

Farmaci antidislipidemici

Le iperlipidemie/dislipidemie rappresentano la causa principale dell'aterosclerosi e delle malattie ad essa associate:

Malattia coronarica

Ischemia cerebrovascolare

Malattia vascolare periferica

La possibilità di incorrere in un evento CV nel corso della vita è molto elevata nella società occidentale
(65% uomini e 50% donne)

farmaci

- **Inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (*statine*)**
- **Resine sequestranti gli acidi biliari**
- **Ac nicotinico (*niacina*)**
- **Fibrati**
- **Inibitori assorbimento colesterolo (*ezetimibe*)**

- **Cambiamento stile di vita ed alimentazione**

- **Una riduzione del 30-40% LDL-C si accompagna ad una altrettanta riduzione della mortalità o di eventi avversi CV**
- **Estendere la terapia anche a pz con bassi valori di HDL-C**
- **Elevati livelli di trigliceridi possono essere associati a sindrome metabolica (obesità, resist insulina, ipertensione, stato procoagulante, aumento di patologie CV)**

- L'intensità del trattamento si basa sulla gravità rischio. Quindi è importante valutare il rischio di incorrere in un evento CV nei successivi 10 anni
- Pz ad alto rischio:
 - Eventi CV precedenti
 - Livelli lipidi plasmatici e glicemia a digiuno
 - Fattori aggiuntivi: apoA-I, apoB, proteina C reattiva, grado di calcificazione coronarica
 - fattori rischio tradizionali (tabella)

Fattori di rischio per malattia coronarica

- Età (uomini >45, donne >55)
- Anamnesi familiare di malattia coronarica precoce (uomini <55, donne <65)
- Fumo di sigaretta attivo
- Ipertensione (>140/90 mm Hg)
- Bassi livelli di HDL-C (<40 mg/dl uomini, <50 donne)
- Alti livelli di LDL-C (130 mg/dl)
- Obesità (BMI>25 Kg/m², circonferenza vita >102 cm uomini e 88 cm donne)
- diabete mellito tipo 2

- Qs fattori di rischio sono responsabili del 85% del rischio di malattia cardiaca precoce

Livelli plasmatici lipidi (mg/dl) linee guida NCEP 2001

Colesterolo tot	<200	Desiderabile
	200-239	Elevato borderline
HDL-C	<40	Basso (donne < 50)
	>60	Elevato
LDL-C	<70	Ottimale per rischio molto elevato
	<100	Ottimale
	100-129	Quasi ottimale
	130-159	Elevato borderline
	160-189	Elevato
	>190	Molto elevato
Trigliceridi	<150	Normale
	150-199	Elevato borderline
	200-499	Elevato
	<500	Molto elevato

