

## Meccanismo d'azione dei farmaci ipolipemizzanti

**A.L. CATAPANO**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
Università degli Studi di Milano

Accanto alla riduzione dei livelli plasmatici di colesterolo anche la riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e l'aumento dei livelli plasmatici di colesterolo HDL sono due obiettivi importanti nella terapia delle dislipidemie. La classe di farmaci di elezione in questo caso è quella dei fibrati, che agiscono come agonisti dei recettori nucleari PPAR-alfa.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di morbilità in tutto il mondo, in particolare nelle nazioni "sviluppate", ma con un numero sempre maggiore di casi anche in quelle attualmente in via di sviluppo.

La correlazione tra livelli plasmatici di colesterolo LDL e rischio cardiovascolare è stata dimostrata in modo inequivocabile sia da studi osservazionali che da studi di intervento. Questi ultimi hanno documentato l'esistenza di un rapporto dose-risposta tra riduzione della colesterolemia e riduzione del rischio cardiovascolare, tanto da identificare la colesterolemia LDL come fattore causale dell'aterosclerosi.

Gli inibitori dell'enzima idrossimetil-glutaril-coenzimaA-reduttasi, comunemente chiamati statine, rappresentano al giorno d'oggi i mezzi farmacologici più efficaci per ridurre selettivamente la colesterolemia LDL, permettendo di ottenere una significativa riduzione degli eventi. Tali farmaci inducono, inoltre, un miglioramento generale del profilo lipidico riducendo i trigliceridi ed aumentando, con vari livelli d'efficacia, il colesterolo legato alle HDL.

Bisogna tuttavia considerare che raggiungere gli obiettivi terapeutici nella pratica clinica è spesso difficile, a causa della malattia di base che offre scarsa risposta ai farmaci, o per la presenza di effetti indesiderati ai farmaci, molto comuni in soggetti, magari anziani, gravati da un carico importante di comorbidità e che assumono un elevato numero di terapie; prendendo in considerazione, quindi, che spesso la realtà clinica può differire dalle condizioni "controllate" caratteristiche degli studi clinici è importante vengano sviluppate sempre nuove molecole, dotate di maggiore efficacia e/o tollerabilità, al fine di permettere ad un numero sempre maggiore di pazienti di poter essere trattati nel "miglior modo possibile".

### Statine

Le statine attualmente disponibili in commercio sono Pravastatina, Lovastatina, Simvastatina, Fluvastatina, Atorvastatina e Rosuvastatina. Il loro meccanismo d'azione è incentrato sull'inibizione competitiva dell'enzima idrossimetil-glutaril-CoA reduttasi (HMG-CoA reduttasi), che regola il passaggio tappa limitante della sintesi del colesterolo a livello degli epatociti; ciò porta ad una riduzione della sintesi del colesterolo e ad un aumento "riflesso" dei recettori per le LDL a livello delle cellule epatiche, stimolati dall'ipocolesterolemia relativa, con conseguente ulteriore riduzione del colesterolo plasmatico.

La maggioranza delle statine è liposolubile, fatta eccezione per la pravastatina e in certa misura la rosuvastatina, dotate di un maggior grado di idrofilia, il che non rende necessaria la presenza di un "trasportatore" di membrana affinché vengano internalizzate nella cellula. La maggior idrosolubilità di pravastatina e rosuvastatina (che rende più difficile la diffusione passiva attraverso la membrana cellulare, composta da fosfolipidi), secondo alcuni autori, potrebbe dare ragione di alcuni effetti non correlati alla riduzione della colesterolemia e i minori effetti avversi di molecole più idrofile, rispetto alle altre statine. Tale differenza è stata considerata importante al fine di interpretare alcuni effetti delle statine (i cosiddetti effet-

ti pleiotropici) non strettamente dipendenti dalla riduzione della colesterolemia, e i minori effetti collaterali di cui le statine meno liposolubili sembrerebbero gravati.

Questa classe di farmaci può ormai vantare un'ampissima bibliografia, che parte storicamente dallo studio 4S, che ha dimostrato una riduzione di eventi coronarici, morte per cause cardiovascolari e mortalità totale in soggetti in prevenzione secondaria, fino ai più recenti TNT, che ha evidenziato i potenziali benefici (da controbilanciare con possibile incremento della tossicità epatica) di una riduzione dei valori di colesterolemia LDL fino ad 80 mg/dL in prevenzione secondaria, ed IDEAL, nel quale è stato evidenziato che una terapia con atorvastatina ad elevate dosi (nel cui gruppo è stata raggiunta una colesterolemia LDL media di 80 mg/dL) riduce le recidive di infarto non fatali in soggetti in prevenzione secondaria, pur non modificando la mortalità.

Recentissimamente, inoltre, sono stati pubblicati altri 2 studi con oggetto la terapia farmacologica con inibitori dell'HMGCoA-reduttasi, quali i dati in itinere dello studio SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) e lo studio JUPITER (Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein).

