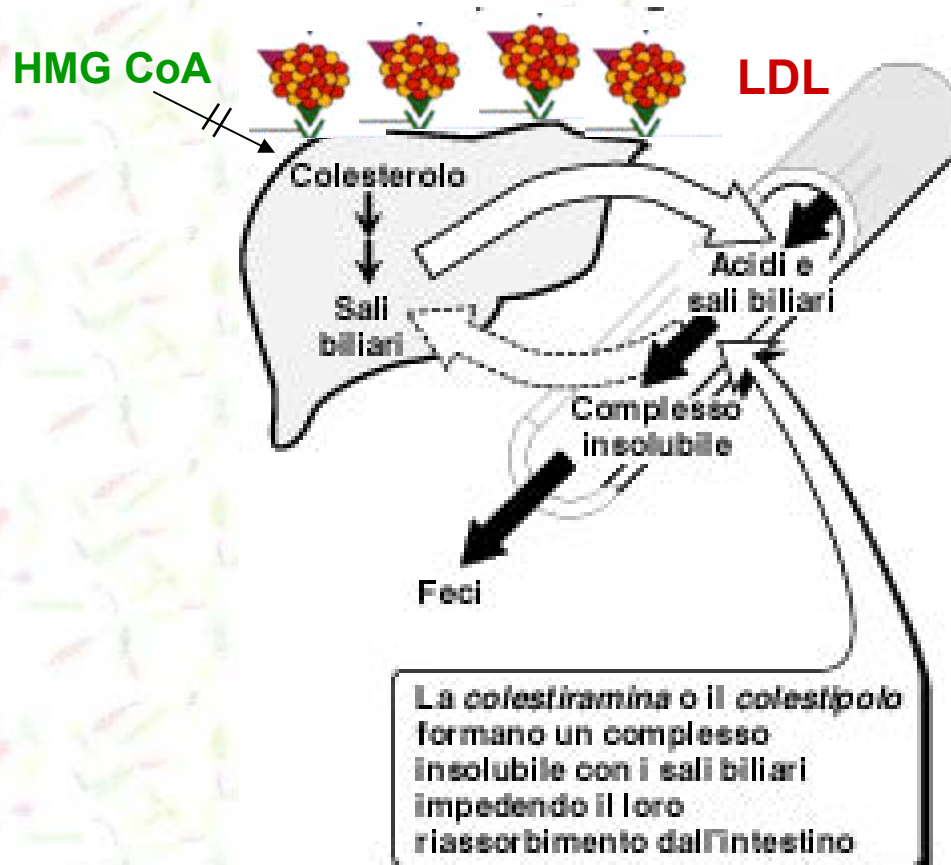


B. Paziente iperlipidemico trattato con resine sequestranti gli acidi biliari



Eliminazione acidi biliari

**C: Paziente iperlipidemico trattato con resine più
inibitori della reduttasi**



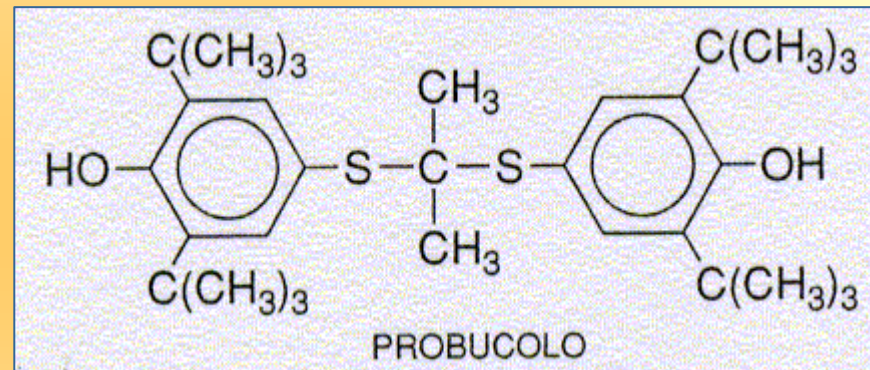
Eliminazione acidi biliari

Effetti indesiderati

- ✚ Sgradevoli per la consistenza sabbiosa
- ✚ Nausea, dolori addominali, stipsi (possibile aggravamento emorroidi)
- ✚ Aumento trigliceridi (eventuale uso di acido nicotinico o fibrati)
- ✚ Aumento fosfatasi alcalina e transaminasi epatiche
- ✚ Acidosi iperclorémica, per la sua natura di resina scambiatrice di anioni
- ✚ Alterato assorbimento di vitamine
- ✚ Ipoprotrombinemia
- ✚ Sequestro di farmaci co-somministrati (effettuare la somministrazione in tempi diversi)
- ✚ Evitare in gravidanza