Col TOT/ HDL<3.5

Qs valori vanno poi considerati all presenza di vari fattori di rischio

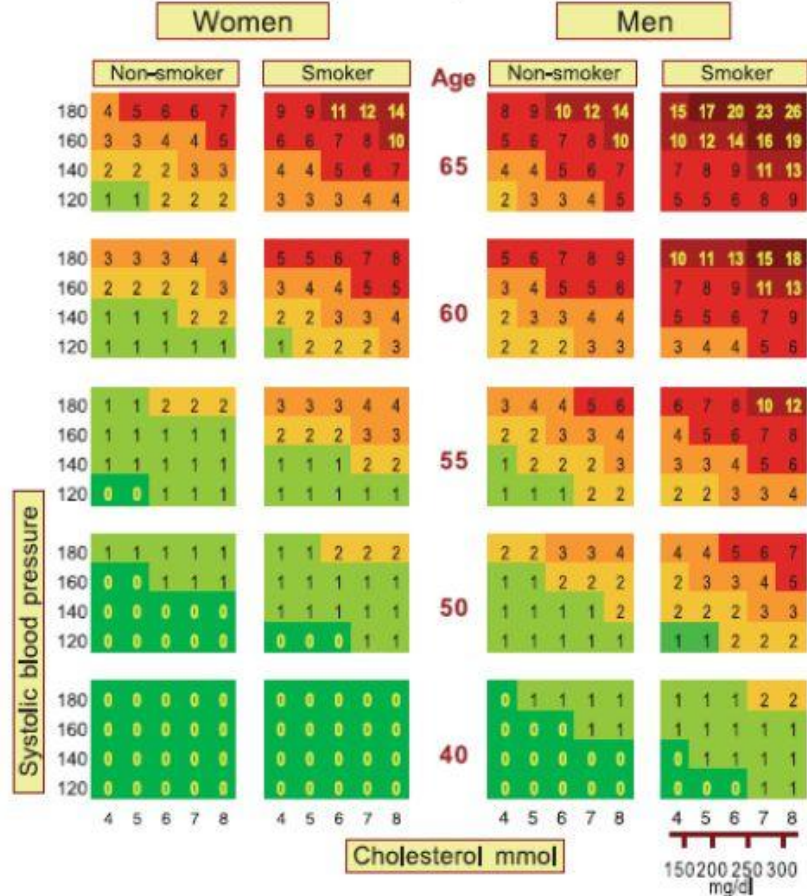
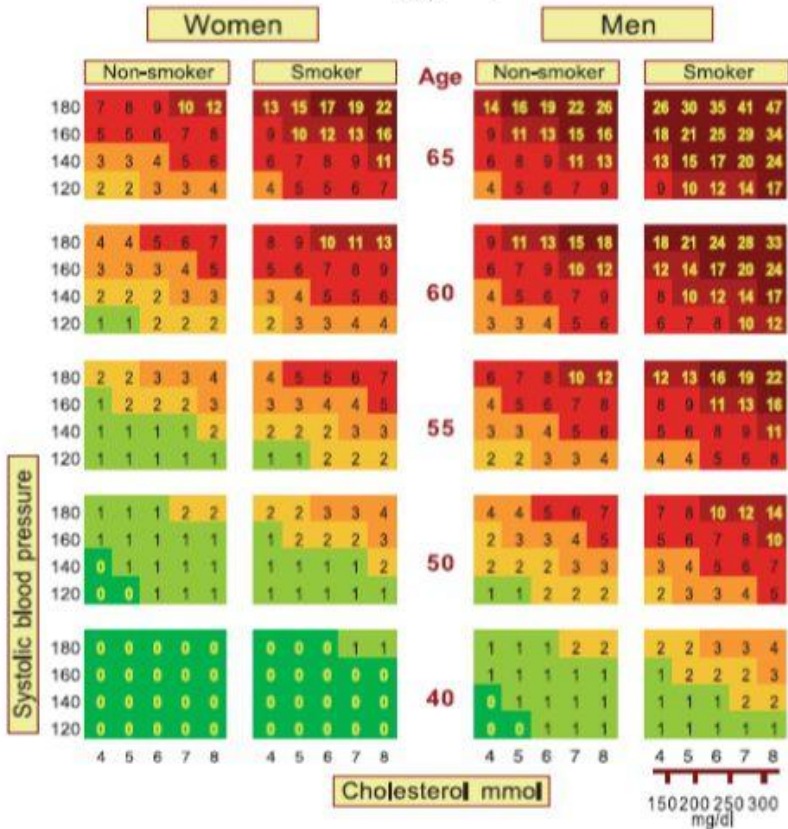
- La determinazione del rischio si basa su tabelle di previsione (Framingham Heart Study).
- Si assegna quindi la categoria di rischio del paziente.
- Ciò determina sia i valori soglia per l'inizio della terapia, sia gli obiettivi terapeutici

12 Paesi
88 080 ♀
117 098 ♂

rischio stimato a 10 anni di morte CV in Europa per popolazioni ad alto o a basso rischio.

Paesi a maggior prevalenza CAD

Paesi a minor prevalenza CAD



DIABETE: per ogni combinazione di FR il rischio di eventi CV è doppio nei ♂ e quadruplo nelle ♀

Calcolo del rischio cardiovascolare



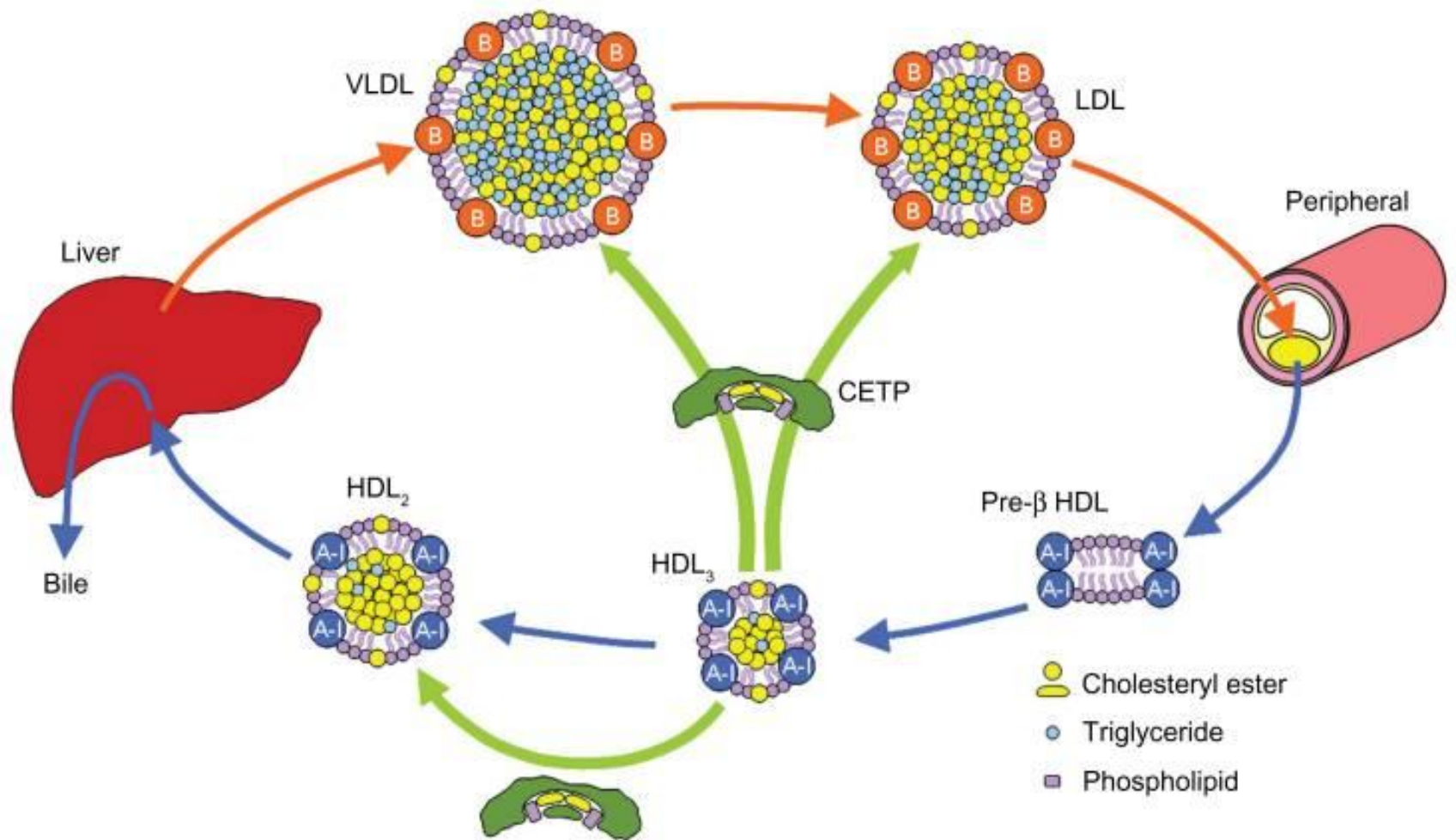
Questo strumento ti permette di calcolare il rischio per la salute di cuore e arterie conoscendo il livello di alcuni fattori di rischio.

