

# HDL: nuovi approcci terapeutici

F. BERNINI, DE GIROLAMO

*Dipartimento Scienze Farmacologiche, Biologiche e Chimiche, Università degli Studi di Parma*

## LIPIDI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le malattie cardiovascolari di natura aterosclerotica rappresentano la principale causa di mortalità nei paesi industrializzati e le dislipidemie sono tra i più importanti fattori di rischio modificabili per lo sviluppo dell'aterosclerosi come dimostrato da ampi studi epidemiologici, da studi su varianti geniche delle iperlipidemie come l'ipercolesterolemia familiare e da trial clinici basati su terapie volte al miglioramento del profilo lipidico dei soggetti coinvolti. L'aterosclerosi, patologia sistemica dall'eziologia multifattoriale, è caratterizzata dalla formazione di placche, ricche in lipidi, nell'intima delle pareti delle grandi e medie arterie e si manifesta clinicamente con infarto del miocardio, ictus e vasculopatia periferica.

## TERAPIA DELLA IPERCOLESTEROLEMIA LDL: EFFICACIA E LIMITI

Le statine, inibitori della HMG-CoA-reduttasi, enzima chiave nella biosintesi endogena del colesterolo, si sono rivelate la strategia terapeutica più efficace nel ridurre i livelli plasmatici di colesterolo-LDL (c-LDL) e il loro impiego è associato ad una significativa riduzione del rischio cardiovascolare (CVD) sia in pre-

venzione primaria sia secondaria inclusi soggetti anziani e diabetici. La pubblicazione di numerosi importanti trial clinici e la successiva riformulazione delle linee guida del NCEP ATP III (2004) hanno evidenziato la necessità di una terapia di riduzione del c-LDL maggiormente aggressiva fissando il "goal" terapeutico a livelli di c-LDL fino a 70 mg/dL e conferendo validità scientifica al concetto di "lower is better". Tuttavia dai risultati degli studi di intervento anche su larga scala, appare evidente che la riduzione del rischio cardiovascolare non supera il 30-40%, con una larga fascia di soggetti (70-60%) che rimane suscettibile alle coronaropatie a dispetto dell'efficacia ipolipemizzante del trattamento farmacologico. Inoltre l'impiego di alte dosi di statine può generare un incrementato rischio di effetti avversi quali miopatia e alterazioni a livello epatico.

L'identificazione di nuovi target e quindi nuovi fattori di rischio delle malattie cardiovascolari appare quindi auspicabile e i livelli di c-HDL, in virtù della loro ben documentata relazione inversa con il rischio cardiovascolare, appaiono come un promettente target terapeutico.

## HDL: NUOVO TARGET FARMACOLOGICO NEL TRATTAMENTO DELLE DISLIPIDEMIE

Le particelle HDL si trovano nel plasma a densità comprese tra 1,063 e 1,21 g/ml, possono variare in dimensione e composizione (Tabella 1) e sono costituite in peso da: 50% apolipoproteine, 30% fosfolipidi, 25% colesterolo (di cui il 70% è esterificato o legato ad acidi gras-

*Indirizzo per la corrispondenza*

**Prof. Franco Bernini**  
Dipart. Scienze Farmacologiche, Biol. e Chimiche  
Università degli Studi di Parma  
Parco Area delle Scienze  
43100 Parma  
e-mail: fbernini@unipr.it

■ ■ ■ *I livelli plasmatici di colesterolo HDL sono inversamente proporzionali al rischio cardiovascolare e, in genere, un incremento di 1 mg/dL si associa a riduzione del rischio del 2-3%.*

si) e 5% trigliceridi. La maggior parte delle HDL è costituita da particelle sferiche con mobilità alfa nell'elettroforesi. Proteine, colesterolo libero e fosfolipidi sono presenti sulla superficie mentre colesterolo estere e trigliceridi nel nucleo centrale della particella. Le principali apoproteine sono apoA1 e AII seguite da apoproteine minori quali apo A-IV, A-V, C-I, C-II, C-III, D, E.

I livelli plasmatici di colesterolo-HDL (c-HDL) sono inversamente proporzionali al rischio cardiovascolare e in generale un incremento di 1mg/dL nella concentrazione di c-HDL è associato ad una riduzione di tale rischio del 2-3%. Ridotti livelli di c-HDL sono comuni nei fumatori, nei soggetti affetti da diabete di tipo 2 e sindrome metabolica, negli obesi, in pazienti con dislipidemia mista o ipertrigliceridemia e in soggetti che assumono beta-bloccanti, anabolizzanti steroidei e progestinici (Expert Panel on Detection Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, 2001). La relazione indipendente tra basso colesterolo-HDL e rischio di coronaropatia è stata ampiamente documentata da numerosi studi epidemiologici. Nello studio di Framingham l'associazione inversa tra colesterolo-HDL e malattia cardiovascolare (CVD) è risultata significativa indipendentemente da altri fattori di rischio, inoltre i soggetti con livelli di c-HDL elevati mostravano un rischio dimezzato di CVD rispetto a coloro che presentavano livelli normali. Negli studi Quebec Cardiovascular e PROCAM (Prospective Cardiovascular Münster Study) i pazienti con livelli di c-HDL inferiori a 35mg/dL presentavano un rischio CVD quattro volte superiore rispetto a quelli con livelli di c-HDL più