PROBUCOLO

- Potente anti-ossidante
- Viene trasportato nel sangue all'interno delle LDL
- Farmaco Ipolipidemizzante di seconda o terza scelta
- Unico farmaco efficace nei pazienti FH omozigoti

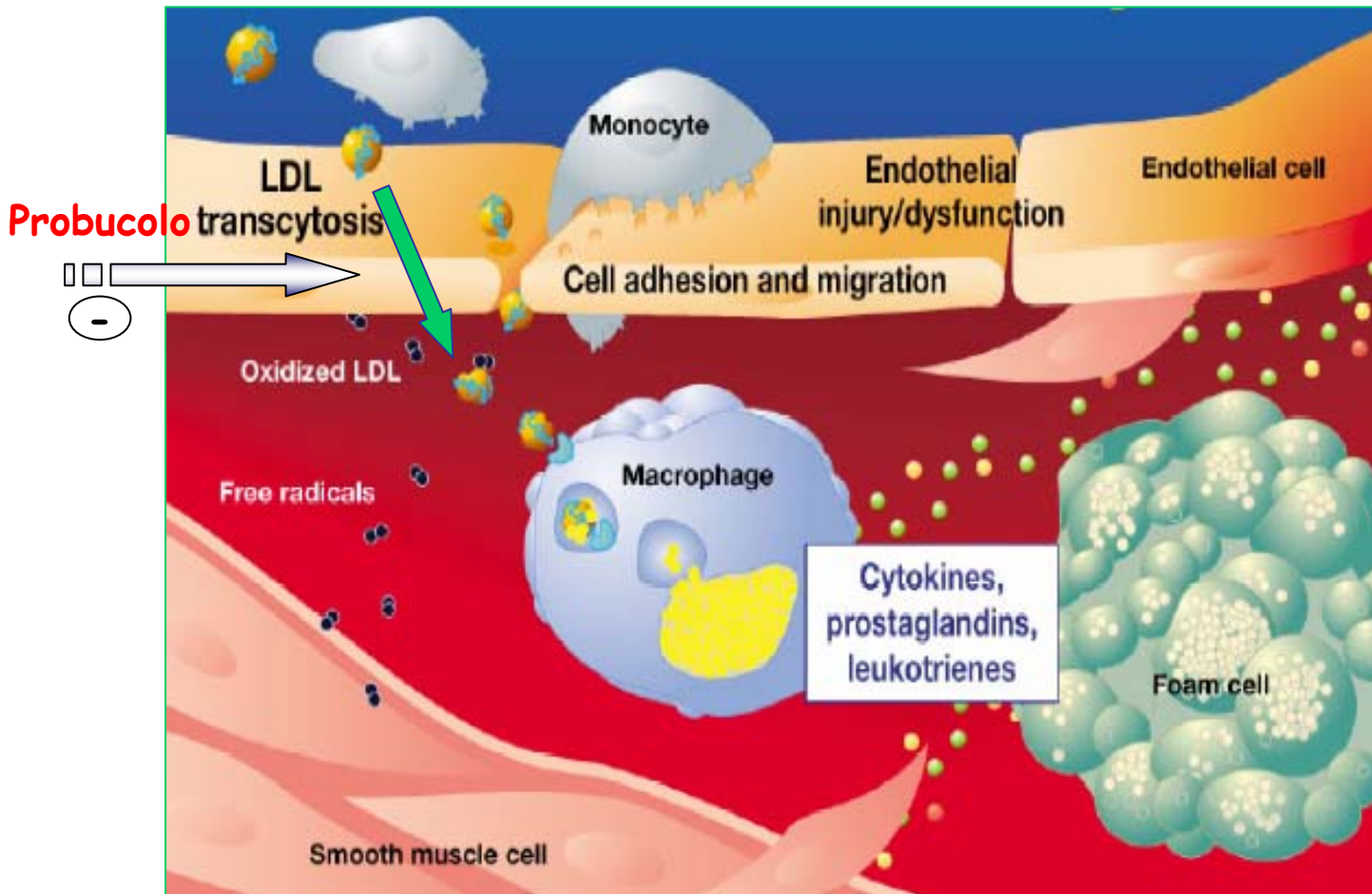


- Riduzione LDL (0-20%)
- Riduzione colesterolo-HDL di circa 25%
- Effetti massimi raggiunti solo dopo 2-3 mesi
- Meccanismo d'azione pressoché sconosciuto
- Protegge le LDL dall'ossidazione
- Scarsi effetti collaterali all'eccezione dell'allungamento dell'intervallo QT, quindi da non somministrare a pazienti soggetti ad aritmie