Il calcolo è basato su un algoritmo frutto di una ricerca dell'Istituto Superiore di Sanità per stimare la probabilità di andare incontro a un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto del miocardio o ictus) nei 10 anni successivi, conoscendo il valore di otto fattori di rischio:

- » peso
- » sesso
- » età
- » diabete
- » abitudine al fumo
- » pressione arteriosa sistolica
- » colesterolemia totale
- » HDL-colesterolemia
- » trattamento anti-ipertensivo in corso

Metabolismo lipoproteine plasmatiche

- Parte lipidica «core» (colesterolo libero o esterificato, trigliceridi e fosfolipidi) + parte proteica superficiale (apolipoproteina), che ha funzioni di stabilizzare la struttura, interagire con i recettori, e fungere da cofattore in processi enzimatici.
- Chilomicroni
- VLDL
- IDL
- LDL
- HDL
- Lp(a)



chilomicroni

- Chilomicroni, costituiti per l'85% dagli ac grassi derivanti dalla dieta e da colesterolo assorbito nell'i. tenue
- Ass del colesterolo e degli steroli vegetali è mediato dalla proteina Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) su cui agisce **l'ezetimide**.
- Gli steroli vegetali non sono esterificati, non entrano nei chilomicroni e vengono escreti con la bile da due trasportatori
- il colesterolo della dieta viene esterificato ad opera della acilcoenzima A di tipo 2 (ACAT-2), localizzato a livello dell'intestino (dove regola anche l'assorbimento del colesterolo) e del fegato.
- Principale apolipoproteina dei chilomicroni **ApoB-48**
- Una volta in circolo i chilomicroni vengono captati dalla **LPL** (lipoprotein lipasi) attraverso una interazione con apoC-II, e idrolizzati con la liberaz di ac grassi che vengono captati dai tessuti circostanti. I tessuti che producono LPL sono il tess adiposo, la musc scheletrica e cardiaca, la gh mammaria delle donne durante l'allattamento
- Farmaci in grado di modificare il metabolismo dei chilomicroni sono rappresentati dall'**orlistat** (che inibisce l'idrolisi degli ac grassi della dieta), dall'insulina nei pz diabetici e dai **fibrati** (che aumentano l'espressione delle LPL).
- I remnant dei chilomicroni dopo l'idrolisi ad opera delle LPL contengono ancora il colesterolo. I remnant vengono captati dal fegato, tramite l'interazione della ApoE con il **recettore delle LDL**. Il colesterolo veicolato al fegato aumenta le conc plasmatiche di LDL, riducendo il catabolismo epatico delle LDL mediato dal recettore LDL

Lipoproteine a bassissima densità (VLDL)

- Sintetizzate nel fegato quando: ↑ afflusso di ac grassi liberi, o ↑ sintesi de novo di ac grassi fegato
- Incorporano apoE, apoB-100, apoC-I, C-II e C-III
- I trigliceridi vengono sintetizzati dal RE e assieme ad altri costituenti lipidici accoppiati ad ApoB-100 per formare VLDL mediante l'azione di una proteina **MTP** (possibile bersaglio di farmaci)
- Le VLDL vengono catturate e metabolizzate dalle LPL (vd chilomicroni). Si formano VLDL remnant (IDL) che tornano in circolo.
- VLDL e IDL vengono catturate dal **recettore LDL** mediante interazione con **apoE** e apoB-100. **Le IDL vengono trasformate in LDL.**
- Tutte le LDL plasmatiche derivano dalle VLDL.
- ApoE. Ruolo protettivo

Lipoproteine a bassa densità (LDL)

Derivano dalle VLDL. Emivita 1.5-2 gg

In sogg normali circa 2/3 del colesterolo si trova in forma di LDL.