Il primo ha valutato l'efficacia di una terapia con simvastatina a dosi elevate (80 mg/die) e con vitamina B12/acido folico vs terapia con simvastatina alla dose di 20mg/die in soggetti in prevenzione secondaria, non trovando, ad un'analisi effettuata in itinere, sostanziali differenze fra i due gruppi di trattamento. Il secondo ha, invece, fornito dati molto interessanti riguardo quel campo di azione delle statine, comunemente definiti come "effetti pleiotropici", cioè tutti quegli effetti indipendenti dalla riduzione della colesterolemia, riguardo ai quali esistono ancora poche evidenze controllate; in particolare lo studio JUPITER ha evidenziato che l'utilizzo di rosuvastatina 20 mg/die in soggetti in prevenzione primaria e senza storia di dislipidemia, ma con livelli elevati di PCR, ha condotto ad una sostanziale riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio, ictus ischemico, angina instabile ed interventi di riva-

scolarizzazione, tanto da essere sospeso dopo 1,9 anni di osservazione (si ricorda che lo studio era stato inizialmente pianificato con un follow-up di 5 anni).

L'interpretazione di questi dati, tuttavia, non è semplice. È comunque evidente la buona capacità di una valutazione aggiuntiva, quale quella della proteina C reattiva in soggetti a rischio intermedio di identificare pazienti in grado di beneficiare in modo marcato dell'intervento ipolipemizzante.

Fra questo due estremi sono stati disegnati, svolti ed analizzati un grandissimo numero di studi controllati, fra cui alcuni meritano di certo menzione, come lo studio WOSCOPS (evidenza del beneficio della terapia con pravastatina 40 mg/die in soggetti in prevenzione primaria ma ad elevato rischio cardiovascolare), lo studio CARE (riduzione delle recidive di infarto, rivascolarizzazione miocardica ed ischemica cerebrale in soggetti in prevenzione secondaria trattati con pravastatina), lo studio LIPID (riduzione delle recidive di eventi coronarici maggiori in soggetti in prevenzione secondaria trattati con pravastatina), lo studio AFCAPS/TexCAPS (riduzione degli eventi coronarici maggiori in soggetti a rischio cardiovascolare medio trattati con lovastatina), lo studio LIPS (riduzione degli eventi cardiovascolari in soggetti in prevenzione secondaria trattati con fluvastatina), lo studio PROSPER (il primo studio che abbia messo in evidenza benefici di una terapia ipocolesterolemizzante con statine, ed in particolare con pravastatina, in soggetti anziani), lo studio HPS (che ha chiaramente evidenziato come non solo i soggetti "ipercolesterolemici" possano trarre vantaggio dalla terapia con statine, ma anche coloro con livelli di partenza "normali" o "bassi").

Accenniamo brevemente, inoltre, lo studio STELLAR, che ha messo in evidenza la maggiore efficacia ipocolesterolemizzante di rosuvastatina in rapporto alle altre statine in commercio.

Di primaria importanza, in particolar modo per farmaci che devono essere somministrati cronicamente, è la valutazione degli effetti collaterali. Le statine possono essere considerate farmaci sicuri; i principali effetti collaterali sono le alterazioni della funzionalità epatica e più raramente la rabdomiolisi.

Storicamente l'effetto collaterale più grave in corso di terapia con statine è quello osservato dopo co-somministrazione di cerivastatina con gemfibrozil che ha portato, nel 2001, al ritiro di cerivastatina dal commercio per la comparsa di episodi di rhabdomiolisi fatale.

Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi non devono in essere prescritti a pazienti epatopatici e comunque è indicato controllare le transaminasi ogni 4-6 settimane nel corso del primo anno di trattamento ed ogni tre mesi negli anni successivi. In caso di aumento elevato degli indici di citolisi epatica il farmaco deve essere sospeso, mentre nel caso più frequente di aumento moderato, il farmaco non dovrebbe essere sospeso ma è indicato lo stretto monitoraggio della funzionalità epatica.

La miopatia ha un'incidenza inferiore all'1% nei soggetti trattati ed è clinicamente rilevabile da tensione dolorosa dei muscoli e marcato aumento del CPK, con rischio di rhabdomiolisi e conseguente insufficienza renale: da segnalare che il rischio di miopatia è incrementato dalla concomitante assunzione di altri farmaci ipolipemizzanti come i fibrati, l'acido nicotinico, la ciclosporina e l'eritromicina.

## Fibrati

Altra importante classe di farmaci ipolipemizzanti è quella dei fibrati, (di cui il principale è il fenofibrato). Sono tutti derivati dell'acido fenossico e risultano particolarmente efficaci nel ridurre i livelli di trigliceridi, mentre è meno marcata l'azione sul colesterolo. Sono caratterizzati, inoltre, da una buona efficacia sui livelli di colesterolemia HDL.

Il meccanismo d'azione dei fibrati sul metabolismo delle lipoproteine coinvolge l'attivazione dei PPAR-alfa (*Peroxisome Proliferator Activated Receptors*), recettori ormonali nucleari epatici, che fungono da fattori trascrizionali e che sono attivati da acidi grassi e loro derivati.

Ne sono state identificate tre isoforme (alfa, beta e gamma), ognuna caratteristica di un tessuto diverso. Mentre i PPAR-alfa sono coinvolti nel controllo del metabolismo lipidico e lipoproteico (tramite modulazione della trascrizione dei geni per

Apolipoproteina A-I e apolipoproteina AII, Lipoproteina lipasi, Recettore scavenger classe B tipo 1 e ATP-binding cassette transporter 1), i PPAR-gamma modulano la differenziazione cellulare, controllano l'adipogenesi e l'azione dell'insulina.