Meccanismo proposto

Impedisce l'ossidazione delle LDL

Le LDL non ossidate possono essere nuovamente esportate attraverso l'endotelio



I macrofagi consumano le lipoproteine in eccesso modificate (ossidate) diventando cellule schiumose

Le cellule schiumose si accumulano, liberano fattori di crescita che stimolano la proliferazione del muscolo liscio e la calcificazione della placca

Probucolo - preparazioni e posologia

Disponibile in compresse

Dosaggio 250-500 mg x2 /al giorno

Si consiglia l'assunzione insieme ad una dieta povera di grassi

Uso limitato a soggetti che richiedono una terapia a più farmaci

Probucolo - Effetti indesiderati

disturbi gastrointestinali

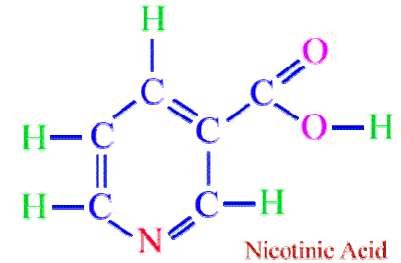
Lipofilo (si accumula nel tessuto adiposo e plasma fino a 6 mesi dopo l'ultima somministrazione)

Sospendere 6 mesi prima di un'eventuale gravidanza

Non somministrare in pazienti portatori di lesioni miocardiche

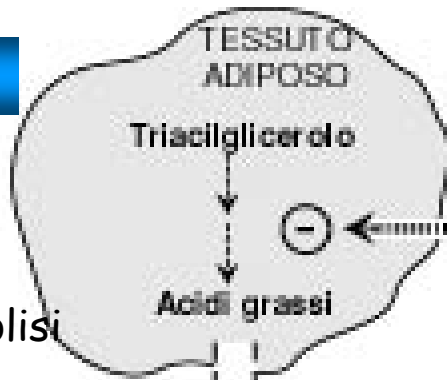
ACIDO NICOTINICO - NIACINA

Appartiene al complesso vitaminico B idrosolubile



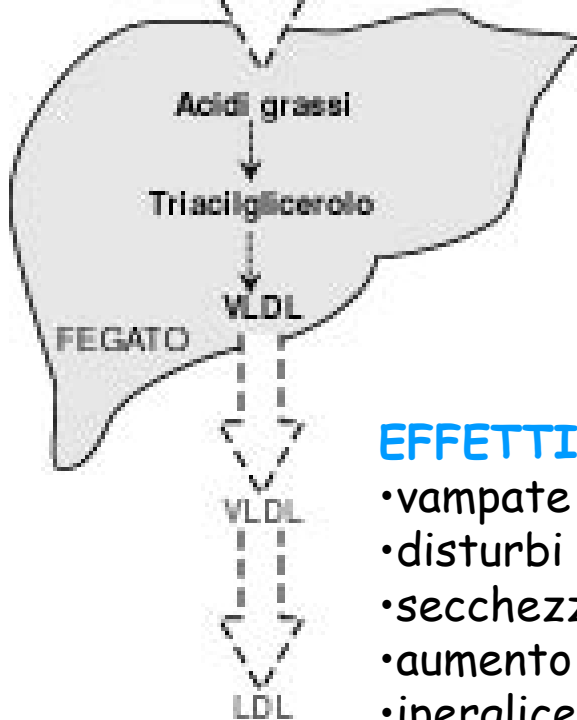
meccanismo

Nel tessuto adiposo: inibizione lipolisi



(3-6 g/die)

Nel fegato: aumento attività lipoproteina lipasi; riduzione produzione VLDL e formazione LDL



- ↓ TG: 20-80% in 1-4 giorni
- ↓ Col: 10-15% in 3-5 settimane
- ↗ HDL: variabile
- ↓ Col: 40-60% in associazione con resine o con statine