Rimosse dal sangue mediante il recettore LDL, legame mediato da **ApoB-100** (unica apolip delle LDL)

Il fegato esprime molti recettori per le LDL e rimuove il 75% di tutte le LDL plasmatiche

T4, estrogeni sovraesprimono il recettore LDL

Le LDL divengono aterogene dopo ossidazione

Lipoproteine ad alta densità (HDL)

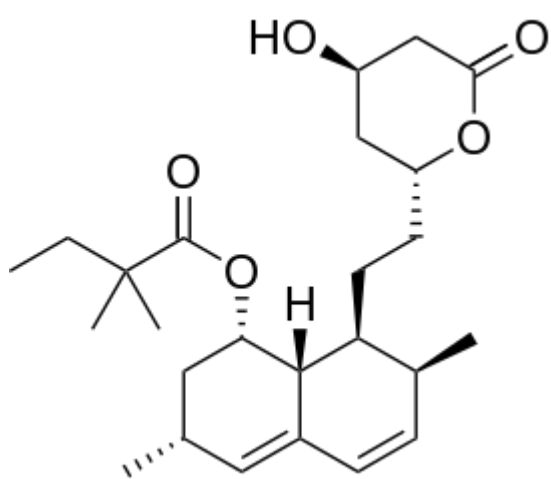
- ApoA-I principale apoproteina delle HDL
- Fattore predittivo inverso di malattia cardiaca
- Hanno effetto protettivo perché legano il colesterolo libero in eccesso nelle cellule e lo trasportano al fegato per essere metabolizzato.
- Il trasferimento alle HDL è mediato dal rec ABCA1
- Si formano prima le pre- β 1 HDL, poi dopo esterificazione e ulteriore accumulo di colesterolo, si formano HDL3 e HDL2

farmaci

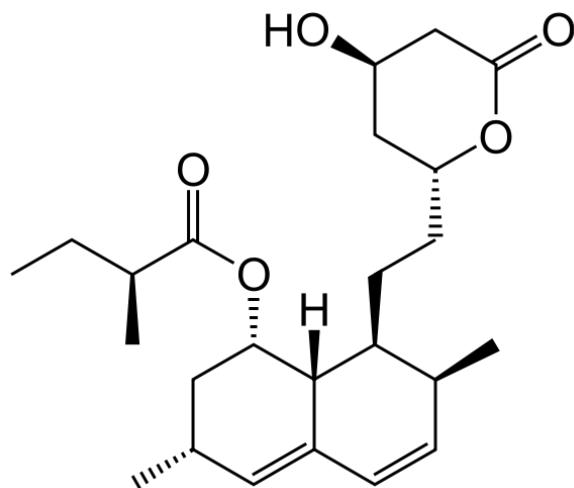
- Inibitori della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi (*statine*)
- Resine sequestranti gli acidi biliari
- Ac nicotinico (*niacina*)
- Fibrati
- Inibitori assorbimento colesterolo (*ezetimibe*)

statine

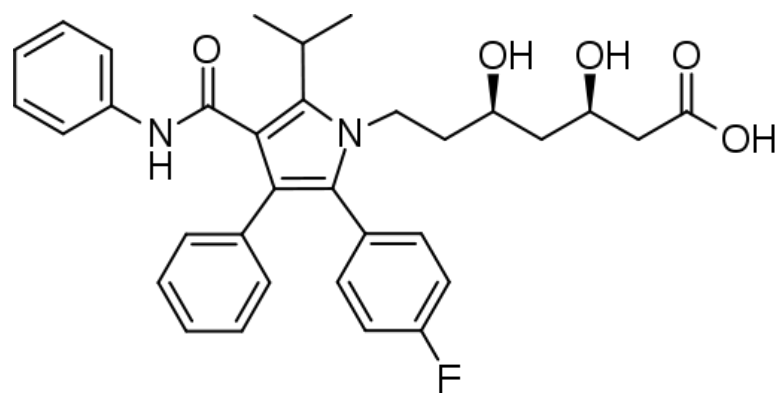
- isolate da ceppi di *Penicillium citrinum* (**mevastatina**, 1976) e *Aspergillus terreus* (**lovastatina**)
- **Pravastatina** e **simvastatina** sono metaboliti fungini e derivati della lovastatina
- **Atorvastatina**, **fluvastatina**, **rosuvastatina**, **pitavastatina** sono derivati di sintesi non chim correlati
- **Monacolina K**. Identica alla lovastatina. Prodotta da un lievito che cresce nel riso. «Riso rosso» (LIPOKOLIN)