Rispetto le statine, i fibrati hanno un impatto superiore sui livelli di TG e HDL e solo un basso impatto sui livelli di LDL: riducono i livelli delle VLDL del 40%, delle LDL dello 0-10% e aumentano i livelli di HDL di circa il 10%.

L'ApoB viene ridotta dello 0-13%, mentre l'apoA1 aumenta di solo il 2-4%. I fibrati possono essere associati con le statine. In questo modo i TG possono essere ridotti del 50% e le HDL possono aumentare del 19-24%.

I fibrati sono utilizzati come terapia di scelta nelle ipertrigliceridemie primarie oppure nella iperlipidemia mista e in combinazione con le statine (in casi estremamente selezionati) nelle forme di ipercolesterolemia familiare.

Le dislipidemie secondarie nelle quali i fibrati possono avere indicazioni particolari sono quelle caratteristiche del diabete, sindrome metabolica, obesità, insufficienza renale (pazienti con macroproteinuria, nefropatici, emodializzati post trapianto) ed in corso di utilizzo di farmaci inibitori delle proteasi.

I fibrati sono generalmente ben tollerati ma occasionalmente si possono riscontrare alcuni effetti collaterali indesiderabili, sia clinici che di laboratorio. Effetti a livello muscolare (mialgia, aumento di CPK) si osservano raramente in monoterapia con fibrati mentre in pazienti con associazione fibrato + statina la presenza degli effetti tossici si osserva nel 2% dei casi ed è generalmente reversibile.

Sono disponibili in letteratura un buon numero di evidenze, raccolte da studi prospettici controllati vs placebo, dell'efficacia dei fibrati. Nello studio BECAIT (Bezafibrate Coronary Arteriosclerosis Intervention Trial) è stata valutata l'efficacia del bezafibrato nel ridurre la progressione di malattia coronarica in soggetti giovani, dislipidemici, in prevenzione secondaria. Nonostante la terapia non abbia ridotto significativamente i livelli di Col.LDL, si è assistito ad una riduzione del 31% dei valori di trigliceridi plasma-

tici ed un incremento del 9% dei valori di Col.HDL. Inoltre è stata ottenuta una significativa riduzione delle recidive di infarto a distanza di 5 anni ed una minore progressione della malattia coronarica (quantitativamente valutata tramite coronarografia) nei pazienti trattati rispetto al placebo.

Lo Studio Sendcap ha valutato l'efficacia del bezafibrato in soggetti diabetici, senza storia clinica di cardiopatia ischemica; il trattamento con farmaco attivo non ha condotto, dopo 3 anni, a differenze statisticamente significative della progressione delle lesioni aterosclerotiche a livello carotideo e femorale; tuttavia si è assistito ad una significativa riduzione dell'incidenza di infarto del miocardio nei soggetti trattati rispetto al placebo.

Lo Studio DAIS (Diabetic Atherosclerosis Intervention Study) ha, invece, dimostrato un significativo rallentamento della progressione delle lesioni aterosclerotiche dopo 3 anni di trattamento con fenofibrato micronizzato, rispetto ai soggetti trattati con placebo.

Più recentemente gli studi BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Study) e VA.HIT, entrambi condotti in prevenzione secondaria, hanno dimostrato una riduzione significativa delle recidive di eventi cardiovascolari.

Da ultimo ricordiamo senz'altro lo studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), condotto su più di 9.700 soggetti diabetici, in prevenzione "mista" (ma la maggioranza in prevenzione primaria), assegnati a ricevere placebo o fenofibrato micronizzato al dosaggio di 200 mg, ed i cui risultati hanno evidenziato una riduzione degli eventi coronarici non fatali.

## **Farmaci che inibiscono l'assorbimento di colesterolo**

Il contributo giornaliero della dieta al pool di colesterolo intestinale è in media di 300 mg. Questa quantità può variare tra i vari individui o popolazioni a seconda delle differenti abitudini alimentari. Nel lume intestinale il colesterolo di origine dietetica si aggiunge ai circa 1000 mg di colesterolo che è contenuto nella bile. Mediamente il 50%

della quantità totale di colesterolo presente nell'intestino (1300 mg) viene assorbito, mentre il resto viene eliminato con le feci. Si tratta, comunque, di un sistema dinamico: nell'ambito di una notevole variabilità interindividuale nell'assorbimento del colesterolo, si passa da un modesto 20% al 75% ed oltre.

Inoltre, dati sperimentali nell'animale e nell'uomo dimostrano come sia possibile modulare la capacità percentuale di assorbimento intestinale del colesterolo in funzione del colesterolo resosi disponibile per l'assorbimento: maggiore è la quantità assoluta presente nell'intestino minore sarà la percentuale assorbita. Per converso, in condizioni di deficit di colesterolo, l'organismo risponde incrementandone l'assorbimento intestinale; inoltre il colesterolo alimentare non viene immediatamente assorbito a dimostrazione che mentre l'uptake intestinale è rapido il rilascio ai chilomicroni circolanti è un processo più lento. L'insieme di questi dati suggerisce come a livello intestinale siano presenti dei fini meccanismi di regolazione.