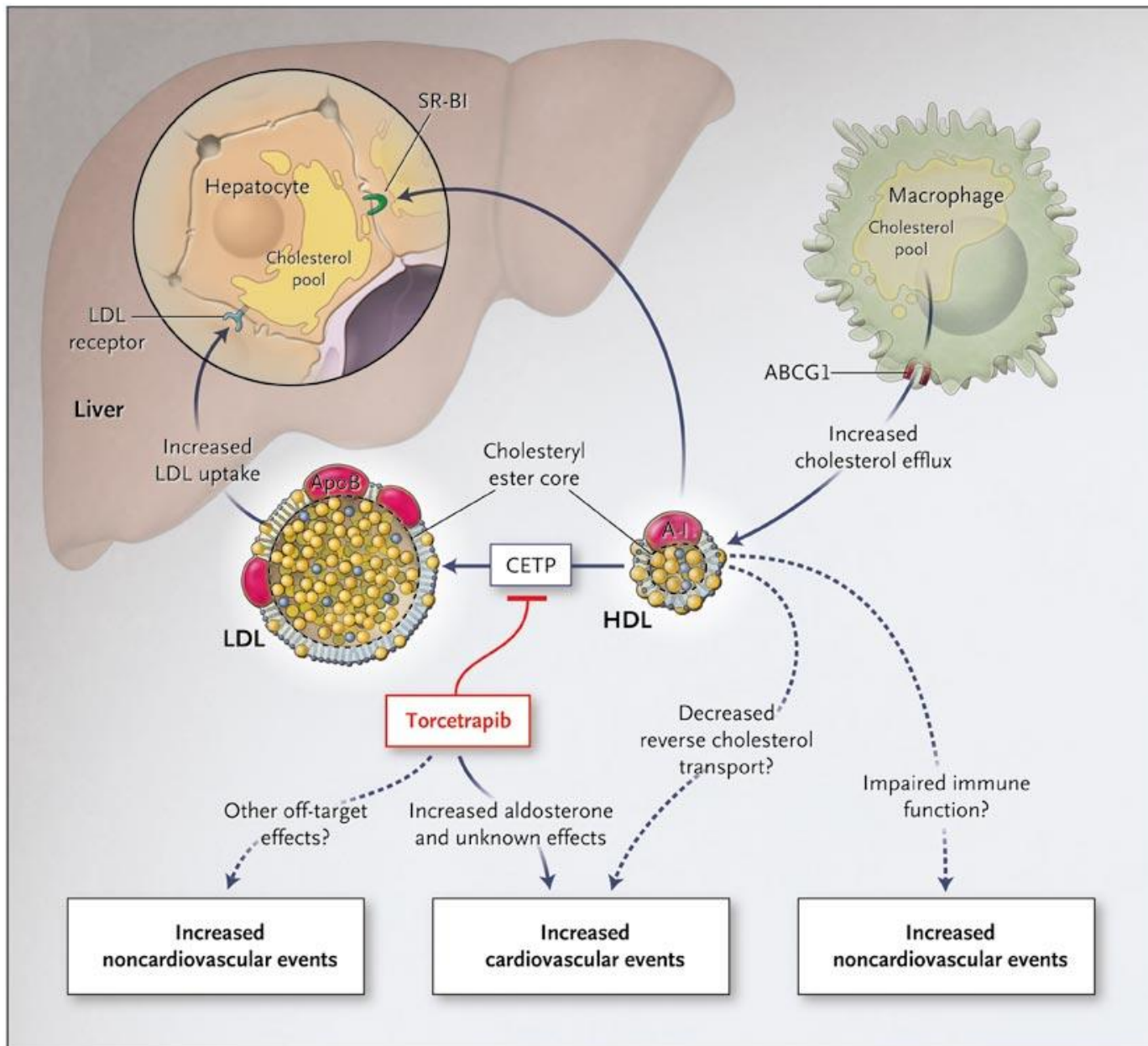
EFFETTI COLLATERALI: numerosi nel 50-70% dei pazienti

- vampate intense associate a prurito
- disturbi gastrointestinali: diarrea, vomito
- secchezza della cute
- aumento transaminasi epatiche nel siero
- iperglicemia ed intolleranza al glucosio

2. *Acido Nicotinico*

L'acido nicotinico esercita la sua azione ipolipidemizzante agendo a livello epatico e nel tessuto adiposo. Nel fegato, l'acido nicotinico inibisce la diacilglicerolo aciltransferasi-2 (DGAT-2) determinando una riduzione della secrezione di particelle VLDL e LDL. A livello epatico, l'acido nicotinico aumenta i livelli delle HDL e di apo A1 stimolandone la produzione ⁽¹⁸⁾. Nel tessuto adiposo diminuisce la secrezione di VLDL. Alla dose di 2 g/die l'acido nicotinico riduce i valori dei TG del 20-40% e delle LDL del 15-18% mentre incrementa i valori delle HDL del 15-30%⁽¹⁹⁾.