elevati, confermando la relazione esistente tra c-HDL e CVD. Nello studio WOSCOP, il trattamento con pravastatina ha ridotto il rischio di CVD ma non nei soggetti con bassi livelli di c-HDL; nello studio VA-HIT (Veterans Affaire-HDL Intervention Trial) il trattamento con gemfibrozil di pazienti con bassi livelli di c-HDL e normali di c-LDL ha portato ad una riduzione degli endpoint di circa il 24% incrementando il c-HDL ma senza ridurre il c-LDL. Nello studio ECAT (European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris) bassi livelli di c-HDL e di apoA1 sono stati identificati come i più importanti fattori di rischio per eventi coronarici in pazienti la cui coronaropatia era stata stimata con parametri angiografici. Ulteriori conferme sono state raccolte anche da studi di popolazione come l'Israeli Ischaemic Heart Disease Study, in cui soggetti aventi alti livelli di c-HDL e valori molto bassi di colesterolo totale risultavano meno esposti al rischio di coronaropatie, il PHS (Physicians'Health Study) in cui il rischio risultava alto in presenza di ridotto c-HDL e di colesterolo totale, e lo NHS (Nurses'Health Study) da cui emergeva che un incremento di 17 mg/dL nei valori di c-HDL si traduceva in una riduzione del rischio del 40% in donne in postmenopausa. La relazione tra c-HDL e mortalità cardiovascolare non è lineare con una maggiore frequenza di eventi coronarici in soggetti aventi valori estremamente ridotti di c-HDL. Il legame tra c-HDL e rischio cardiovascolare concorda con l'osservazione che ridotti livelli di c-HDL rappresentano la più frequente delle dislipoproteinemia in soggetti con infarto prematuro del miocardio. Infine la relazione inversa tra rischio cardiovascolare e livelli di c-HDL è stata supportata anche da studi angiografici quali Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS) e HDL Atherosclerosis Treatment Intervention Study (HATS) in cui l'acido nicotinico, particolarmente efficace nell'aumentare il colesterolo-HDL (vedi oltre), è stato impiegato in associazione con statine. Ulteriori evidenze del ruolo antiaterogeno delle HDL sono fornite dall'osservazione che una sovraespressione di apoA1 in topi transgenici e nei conigli come pure l'infu-

**TABELLA 1**

Sottospecie di HDL	Caratteristiche
HDL3	Dimensione intermedia, sferiche, contenenti apoA1 e apoAII
HDL2	Larghe, sferiche, contenenti apoA1 senza apoAII
Pre $\beta$ -HDL	Piccole, discoidali, contenenti apoA1 senza apoAII

sione di complessi a base di apoAI e fosfolipidi in conigli iperlipidemicici incrementano i livelli di c-HDL e riducono lo sviluppo di aterosclerosi. Infine Nissen e collaboratori hanno dimostrato che, in pazienti con sindrome coronarica acuta, l'infusione di complessi apoAI Milano/fosfolipidi determina un incremento a breve termine del c-HDL e una riduzione del volume dell'ateroma.

Il principale meccanismo ateroprotettivo delle HDL è legato alla capacità di questa classe lipoproteica di rimuovere il colesterolo presente in eccesso nei tessuti periferici e quindi anche nelle lesioni aterosclerotiche e di rilasciarlo al fegato per la sua eliminazione fungendo così da veicolo nel cosiddetto trasporto inverso del colesterolo (RCT). Questa funzione si oppone a quella delle LDL che, al contrario, sono la principale fonte di colesterolo che si accumula nella parete arteriosa. Il primo passaggio nel processo di RCT è rappresentato dall'interazione delle HDL con le cellule presenti nell'ateroma in particolar modo coi macrofagi trasformati in foam cells dall'accumulo incontrollato di colesterolo provocato dalle LDL modificate quali le LDL ossidate. Tale interazione promuove l'efflusso cellulare di colesterolo ed è mediata da sistemi di trasporto specifici capaci di legare o interagire selettivamente a livello della membrana plasmatica con le varie forme di HDL: le pre-1-HDL (piccole e discoidali) costituite da apoAI e pochi o nessun lipide interagiscono col trasportatore di membrana ATP-binding cassette transporter 1 (ABCA1), mentre le HDL mature (HDL3 e HDL2) interagiscono con un altro trasportatore detto ABCG1 o con il recettore SR-B1. A livello epatico SR-B1 media anche l'uptake selettivo di colesterolo estere dalle HDL stesse agli epatociti dove, per azione di enzimi lipolitici, viene idrolizzato e secreto nella bile come tale o in forma di acidi biliari concludendo così il ciclo di RCT.