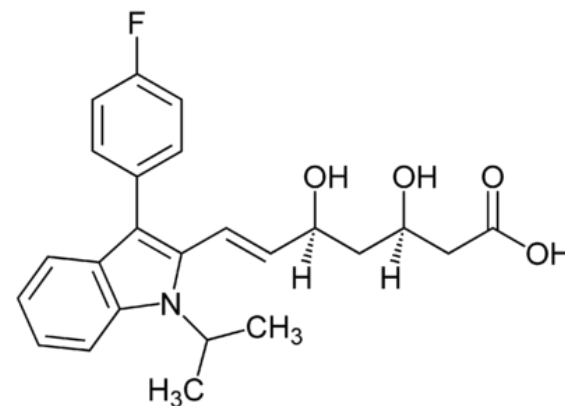
Simvastatina
(LIPONORM, SINVACOR, ZOCOR, ...)



Lovastatina



Atorvastatina
(TOTALIP, TORVAST)



Fluvastatina
(LESCOL, PRIMASAN)

Mecc azione

- Riducono i livelli LDL attraverso l'inibizione della **3-idrossi-3-metilglutaril CoA (HMG-CoA) reduttasi**
- Inib **competitivi** della reaz HMG-Co A → mevalonato, catalizzata dalla HMG-Co A reduttasi .
- **Quindi inibiz della sintesi di colesterolo nel fegato**
- In risposta al ridotto contenuto di colesterolo libero negli epatociti, ↑ espressione recettore LDL e ↓ del suo catabolismo, con conseguente **↑ captazione di LDL-C** dal sangue.
- Riduzione LDL del 20-55 % dipendente dalla dose e dal tipo di statina. Efficaci in quasi tutti i tipi di pz ad eccezione di quelli con ipercolesterolemia familiare omozigote in cui viene sintetizzato un rec LDL inattivo.
- Anche possibile rimozione di VLDL e IDL che contengono ApoB e ApoE, riconosciute dal recettore LDL
- Inoltre riduz della sintesi epatica VLDL → riduzione trigliceridi
- Modesti incrementi di HDL-C. In pz con livelli di HDL-C <40 mg/dl gli incrementi potrebbero essere **statina-dipendenti**

- Alle statine sono anche attribuiti effetti **cardioprotettivi** che possono procedere attraverso mecc non ipolipidemici:
 - Endotelio: ↑ sintesi NO
 - Placca ateromatica: proteggono dalla rottura
 - Effetti antinfiammatori. Riducono i livelli di proteina C reattiva
 - Riducono la propensione all'ossidazione delle LDL
 - Riducono l'aggregazione piastrinica e gli eventi tromboembolici

PK

- Tutte sommi in forma attiva (beta-idrossiacido) a parte simvast e lovastat che vengono sommi in forma lattonica, poi trasformati nei corrispondenti β -idrossiacidi nel fegato
- First pass epatico (OATP1 B1): biodisp 5-30 %
- In genere (ad eccez pravast e fluvast) metaboliti moderatamente attivi
- Elevato (95%) legame alle pro plasmatiche, ad eccez di pravast (50%)
- T/2 forme parentali 1-4 ore, ad eccez atorvast e rosuvast (20 ore) e simvast (12 ore)
- Metabolizz epatica (CYP3A4) ed eliminaz fecale

Effetti avversi

- **Epatotox** (1-3 %): aumento transaminasi
- **Miopatie**: decessi da rhabdomiolisi (1/milione prescrizioni). Dose-dip e favorito dalle interazioni con altri farmaci o condizioni che ↓ clearance (età avanzata, diabete, disf epatiche e renali, periodo peri-operatorio, patologie multisistemiche). Anche mialgie da NDD.
- **Interaz più comuni:**
- **gemfibrozil** (38%,). Mecc: ↑ conc plasm per inibiz OATP1 B1, e glicuronaz.
- **ciclosporina** (4%), **macrolidi** (3%), **antifungini azolici** (1%): mecc: inibiz CYP3A4. stesso mecc, ma eventi più rari per nefazodone, amiodarone, inibit proteasi HIV
- **Non tutte le statine vengono metabolizzate da CYP3A4 in egual misura**
 - Atorv, lovast e simvas sono prevalentem metabolizzate da CYP3A4 CYP3A5
 - Fluvas preval dal CYP2C9
 - Pravast NON è metabolizzata dai CYP
 - Rosuvastatina non modificata per ox
 - QUINDI pravast e fluvast sono meno soggette a dare interaz
- **digossina** (5%), **warfarin** (5%), **mifebradil** (2%).
- **NON somm in gravidanza (sicurezza non dimostrata)**