Nella dieta che consumiamo regolarmente, ed in particolare nei vegetali, sono contenute anche altre sostanze di natura sterolica. L'intestino umano è in grado di discriminare l'assorbimento di colesterolo da quello degli steroli vegetali o fitosteroli. Il contenuto di colesterolo e fitosteroli nella dieta è equivalente; tuttavia mentre il colesterolo, come detto, è assorbito per circa il 50%, la percentuale di fitosteroli assorbita è di norma inferiore al 2%.

Il processo di assorbimento del colesterolo contenuto nella dieta e nella bile e degli steroli contenuti nella dieta ha dunque inizio nel lume intestinale dove gli steroli vengono solubilizzati grazie alla azione dei componenti della bile (sali biliari e fosfolipidi) in micelle.

Il colesterolo alimentare (300-500mg) e gli steroli vegetali (150-450mg) nel lume intestinale subiscono l'azione della bile e degli enzimi pancreatici. Una piccola parte del colesterolo alimentare è in forma di estere e viene trasformato in colesterolo libero da parte delle colesterolo-esterasi pancreatiche. A questo punto il colesterolo libero viene emulsionato in micelle ad opera della bile che con-

tiene fosfolipidi, acidi e sali biliari e monogliceridi. Il colesterolo micellare può quindi attraversare la fase acquosa che sta a contatto con le membrane cellulari degli enterociti. Il colesterolo compete con i fitosteroli per l'uptake da parte degli enterociti a documentare la esistenza di un meccanismo comune ma altamente specifico che solo recentemente è stato in parte chiarito.

Utilizzando metodologie proprie della genomica e della bioinformatica è stata identificata una proteina, la Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) che possiede le caratteristiche del trasportatore di colesterolo ed è espressa soprattutto nella mucosa digiunale di ratto. In un modello animale, un topo deficiente di tale proteina, si osserva una marcata riduzione della efficienza dell'assorbimento del colesterolo. La sequenza aminoacidica permette di proporre una struttura tipica di proteine di transmembrana in grado quindi di legare il colesterolo e facilitarne il trasporto verso l'interno. Di interesse inoltre la osservazione che la espressione di questa proteina è particolarmente abbondante nell'intestino tenue, a riprova di un ruolo funzionale in questa sede. Ad oggi non è del tutto chiarito se il colesterolo lega direttamente questa proteina o se la stessa partecipa come componente di un complesso macromolecolare che vede coinvolte altre proteine. Si tratta quindi di un primo target fisiologico interessante per il controllo del circolo entero-epatico del colesterolo. Una volta attraversata la membrana dei villi intestinali il colesterolo viene esterificato ad opera dell'enzima acilcolesterolo-aciltransferasi o ACAT2.

Il colesterolo estere viene quindi assemblato ad opera della Microsomal Triglyceride Transfer Protein (MTP) nei chilomicroni, che, attraverso il dotto toracico, raggiungono la circolazione sistemica e quindi il fegato. Tuttavia tale processo non è immediato ma si sviluppa nell'arco di 24 ore. Durante questo periodo una parte del colesterolo contenuto negli enterociti e la maggior parte dei fitosteroli vengono escreti nel lume intestinale ad opera di tre proteine trasportatrici di membrana: ATP-binding cassette A1 (ABCA1), ATP-binding cassette G5 e G8 (ABCG5 e 8), queste ultime, note anche con il nome di sterline, sembrano giocare il ruolo maggiormente rilevante.

Una volta all'interno dell'enterocita il colesterolo può subire due differenti destini: a) essere riscreto nel lume intestinale ad opera di ABCG5 e 8 - le steroline - e di ABCA1 oppure essere esterificato da ACAT2 e prendere la via del reticolo endoplasmico dove insieme ai trigliceridi verrà assemblato sull'apolipoproteina B48 per dare origine ai chilomicroni nascenti. La esterificazione è specifica per il colesterolo e rende lo stesso non disponibile per la secrezione verso il lume intestinale. I fitosteroli non esterificati vengono invece attivamente escreti verso il lume intestinale stesso. La beta sitosterolemia è una patologia legata ad un difetto del meccanismo di estrusione a livello intestinale dei fitosteroli, dovuto ad un deficit funzionale delle steroline che porta quindi ad un massiccio assorbimento dei fitosteroli. Ruolo essenziale nel processo di inserimento dei lipidi su apoB48 è svolto dalla Microsomal Triglyceride Transfer Protein - MTP-.

Mentre il ruolo di MTP è cruciale per la formazione dei chilomicroni, tale proteina non sembra essere determinante nel processo di assorbimento. Diverso è, come abbiamo visto, il ruolo di ACAT2 e delle steroline, che in condizioni di eccesso di colesterolo alimentare espletano una funzione regolatrice. ACAT2 è una delle due attività enzimatiche conosciute, responsabili della esterificazione del colesterolo all'interno delle cellule; è espressa sia negli epatociti che negli enterociti e rispetto ad ACAT1, presente in altri tessuti, sembra determinante nell'intestino per i processi di esterificazione del colesterolo libero assunto con la dieta. La localizzazione intracellulare di ACAT2 non è certa ma da studi in vitro potrebbe essere compartimentalizzata a vari livelli all'interno dell'enterocita, verosimilmente nel reticolo endoplasmico. ACAT2 esterifica il colesterolo e lo rende disponibile per l'assemblaggio all'interno dei chilomicroni.