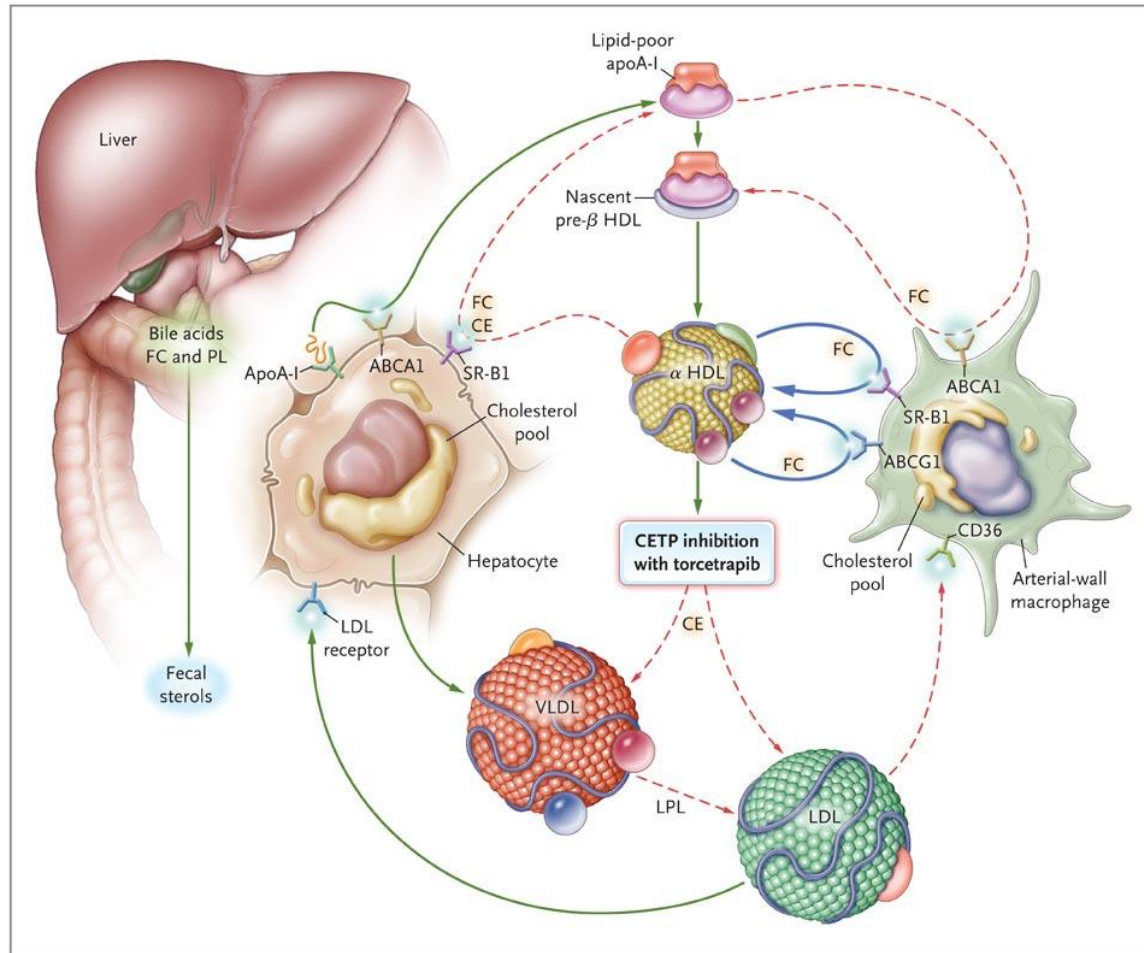
Gli effetti collaterali più comunemente osservati con l'utilizzo dell'acido nicotinico sono le vampate di calore, la tossicità epatica, l'iperuricemia e l'acantosi nigricans. Recentemente sono stati individuati negli adipociti cutanei recettori per l'acido nicotinico. Proprio la loro presenza sarebbe responsabile della comparsa degli effetti cutanei (vampate di calore, prurito e formicolio) associati all'utilizzo dell'acido nicotinico. Il mediatore è rappresentato dalla prostaglandina D2. Per questo motivo l'acido nicotinico viene impiegato in associazione al laropiprant, un antagonista selettivo dei recettori D2 delle prostaglandine.