Usi terapeutici

- Dose di partenza (5-40 mg/die a seconda della statina) poi scalata fino al ragg dell'obiettivo terapeutico
- Somm serale (il max della biosinetsi del colesterolo avviene tra mezzanotte e le 2 del mattino) per quelle con emivit breve.
- Monitoraggio di ALT e, in caso, di CK
- Lovas, simv, prav ampia casistica
- Utile la combinazione con altri agenti ipolipidemizzanti (si può arrivare fino al 70% di riduzione LDL-C)

Sequestranti gli acidi biliari

- Resine a scambio anionico (colestiramina, colestipolo). Polveri insolubili in acqua.
- Polimero. Gel idrofilo e insolub in acqua.
- Hanno cariche + e quindi legano gli ac biliari, interrompendone il circolo e.e., e quindi depletando il pool. Ciò provoca un ↑ sintesi epatica di ac biliari, con conseguente ↓ del contenuto di colesterolo e ↑ espressione del rec LDL.
- Aumento compensatorio della sintesi di colest (HMG-CoA reduttasi) inibito da eventual somm statina.
- Aumento sintesi trigliceridi (attenzione ai pz con ipertrigliceridemia)

effetti

- Riduzione max 25% LDL-C a dosi piene (ma anche eff collaterali)
- Effetti superiori in combinazione
- Effetti max entro 2 settimane
- Aumento 4-5% HDL-C

Effetti avversi

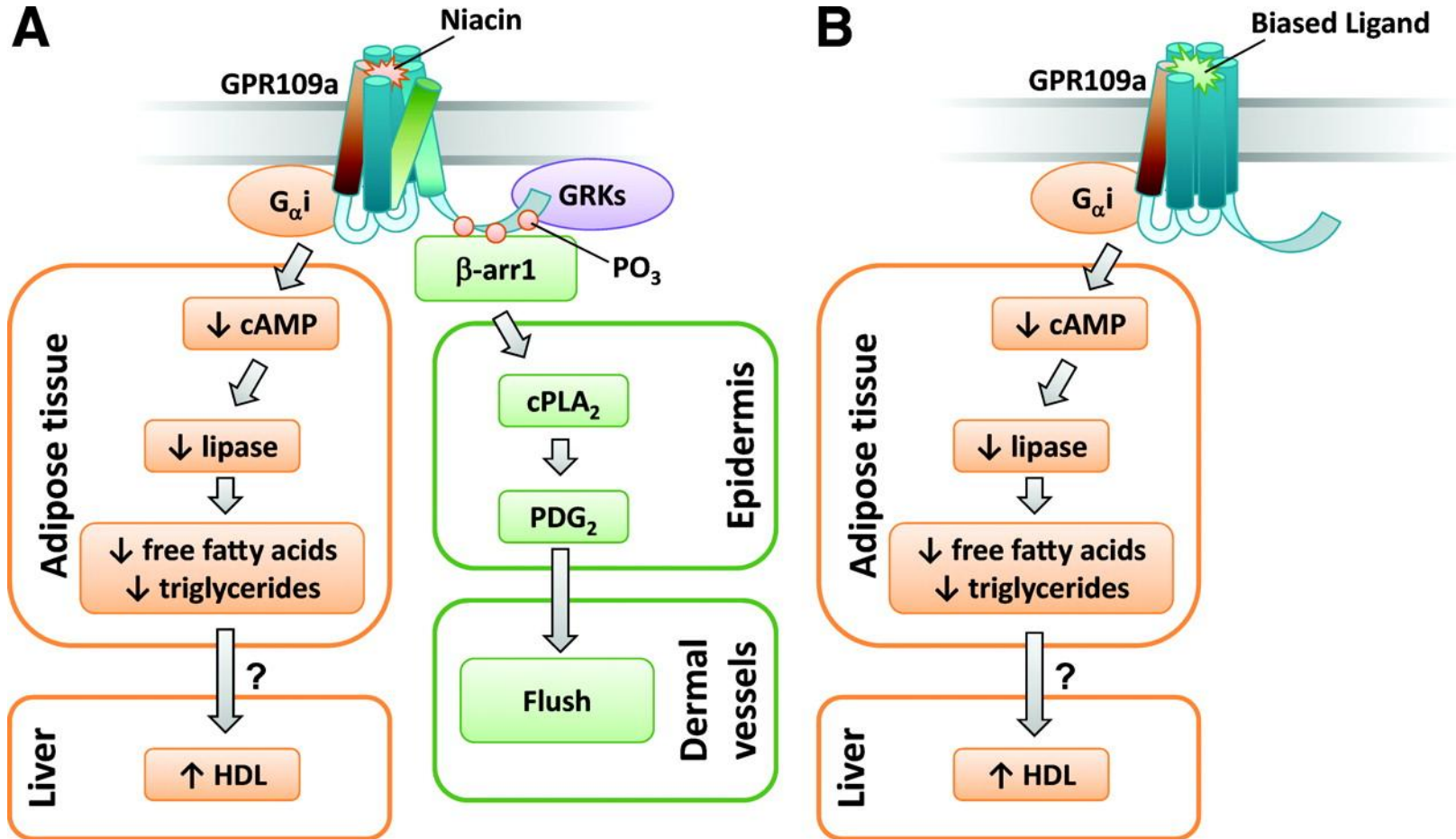
- Non sono assorbiti a livello sistemico, quindi abbastanza sicuri
- Effetti GI, in genere più frequenti a dosi-piene. Gonfiore e dispepsia (meno frequenti con colesevelam). Anche stipsi.
- Ipertrigliceridemia
- Interferenza con l'ass di molti farmaci. Somm 1 ora prima o 3-4 ore dopo.
- Da verificare se colesevelam è meno propenso a dare qs interferenze