## Fitosteroli

I fitosteroli sono molecole simili al colesterolo che si trovano principalmente nelle piante, in particolare negli oli vegetali. Vengono assorbiti

in quantità minime, tuttavia inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo, compreso il colesterolo biliare, favorendo la sua eliminazione. Esistono due principali classi di fitosteroli, i 5 steroli e i 5-steroli ridotti (stanoli); complessivamente la loro assunzione giornaliera con la dieta è di circa 164-437 mg, sono poco solubili in acqua ma vi possono essere dispersi dopo essere stati emulsionati con fosfolipidi. Una dose di 2g/die riduce la concentrazione delle LDL del 10%. Sono ancora in corso studi per valutare gli effetti della somministrazione di piccole dosi di fitosteroli, tuttavia sembra che un effetto sia osservabile già a dosaggi di 150mg/die.

### **Resine a scambio ionico**

Le resine a scambio ionico sono resine sequestranti gli acidi biliari che non vengono assorbite dal tubo gastroenterico. La colestiramina è il sale cloruro di una resina basica scambiatrice di anioni. Il colestipolo cloridrato è un copolimero della dietilpentamina e della epicloroidrina. Un'altra importante resina a scambio ionico, non in commercio in Italia è il covaleram.

Si tratta di sostanze idrofile ma insolubili nell'acqua. Non vengono attaccate dagli enzimi digestivi, rimangono immutate nel tratto gastroenterico e non vengono assorbite.

L'utilizzo delle resine a scambio ionico è indicato in soggetti intolleranti all'uso delle statine o altri farmaci ipolipemizzanti o in associazione a statine nei soggetti in cui la monoterapia con permetta di raggiungere il goal terapeutico desiderato.

Le resine sequestranti gli acidi biliari riducono la concentrazione plasmatica del colesterolo grazie alla loro proprietà di ridurre il livello delle LDL.

La diminuzione della concentrazione di LDL si manifesta dopo 4-7 giorni e si avvicina al 90% del suo effetto massimo entro due settimane. L'intensità dell'effetto sulle LDL è proporzionale al dosaggio e comunque comporta solitamente una diminuzione intorno al 20%. Durante le prime settimane di terapia con una resina sequestrante gli acidi biliari si verifica, nella maggior parte dei pazienti un aumento del 5-20% della concentra-

zione plasmatica dei trigliceridi (VLDL); questo aumento scompare poi gradualmente e i livelli di VLDL ritornano nei valori pre-terapeutici entro 4 settimane.

Questi farmaci risultano spesso sgraditi al paziente per la loro consistenza sabbiosa o granulosa. Non essendo assorbiti non presentano effetti collaterali a livello sistemico; altri disturbi frequentemente riportati sono nausea, dispepsia, dolori addominali e stipsi. Le resine a scambio ionico, oltre a far aumentare transitoriamente le concentrazioni plasmatiche dei trigliceridi, aumentano le concentrazioni di fosfatasi alcalina e delle transaminasi epatiche.

L'assorbimento delle vitamine liposolubili può essere alterato, rendendo necessario in alcuni casi la supplementazione vitaminica. Le resine possono sequestrare altri composti presenti nell'intestino fra cui farmaci acidi somministrati contemporaneamente. Questo fenomeno è stato osservato, soprattutto, durante la co-somministrazione con clorotiazide, fenilbutazone, fenobarbitale, anticoagulanti, tiroxina e composti digitali. Come regola generale eventuali altri farmaci andrebbero somministrati almeno un'ora prima o quattro ore dopo l'assunzione della resina.

### **Ezetimibe**

Ezetimibe (SCH 58235) è il primo di una nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, gli inibitori dell'assorbimento del colesterolo. È indicato come monoterapia o in associazione ad inibitori dell'HMG-CoA reduttasi nei pazienti ipercolesterolemici.

Ezetimibe è un inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo (inibizione esclusiva dell'assorbimento del colesterolo, ma non degli altri grassi), appartenente alla classe dei 2-azetidiononi. Il suo ridotto metabolismo da parte del citocromo P450 ed il profilo di interazione con altri farmaci.

Il sito ed il meccanismo d'azione dell'ezetimibe non sono stati ancora completamente identificati, sebbene sia noto che la molecola subisce un processo di glucuronidazione per diventare biologicamente attiva (passare, cioè, dallo stato di pro-

farmaco a quello di farmaco). Studi effettuati su ratti con ezetimibe radio-marcato suggeriscono che il farmaco si localizza a livello dell'orletto a spazzola della mucosa del piccolo intestino, dove blocca l'assorbimento di colesterolo da parte degli enterociti, probabilmente agendo a livello della proteina trans-membrana Mr; studi condotti su modelli animali hanno dimostrato un'inibizione dell'assorbimento di colesterolo pari al 92-94%.

Tuttavia, nonostante la riduzione dell'assorbimento intestinale di colesterolo, l'analogo dell'ezetimibe SCH 48461 sembra promuovere la sintesi di colesterolo epatico come effetto compensatorio, che potrebbe ridurre l'efficacia del farmaco nel controllo dei valori di colesterolemia.