Rader D. N Engl J Med 2007;357:2180-2183

CETP inhibitors

- Torcetrapib
 - ↑ HDL, ↓ LDL
 - Nessun beneficio su ateroma!
 - ↑ mortalità
- Anacetrapib



Nissen S et al. N Engl J Med 2007;356:1304-1316

Phase III trial (DEFINE)

Merck started a Phase III trial to assess the drug's effects on LDL, HDL, clinically measurable cardiovascular events, and safety; It was code-named DEFINE (**Determining the Efficacy and Tolerability of CETP Inhibition with Anacetrapib**), and was described as a medium sized safety and efficacy trial.

Early results from the DEFINE trial were presented on November 17 at AHA2010, a meeting of the American Heart Association. At 100 mg dosage, LDL decreased by 36%, lipoprotein(a) decreased by 36.4%, while HDL increased by 138%. Systolic blood pressure showed no increase, and there was no association with increased CVD death or events. The results were later updated to 39.8% of LDL decrease.

Cardiologist Steve Nissen described DEFINE as a medium-sized safety trial intended to find out "whether anacetrapib would show the same increase in adverse cardiovascular events that was seen with torcetrapib." Fortunately, anacetrapib did not. In his opinion the DEFINE study was too small to show a clear benefit, but the trends in the major adverse cardiovascular events were going in the right direction.

Phase III trial (REVEAL)

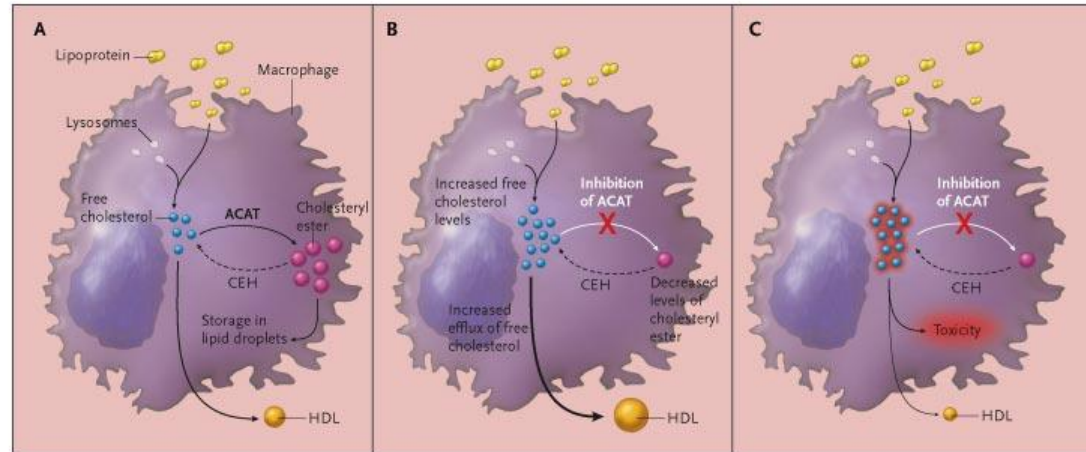
The REVEAL (**Randomized Evaluation of the Effects of Anacetrapib Through Lipid-modification**) will assess whether there is clinical benefit associated with anacetrapib. REVEAL recruited 30,000 participants[10] for a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial.

The study will compare patients with a history of vascular disease (such as heart disease, cerebrovascular disease, and peripheral vascular disease) on 100 mg of anacetrapib daily to those on placebo, to determine if the addition of anacetrapib reduces the risk of major coronary events (such as heart attack, death from heart disease, or requiring a coronary revascularization.) Data will be collected through 2017.[11]

A concern raised in October 2013 is related to the time that the drug remains in people's body after they stop taking it. The report shows that even after 4 years the levels of the medicine were still detectable.