Niacina (ac nicotinic)

- Vitamina del complesso B, che deve essere convertita a NAD o NADP. Effetti ipolipidemizzanti solo a dosi farmacologiche
- La niacina agisce attraverso un GPCR (Gi, ↓ cAMP)
- nel **tess adiposo** ↓ la lipolisi dei trigliceridi da parte della lipasi, conseguentemente vengono ridotti il trasporto di acidi grassi liberi al fegato.
- Nel **fegato**, la niacina
 - riduce la sintesi ed esterificazione dei trigliceridi (35-45%). Da ciò una ridotta sintesi di VLDL, e ridotti livelli di LDL (20-30%).
 - stimola l'attività di LPL, che promuove la clearance dei trigliceridi dai chilomicroni e VLDL.
 - ↑ livelli di apoE1 → ↑ (fino a 40%) i livelli di HDL-C,
- Aumenta l'effusione di colesterolo dai monociti (cellule schiumose)

- **PK**
- **niacina comune o cristallina (2-6 g/die):**
 - Ass completo e rapido
 - T/2 60 min (2-3 somm /die)
- **Effetti avversi**
- **Vampate**, prurito, eruz cutanee (vanno incontro a tolleranza). PG-mediate
 - Niacina a rilascio controllato
- **Dispepsia** (anche nausea, vomito e diarrea)
- Secchezza cute
- Epatox (grave): ↑ transaminasi e iperglicemia, insuff epatica fulminante
- Insulino-resistenza
- Tachiaritmie atriali (pz anziani), maculopatie
- Teratogena

Hypothetical actions of a G-protein–biased ligand at GPR109a.



Scott M. DeWire, and Jonathan D. Violin *Circulation Research*. 2011;109:205-216



Usi terapeutici

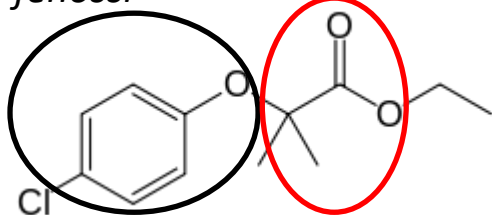
- Ipertrigliceridemia ed elevati livelli LDL (sop se bassi livelli di HDL-C)
- niacina o niacina rilascio prolungato (cp)
- Anche in ass con laropripant (ant PG D2 per attenuare alcuni eff avversi)
- in ass con statine (ma attenzione alle miopatie)

Fibrati

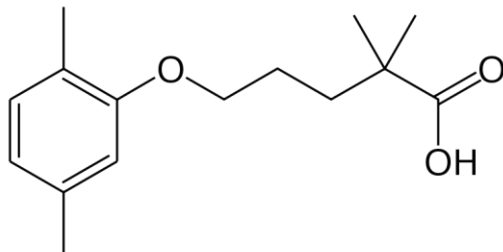
- il clofibrato entra in comm nel 1967 negli USA
- Nel 1978 rapporto negativo OMS, con dati su aumento mortalità per eventi non cardiaci
- Studi più recenti che rivalutano i fibrati
- Clofibrato, gemfibrozil, fenofibrato, ciprofibrato, bezafibrato

