

Nuovi approcci farmacologici nelle dislipidemie

Le dislipidemie, soprattutto l'ipercolesterolemia, svolgono un ruolo chiave nel causare la malattia cardiovascolare. Il trattamento con statine fornisce un approccio efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare, come documentato dai risultati degli studi clinici e nella pratica clinica. La ricerca, tuttavia, suggerisce chiaramente che un'ulteriore riduzione delle LDL offre vantaggi nei soggetti a rischio alto e molto alto. Particolare attenzione è richiesta nei pazienti che non rispondono alla terapia ipolipemizzante con statine o che necessitano un'ingente riduzione della colesterolemia. Inoltre, altre classi di lipoproteine come Lp(a), i cui livelli plasmatici non possono essere modificati dal trattamento con statine, giocano un ruolo importante nel determinare il rischio cardiovascolare.



Le terapie di combinazione

Un possibile approccio è la terapia di combinazione, cioè l'aggiunta di un altro farmaco al trattamento con statina.

Le resine sequestranti degli acidi biliari si legano agli acidi biliari impedendo l'assorbimento di particelle ricche di lipidi a livello intestinale. Tipicamente esse riducono le LDL del 15%-20%, ma possono portare ad un aumento dei trigliceridi. Avendo le due classi di farmaci due meccanismi di azione complementari, la combinazione delle resine con le statine è efficace nel ridurre ulteriormente le LDL. Poiché le resine non vengono assorbite, non hanno effetti collaterali sistemici, ma comunemente causano distensione addominale, nausea e diarrea. Nuovi agenti, come colesevelam, hanno meno effetti collaterali rispetto ai vecchi farmaci come la colestiramina.

Un'altra possibilità è data da ezetimibe, un farmaco che riduce l'assorbimento di colesterolo esogeno a livello dell'enterocita (quindi con un meccanismo d'azione complementare a quello delle statine, che inibiscono la sintesi di colesterolo endogeno). Ezetimibe porta a una riduzione ulteriore di circa il 20% del colesterolo LDL, con scarso effetto sui trigliceridi o sul colesterolo HDL, quando aggiunto a una statina. La maggior parte degli studi randomizzati e controllati finora condotti sull'ezetimibe associato a statina ha utilizzato indicatori surrogati di efficacia, in genere i livelli plasmatici di colesterolo LDL, e le evidenze sugli end-point primari sono ancora scarse.

Gli acidi grassi omega-3 sono l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA). A basse dosi sia EPA sia DHA hanno mostrato di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nello studio italiano GISSI-Prevenzione, che ha coinvolto 11.324 pazienti in prevenzione secondaria, o nel giapponese JELIS, condotto su 18.645 pazienti. Questi studi clinici erano però caratterizzati da bassi tassi di utilizzo delle statine (GISSI-P) o limitata riduzione delle LDL (JELIS). Alcune metanalisi hanno suggerito una riduzione del 14% nella mortalità cardiovascolare, un effetto non significativo sugli eventi coronarici e una riduzione del 4% degli eventi cardiovascolari. A dosi più elevate, gli acidi grassi EPA e DHA riducono trigliceridi e VLDL, mentre aumentano le HDL in modo dose-dipendente. Nessun trial finora ha approfondito l'efficacia degli acidi grassi omega-3 in combinazione con la terapia ottimale con statine.

Una review recente ha confrontato i benefici clinici, l'aderenza e la tossicità della combinazione di statine a bassa potenza e di altri farmaci ipolipemizzanti con quelli di statine ad alta potenza in monoterapia negli adulti ad alto rischio di malattia cardiovascolare aterosclerotica. In totale sono stati inclusi 36 studi. La combinazione di una statina a bassa potenza e di una resina sequestrante gli acidi biliari diminuiva il colesterolo LDL dello 0-14% in più di quanto non facesse la monoterapia con una sta-

tina a media potenza tra i pazienti iperlipidemici ad alto rischio. La combinazione di una statina a media potenza con ezetimibe diminuiva il colesterolo LDL del 5-15% e del 3-21% in più di quanto non facesse la monoterapia con statine ad alta potenza tra i pazienti con patologie cardiovascolari o diabete mellito, rispettivamente. Le evidenze erano insufficienti a valutare la variazione di colesterolo LDL per fibrati, niacina e acidi grassi omega-3, così come per gli esiti clinici a lungo termine, l'aderenza e la tossicità per tutti i regimi terapeutici. Gli autori concludono che i medici dovrebbero considerare l'utilizzo associato di statine a minore potenza e un altro farmaco ipolipemizzante in pazienti ad alto rischio e/o non responsivi alle statine, mantenendo un adeguato monitoraggio, specie nel lungo termine.

Le nuove prospettive terapeutiche

Un altro possibile approccio è dato dalle nuove prospettive terapeutiche. Negli ultimi anni una serie di informazioni dalla ricerca biologica e genetica sul metabolismo di lipidi e lipoproteine ha portato all'identificazione di numerosi geni e proteine che possono essere target farmacologici per migliorare i profili lipoproteici e possibilmente gli esiti cardiovascolari in pazienti con dislipidemie. Ad esempio, l'osservazione che la proteina PCSK9

regola i livelli circolanti di colesterolo LDL promuovendo la degradazione del recettore delle LDL ha spinto verso la ricerca di farmaci che inibiscano l'attività di PCSK9. A questo scopo sono stati proposti diversi approcci e, ad oggi, quello più promettente e avanzato riguarda gli anticorpi monoclonali, che possono diminuire il colesterolo LDL del 65-70%, anche in terapia aggiuntiva alla dose massima di statina. Gli anticorpi umanizzati contro PCSK9 hanno dimostrato di essere sicuri ed efficaci negli studi clinici di fase I e II, e sono stati avviati studi di fase III.

Manuela Casula, Elena Tragni, Alberico L. Catapano

Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale

BIBLIOGRAFIA

Barnett J, Viljoen A, Wierzbicki AS: The need for combination drug therapies in patients with complex dyslipidemia. *Curr Cardiol Rep* 2013; 15 (8): 391.

Gudzune KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA: Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160 (7): 468-76.

Stawowy P, Just IA, Kaschina E: Inhibition of PCSK9: a novel approach for the treatment of dyslipidemia. *Coron Artery Dis* 2014;25 (4): 353-9.



Quarto rapporto sull'ictus

Dopo l'ictus: integrazione e continuità delle cure

Istituto Auxologico Italiano
ISTITUTO DI RICOVERO E CURA A CARATTERE SCIENTIFICO



Il Pensiero Scientifico Editore

Quarto rapporto sull'ictus

Dopo l'ictus: integrazione e continuità delle cure

A cura dell'Istituto Auxologico Italiano

Dopo l'ictus: integrazione e continuità delle cure fa seguito ai volumi precedenti, che hanno trattato la prevenzione, la diagnostica, la terapia e la genetica dell'ictus cerebrale, proponendosi come un vero e proprio manuale per quanti sono chiamati a curare e assistere i pazienti colpiti da ictus. Raccoglie la produzione di specialisti del settore tra i più attivi in Italia e nel mondo, e rappresenta, oltre che uno strumento di conoscenza clinico-scientifica e di aggiornamento professionale, una inconfutabile testimonianza dell'incessante lavoro diretto alla ricerca di soluzioni terapeutiche e riabilitative.

Dalla Presentazione di Sergio Zaninelli

www.pensiero.it

Numero verde 800-259620