La monoterapia con ezetimibe è stata valutata soprattutto in pazienti affetti da ipercolesterolemia primitiva, definita come valori di Col. LDL compresi fra 130 e 250 mg/dL e livelli di trigliceridi  $\leq$  350 mg/dL. In uno studio di fase II circa 300 soggetti affetti da ipercolesterolemia primitiva sono stati randomizzati alla terapia con ezetimibe 5 o 10 mg/die per un periodo di 12 settimane; il trattamento ha condotto alla riduzione dei valori di Col. LDL del 16% e 19% rispettivamente; Il 45% ed il 69% dei soggetti assegnati alla terapia con ezetimibe 5mg e 10 mg, rispettivamente, hanno raggiunto una riduzione dei livelli di Col. LDL  $\geq$ 25%. Esse e collaboratori hanno stabilito la relazione fra la concentrazione plasmatica di ezetimibe e gli effetti sulla riduzione del colesterolo LDL in soggetti adulti affetti da ipercolesterolemia primitiva; essi sono stati assegnati all'assunzione di ezetimibe al dosaggio di 0,25 mg, 1mg, 5 mg o 10 mg per un periodo di 12 settimane. Dopo tale periodo si è assistito ad una riduzione dei valori basali di colesterolo LDL compresi fra il 15,8% per 0,25 mg e il 19,4% dei 10 mg, rispetto al placebo.

Bays e collaboratori hanno descritto i risultati di un'analisi effettuata in 2 studi multicentrici, randomizzati, controllati verso placebo, in doppio cieco, il cui scopo è stato quello di valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'ezetimibe in pazienti con ipercolesterolemia primitiva. In entrambi gli studi si è assistito ad una progressiva riduzione dei valori di Col.LDL all'aumentare della dose. Tre pazien-

ti di ogni studio hanno sospeso la terapia per l'insorgenza di eventi avversi; uno dei pazienti in terapia con farmaco attivo alla dose di 10 mg/die ed uno assegnato a placebo hanno presentato rialzo del CK  $>10$  volte il limite superiore di normalità (associato ad un evento traumatico) e rialzo delle transaminasi  $>2$  volte il limite superiore di normalità. Un paziente in terapia con ezetimibe 0,25 mg/die ha riferito la comparsa di artralgie, edema, incubi notturni e rush cutaneo che hanno condotto alla sospensione della terapia ed all'esclusione dallo studio.

Non sono stati segnalati casi di morte in entrambi gli studi, anche se uno dei pazienti assegnati a placebo è stato sottoposto ad angioplastica coronarica percutanea per la comparsa di angina instabile ed un paziente assegnato ad ezetimibe 10 mg/die è stato sottoposto ad intervento chirurgico per appendicite acuta.

Dujovne e collaboratori hanno condotto uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo in 892 soggetti affetti da ipercolesterolemia primitiva, comprendenti uomini e donne maggiori di 18 anni di età. Dopo un periodo di wash-out i soggetti sono stati randomizzati all'assunzione di ezetimibe 10 mg/die o placebo per un periodo di 12 settimane. Al termine dello studio si è assistito ad una riduzione dei valori di Col. LDL pari al 16,9% nel gruppo trattato rispetto al gruppo placebo, oltre ad un aumento dei valori di Col.HDL.

Poiché ezetimibe è caratterizzato da un meccanismo d'azione ipolipemizzante diverso rispetto a quello degli altri farmaci ipolipemizzanti oggi noti (statine, fibrati e niacina) è stato ampiamente valutato in letteratura il potenziale, in termini di modificazione dell'assetto lipidico, della terapia di associazione.

Ballantyne e collaboratori hanno valutato l'efficacia di una terapia combinata composta da ezetimibe 10 mg ed atorvastatina 10,20,40 ed 80 mg/die in 628 soggetti con ipercolesterolemia primitiva verso terapia con sola atorvastatina; i risultati hanno mostrato una riduzione significativamente maggiore dei valori di Col. totale, Col. LDL, trigliceridi ed Apo B nei soggetti in terapia di associazione.

Un'analisi condotta da Meloni e collaboratori ha valutato l'efficacia di una terapia combinata con ezetimibe + simvastatina, atorvastatina e pravastatina in tre differenti studi randomizzati, doppio cieco, controllati verso placebo, comprendenti in totale 1313 soggetti con ipercolesterolemia primitiva.

Dopo 12 settimane di trattamento si è assistito ad una maggiore riduzione dei valori di Col. LDL nei gruppi assegnati alle terapie combinate, rispetto a quelli assegnati ad ezetimibe.

Riassumendo brevemente le evidenze riportate si può concludere che la terapia di associazione ezetimibe + statina sembra apportare significativi miglioramenti al profilo lipidico rispetto alla monoterapia con statina, ezetimibe o altri farmaci ipocolesterolemizzanti. I risultati riportati in letteratura suggeriscono che la combinazione di ezetimibe al dosaggio di 10 mg/die ed una statina a basso dosaggio (ad es. ezetimibe 10mg + simvastatina 10mg) possa condurre al medesimo effetto ipocolesterolemizzante di una monoterapia con statina ad elevata dose (es. simvastatina 80mg), con il vantaggio di ridurre i rischi di possibili reazioni avverse.