ACAT inibitori

- Inibitori acilcoenzima A:colesterolo aciltransferasi (ACAT)
 - ↓ esterificazione colesterolo
 - ACAT-1 → Macrofagi
 - ACAT-2 → Fegato e cellule intestinali
 - Avasimibe, pactimibe → peggioramento ateroma!



Fazio S and Linton M. N Engl J Med 2006;354:1307-1309

Avasimibe targeted a protein called acyl-CoA cholesterol acyl-transferase, or ACAT. There are actually two versions of this enzyme. One, found in the liver and intestines, seems to be involved in creating low-density lipoprotein, the bad cholesterol.

Avasimibe increased the activity of a liver enzyme called CYP3A4. The enzyme is involved in removing several heart drugs from the bloodstream—including Lipitor. Avasimibe, which was meant to work with Lipitor, could actually decrease Lipitor's effectiveness.

At the end of 2000, Avasimibe seemed like one of the most promising drugs presented at Pfizer's analyst meeting. By 2001, it was sharing center stage with a drug to raise good cholesterol, which also would be combined with Lipitor. In 2002, it was relegated to a mention in a question-and-answer session with analysts. In Oct. 22, 2003, it was listed as dead in the disclosures section of a Pfizer release.

Existing heart drugs work by affecting measurable risk factors like cholesterol or blood pressure. But the U.S. Food and Drug Administration would never approve a pill because it inhibits ACAT. Pfizer could run a giant survival trial, but that would take years and cost hundreds of millions of dollars without any evidence that the drug actually works.

Pactimibe is a novel investigational agent of a new class of cardiovascular drugs intended to provide potent inhibition of acyl-CoA:cholesterol O-acyltransferase (ACAT), the enzyme responsible for esterification of cholesterol. ACAT promotes accumulation of esterified cholesterol in vascular macrophages, thereby contributing to foam cell formation, a characteristic of early atherosclerosis. Pactimibe was under development to inhibit this ACAT activity, affecting the way cholesterol is stored in the body and preventing buildup at the boundary between the artery wall and cholesterol plaque. In previous animal experiments, pactimibe reduced the progression of atherosclerosis.

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED announced that Sankyo Company, Limited has decided to discontinue all ongoing clinical studies of pactimibe CS-505, Acyl-coenzyme A:cholesterol acyltransferase (ACAT) inhibitor.

This decision was made because pactimibe did not meet the primary endpoint in the coronary intravascular ultrasound study (Study 505-202, *ACTIVATE*). Analysis of the secondary endpoints showed a lower effect of pactimibe on atherosclerosis than standard of care alone and no beneficial effect on the frequency of cardiovascular events. As a result, all ongoing clinical studies with pactimibe will be discontinued.

La PCSK9 (proteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9) è una proteina che è stata scoperta 10 anni fa a livello cerebrale in pazienti con ipercolesterolemia familiare.

La sua funzione è quella di modulare i recettori Ldl presenti sulla superficie degli epatociti.

Fisiologicamente, quando si ha il legame delle particelle Ldl ai recettori specifici, si ha internalizzazione endocellulare del complesso in vescicole che si fondono negli endosomi: qui le Ldl vanno incontro a degradazione lisosomiale, mentre il recettore è 'riciclato', tornando a essere esposto in superficie. Però, quando al legame tra Ldl e recettore, si aggiunge anche il legame della PCSK9 si ha la degradazione a livello lisosomiale anche del recettore, che dunque non è più disponibile sulla superficie cellulare. Inibendo l'attività del PCSK9 si riduce quindi il colesterolo-LDL circolante in quanto aumenta l'espressione dei recettori Ldl.

Esistono varie molecole in sviluppo, di cui 2 in fase 3. Si tratta di anticorpi completamente umanizzati: alirocumab di Sanofi e AMG 145 di Amgen. La somministrazione è bisettimanale o mensile, rispettivamente. Entrambe presentano caratteristiche comuni e gli esiti sono molto interessanti: si registra una diminuzione della colesterolemia-Ldl intorno al 55%-75%, sia nei pazienti naive sia in quelli già in trattamento con inibitori dell'HmgCoA reduttasi.

Le differenze tra le molecole sono relative alla quantità di farmaco e al tempo di somministrazione richiesti perché si manifesti l'effetto. A volte basta 1 mese, altre volte occorrono 2 mesi. La dose può variare da 100 a 450 mg. L'aspetto critico può essere la tollerabilità nel sito di iniezione, ma finora non sono stati segnalati problemi.