fenossi

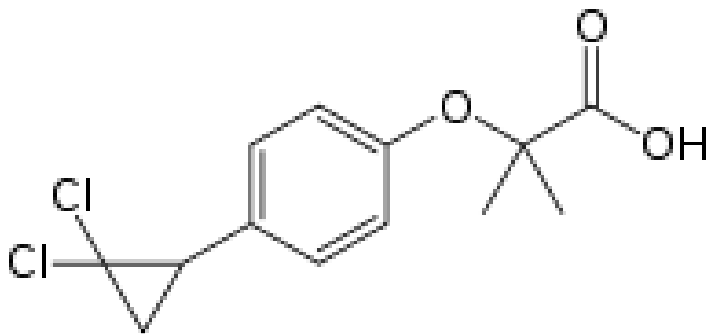
Ac isobutirrico



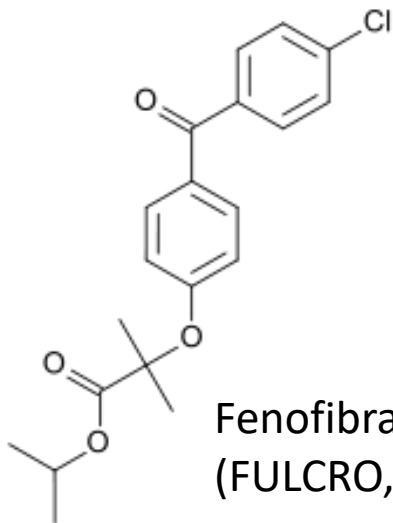
clofibrato



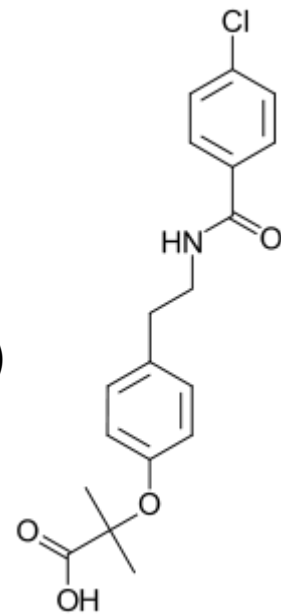
Gemfibrozil
(GEMLIPID, GENLIP, LOPID)



ciprofibrato



Fenofibrato
(FULCRO, LIPOFENE, NOLIPAX, TILENE,...)



Bezafibrato
(BEZALIP)

Mecc azione

- **Stimolano i recettori PPAR α** , espressi nel fegato, t adiposo, e meno nel rene, cuore, e m scheletrico
- 3 tipi di rec PPAR (α , β , γ)
- **PPAR** (peroxisome proliferator-activated receptor= recettore attivato dagli attivatori dei perossisomi):
- **rec nucleare** (scoperto nel 1990)
- **↓ trigliceridi**: il rec PPAR stimola l'ox ac grassi e la sintesi delle LPL (che \uparrow la clearance dei chilom e VLDL ricche di trigliceridi), e riduce ApoC-III (un inibitore della lipolisi e clearance rec-mediata)
- **↑ HDL**: il rec PPAR stimola a sintesi di ApoA-I e ApoA-II
- **↓ LDL** (fenofibrato, bezafibrato, ciprofibrato): il rec PPAR \uparrow sintesi rec LDL
- I fibrati hanno effetti antitrombotici (non correlati agli effetti ipolipidemizzanti)

PK

- Ass rapido ed efficiente, migliore se somm ai pasti
- Rapida idrolisi dell'estere (alcuni sono profarmaci)
- $T/2 = 1$ ora (gemfibrozil) 20 ore (fenofibrato)
- Escrezione prev renale come glicuronidi

Effetti avversi

- Ben tollerati.
- GI (fino al 5%)
- Altri, meno frequenti: reaz cutanee, mialgia, perdita capelli, astenia, etc...
- Potenziano gli anticoagulanti orali
- Epatox
- **Miopatie** (fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato), fino al 5% se gemfibrozil + statine (su base PK= inibiz OATP1 B1 e competiz per la glicuronazione)
 - Preferire fenofibrato
- Calcolosi biliare (sopr clofibrato)
- teratogeno

Usi

- Effetti variabili in base: quadro lipoproteico di partenza, tipo di fibrato, \pm iperlipoproteinemia familiare, fattori ambientali
- Prima scelta nel tratt ipertrigliceridemia grave e chilomicronemia, e pz con iperlipoproteinemia III.
- Fenofibrato, benzafibrato e ciprofibrato (II generazione) \downarrow VLDL e anche LDL

ezetimibe

- Primo inibitore del trasporto di colesterolo (anche steroli vegetali).
- Inibisce il trasportatore NPC1L1 negli enterociti del tenue (digiuno), determinando ↓ incorporazione colesterolo nei chilomicroni e la sua captazione epatica tramite i remnant.
- Qs ha un duplice effetto protettivo: 1) viene stimolata l'espressione rec LDL con ↑ clearance (15-20% LDL-C), 2) I remnant sono di per se aterogeni (inibiz aterosclerosi)

- In monoterapia non apporta vantaggi rispetto alle statine
- In ass a statine (effetto sinergico) .
- In italia ezetimibe + simvast (INEGY, VYTORIN)
(riduz LDL 60%)
- Scarsam idrosol. Eliminaz fecale con circolo e.e.
 $T/2 = 22$ ore
- Ben tollerata. rare reaz allergiche
- Nessuna interferenza col cibo. Evitare la co-somm
con i sequestranti

Olio di pesce

- Contiene omega-3, che riducono i trigliceridi ma aumentano il colesterolo LDL
- Riducono eventi ischemici cardiaci e aumentano la sopravvivenza
- effetto antiaritmico
- Effetto antiaggregante, antinfiammatorio, riduce il fibrinogeno
- Altera la sintesi di tromboxani e leucotrieni

Drug Class	LDL cholesterol	HDL cholesterol	TG
Statins	-18 to -55%	+5 to 15%	-7 to -30%
Bile acid sequestrants	-15 to -30%	+3 to +5%	No change or increase
Fibrates	-5 to -20%	+10 to +20%	-20 to -50%
Ezetimibe	-18 to -24%	+3%	No change
NICOTINIC ACID	-5 to -25%	+15 to +35%	-20 to -50%