## Farmaci in corso di studio

### *Inibitori dell'ACAT*

L'Acyl-coenzima A:colesterol-aciltransferasi (ACAT) è stato recentemente preso in considerazione come potenziale target terapeutico nella prevenzione della malattia aterosclerotica. Tale enzima si ritrova in numerosi tessuti nei quali sia prevista una forma di accumulo del colesterolo, compresi la parete intestinale, il parenchima epatico ed i macrofagi delle pareti arteriose. Infatti l'accumulo di esteri del colesterolo a livello dei macrofagi necessita della presenza di ACAT, che, a tutti gli effetti, promuove la formazione delle cosiddette "foam cells"; l'enzima è inoltre coinvolto nella sintesi delle VLDL dal fegato.

Gli inibitori dell'ACAT hanno portato ad una riduzione degli esteri del colesterolo e di macrofagi a livello delle lesioni ateromasiche aortiche e femorali in numerosi studi preclinici. Studi in

vitro su macrofagi umani hanno mostrato l'inibizione della formazione delle cellule schiumose e la riduzione da parte del fegato della secrezione di lipoproteine contenenti ApoB.

In un primo studio su 130 uomini e donne con iperlipidemia e ipoalfalipoproteinemia, l'avasimibe (il principale esponente di tale categoria di farmaci) al dosaggio di 50-500 mg/die ha ridotto in misura significativa il Col.VLDL colesterolo e i trigliceridi plasmatici. Tuttavia i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL si sono mantenuti sui valori iniziali.

Recentemente sono stati pubblicati i dati di uno studio atto a valutare l'efficacia di avasimibe sulla progressione delle placche aterosclerotiche coronariche (valutate mediante ultrasonografia intravasale); la somministrazione del farmaco al dosaggio di 50 mg, 250 mg e 750 mg in soggetti ipercolesterolemici non ha condotto a sostanziali modificazioni del volume delle placche aterosclerotiche, se confrontato con placebo, in un periodo di 24 mesi.

### *Inibitori della CETP*

CETP è una glicoproteina idrofoba, secreta prevalentemente a livello epatico, che si ritrova in circolo principalmente legata alle HDL; essa promuove lo scambio e la redistribuzione degli esteri del colesterolo, dei trigliceridi e dei fosfolipidi fra le lipoproteine plasmatiche.

Gli studi condotti con tale gli inibitori della CETP (cholesteryl ester transfer protein) hanno evidenziato un sostanziale aumento dei valori di colesterolo HDL (circa 40% nei soggetti in monoterapia e circa 60% nei pazienti cui è stata co-somministrata atorvastatina 20mg/die) e decremento dei valori di Col. LDL (17% nei soggetti in terapia di associazione).

A partire dal 2003 era partito un piano di sperimentazione sull'uomo, in previsione di una possibile futura commercializzazione, di torcetrapib, molecola appartenente a tale categoria di farmaci; tuttavia gli studi relativi sono stati interrotti in anticipo rispetto i piani originari a causa del riscontro di un aumento significativo di mortalità cardiovascolare nel gruppo trattato, probabilmente a causa di un'azione ipertensivante del farmaco.

### Farmaci stimolatori della ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1)

L'ATP – binding cassette transporter A1 è una proteina transmembrana coinvolta nel “trasporto inverso del colesterolo” (tessuti periferici → fegato), promuovendo anche l'efflusso di esteri del colesterolo dalla parete arteriosa.

Numerosi studi condotti su topi transgenici hanno messo in evidenza che la ridotta funzionalità di tale proteina conduce ad un drastico abbassamento del colesterolo HDL plasmatico (protettivo nei confronti della patologia aterosclerotica) ed allo sviluppo di aterosclerosi precoce; al contrario la sua promozione conduce ad un aumento dell'efflusso di colesterolo dai macrofagi a livello della parete arteriosa e ad una ridotta formazione di lesioni aterosclerotiche.

Tale proteina sembra essere, inoltre, coinvolta nell'assorbimento intestinale del colesterolo. Sono state fino ad oggi documentate numerose mutazioni del gene relativo, correlate ad alcuni fenotipi caratteristici, come l'ipo-alfalipoproteinemia familiare (FHA) e la malattia di Tangier, entrambe caratterizzate da livelli estremamente bassi di colesterolo HDL. Partendo da tali presupposti fisiopatologici, recentemente l'interesse è stato indirizzato nei confronti di farmaci potenzialmente in grado di promuovere l'espressione o la funzionalità dell'ABCA1. Nel corso degli ultimi due anni sono stati pubblicati i dati relativi a studi condotti su animali trattati con fibrati che, agendo a livello dei recettori PPAR-alfa, sembrerebbero ridurre l'assorbimento intestinale del colesterolo nei ratti, indipendentemente dalla quantità di colesterolo assunta con la dieta; attualmente sono in corso di studio agonisti dei recettori PPAR –alfa differenti dai fibrati. Ancora più recentemente sono stati pubblicati dati relativi all'effetto del probucolo e degli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi sull'espressione tissutale dell'ABCA1 e sulla sua funzionalità, sia in vivo che in vitro. Entrambi i farmaci sembrano inibire l'espressione della proteina (le statine esclusivamente in vitro, il probucolo anche in vivo, portando ad un lieve riduzione della colesterolemia HDL nei soggetti trattati).

Anche tale approccio terapeutico necessita di supporti forniti da futuri studi di intervento.

### Lettere consigliate

- Alan R. Tall, Laurent Yvan-Charvet, Nan Wang. The Failure of Torcetrapib. Was it the Molecule or the Mechanism? *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2007; 27: 257-260.
- Ballantyne C, Houri J, Notarbartolo A et al. Effects of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation.* 2003; 107: 2409-2415.
- Berge KE, Tian H, Graf GA, et al. Accumulation of dietary cholesterol in sitosterolemia caused by mutations in adjacent ABC transporters. *Science.* 2000; 290: 1771-1775.
- Bocan TM, Krause BR, Rosebury WS, Lu X, Dagle C, Bak Mueller S, Auerbach B, Sliskovic DR. The combined effect of inhibiting both ACAT and HMG-CoA reductase may directly induce atherosclerotic lesion regression. *Atherosclerosis.* 2001 Jul; 157(1): 97-105.
- Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, Bloedon LT, Digenio AG, Clark RW, Mancuso JP, Rader DJ. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med.* 2004 Apr 8; 350(15): 1505-1515.
- Brousseau ME. ATP binding cassette transporter A1, fatty acids, and cholesterol absorption. *Curr Opin Lipidol.* 2003 Feb; 14 (1): 35-40.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.* *JAMA.* 1998; 279: 1615-1622
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002; 360: 7-22.
- Hovingh GK, Van Wijland MJ, Brownlie A, Bisioendial RJ, Hayden M, Kastelein JJ, Groen AK. The role of ATP binding cassette transporter A1 and cholesterol efflux in familial hypoalphalipoproteinemia.
- Jean-Claude Tardif MD, Jean Grégoire MD, Philippe L.L'Allier, MD, Todd J. Anderson MD, Olivier Bertrand MD, Francois Reeves, MD, Lawrence M. Title MD, Fernando Alfonso MD, Erick Schampaert, MD, Alita Hassan MPH, Richard McLain MSc, Milton L. Pressler MD, Reda Ibrahim MD, Jacques Lespérance, MD, John Blue, Pharm D, Therese Heinonen DVM, Josep Rodés-Cabau MD, for the Avasimibe and Progression of Lesions on UltraSound (A-PLUS) Investigators. Effects of the Acyl Coenzyme A: Cholesterol Acyltransferase Inhibitor

- Avasimibe on Human Atherosclerotic Lesions. *Circulation*. 2004; 110: 3372-3377.
- Keech A et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005; 366: 1849-1861.
  - Knopp RH, gitter H; truitt T et al. Effects of ezetimibe, a new selective cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J*. 2003; 24: 729-741.
  - Knopp RH. Drug treatment of lipid disorders. *N Engl J Med* 1999; 341: 498-511.
  - Owen JS, Mulcahy JV. ATP binding cassette A1 protein and HDL homeostasis. *Atheroscler Suppl* 2002 Dec; 3 (4): 13-22.
  - SEARCH Study Collaborative Group Oxford, United Kingdom. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): Characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J* 2007; 154: 815-823.e6.
  - Rader DJ. Inhibition of cholesteryl ester transfer protein activity: a new therapeutic approach to raising high-density lipoprotein. *Curr Atheroscler Rep*. 2004 Sep; 6(5): 398-405.
  - Repa JJ, Turley SD, Lobaccaro J-MA, et al. Regulation of absorption and ABC1-mediated efflux of cholesterol by RXR heterodimers. *Science*. 2000; 289: 1524-1529.
  - Ridker PM, Danielson E, Fonseca F, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JP, Wolfgang Koenig, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard Børge G, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
  - Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1995; 333: 1301-1307.
  - Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630.
  - Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 360: 1623-1630.
  - Srivastava N. ATP binding cassette transporter A1 key role in cellular lipid transport and atherosclerosis. *Mol.Cell.Biochem*. 2002 Aug; 237 (1-2): 155-164.
  - Terje R. Pedersen MD PhD, Ole Faergeman MD DMSc, John J. P. Kastelein MD PhD, Anders G. Olsson MD PhD, Matti J. Tikkanen MD PhD, Ingar Holme PhD, Mogens Lytken Larsen MD DMSc, Fredrik S. Bendiksen MD, Christina Lindahl MD, Michael Szarek MS, John Tsai MD, for the Incremental Decrease in, End Points Through Aggressive Lipid, Lowering (IDEAL) Study Group. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. *JAMA*. 2005; 294: 2437-245.
  - The Expert Panel. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
  - The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364.
  - The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic 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.
  - The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344: 1383-1389.
  - Thomas Sudhop MD, Dieter Lütjohann PhD MS, Annette Kodal MD, Michael Igel MD, Diane L. Tribble PhD, Sukrut Shah PhD, Inna Perevozskaya PhD, Klaus von Bergmann MD. Inhibition of Intestinal Cholesterol Absorption by Ezetimibe in Humans. *Circulation*. 2002; 106: 1943-1948.
  - van der Steeg W, Kuivenhoven J, Klerkx A, Boekholdt S, Hovingh G, Kastelein J. Role of CETP inhibitors in the treatment of dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*. 2004 Dec; 15(6): 631-636.
  - Van Heek M, France CF, Compton DS et al. In vivo metabolism-based discovery of a potent cholesterol absorption inhibitor, SCH58235, in the rat and rhesus monkey through the identification of the active metabolite of SCH48461. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 283: 157-163.