Oltre al ruolo svolto nel RCT, altri numerosi "effetti pleiotropici" ateroprotettivi sono ascrivibili alle HDL:

- a) inibizione dell'ossidazione delle LDL indotta da idroperossidi e mediata da ioni metallici di transizione, glutatione-perossidasi e PAF-acetilidrolasi, grazie alla presenza della paraossonasi;
- b) inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dalla trombina;

- c) inibizione dell'espressione delle molecole di adesione (VCAM-1, ICAM-1, E-selectina, TGF- $\beta$ 2) nelle cellule endoteliali;
- d) stimolazione della produzione endoteliale di NO;
- e) induzione del rilascio di prostaciclina;
- f) inibizione dell'apoptosi delle cellule endoteliali.

Ad esempio la base genetica per un fenotipo comune caratterizzato da ridotti livelli di HDL (tra 20 e 40 mg/dL), l'ipoalfalipoproteinemia familiare, è stato recentemente scoperto dopo l'identificazione delle varianti a carico del gene *Abca1*. Parallelamente difetti a carico del gene che codifica per la CETP, l'enzima che catalizza il trasferimento di colesterolo estere dalle HDL mature alle lipoproteine ricche in trigliceridi quali LDL e VLDL sono responsabili di iperalfalipoproteinemie, in cui si osserva un incremento dei livelli plasmatici di c-HDL dovuto principalmente ad un più lento catabolismo delle HDL circolanti. Mutazioni a carico del gene che codifica per apoAI possono comportare una ridotta attività dell'enzima LCAT (in quanto l'apoAI funziona da cofattore per l'attività esterificante) a cui consegue una mancata maturazione delle HDL nascenti in HDL2. Oltre ai fattori genetici, un errato stile di vita caratterizzato da inattività fisica, abitudine al fumo ed errata alimentazione può riflettersi negativamente sui livelli di HDL.

## ATTUALI APPROCCII DI INCREMENTO DEL C-HDL

### Cambiamenti nello stile di vita

Modifiche nello stile di vita costituiscono la strategia terapeutica di prima linea nel trattamento delle dislipidemie sebbene spesso possano richiedere un successivo intervento di tipo farmacologico dal momento che i loro effetti sui livelli lipidici e sulle HDL sono generalmente limitati. È stato riportato che un'intensa e regolare attività fisica possa promuovere un incremento del 5-10% nei livelli di c-HDL e che tale effetto sia particolarmente pronunciato nei soggetti affetti da sindrome metabolica. Tuttavia è stato altresì evidenziato che l'entità dell'incremento delle HDL associato all'esercizio fisico si può ridurre in modo considerevole se non accompagnato da un concomitante calo pon-

■ ■ ■ *Il principale*

*meccanismo  
ateroprotettivo delle HDL  
è legato alla capacità di  
questa classe  
lipoproteica di rimuovere  
il colesterolo in eccesso  
nei tessuti periferici  
e nelle placche  
aterosclerotiche.*

derale. Inoltre è stato osservato che nei soggetti obesi l'abilità delle HDL di contrastare l'effetto negativo delle LDL ossidate sulla funzionalità endoteliale risultava ridotto rispetto ai soggetti normopeso. Il fumo di sigaretta svolge un ruolo importante nell'induzione della disfunzione endoteliale.

Lo studio di Framingham ha indicato che i soggetti fumatori presentano livelli medi di HDL ridotti di circa 4 mg/dL. L'interruzione dell'abitudine al fumo permette di ritornare a livelli di c-HDL simili ai soggetti non fumatori. Un consumo moderato di alcol è da tempo considerato ateroprotettivo; tale proprietà è stata ascritta ai componenti antiossidanti del vino, quali resveratrolo, che inibiscono la produzione di anione superossido e di perossido di idrogeno promossa dalle OxLDL. Tuttavia, le proprietà protettive cardiovascolari dell'alcol coinvolgono con ogni probabilità anche l'incremento di HDL osservato nei soggetti che ne assumono moderate quantità con la dieta.

Infine, anche l'apporto di grassi in termini quantitativi e qualitativi può influenzare i parametri lipidici anche per quanto riguarda il c-HDL. I grassi saturi, ad esempio, possono aumentare il c-LDL, ma contemporaneamente hanno un effetto favorevole anche sui livelli di c-HDL. Un comportamento diverso dai grassi insaturi trans che pur mantenendo l'effetto sul c-LDL, sono privi di quello favorevole sul c-HDL.

## Statine

Le statine rappresentano il trattamento farmacologico di prima linea nel trattamento delle dislipidemie e si sono rivelate in grado di ridurre la morbilità fino al 20-40% sia in studi di prevenzione primaria che secondaria. L'effetto inibitorio sull'enzima chiave della biosintesi endogena del colesterolo risulta in una ridotta secrezione epatica delle lipoproteine contenenti apoB-100 quali VLDL e IDL, e un'incrementata clearance, mediata da recettore, delle LDL; tali effetti farmacodinamici si traducono in importanti cambiamenti nel profilo lipidico in particolare nella riduzione delle LDL, VLDL e TG tra il 40 e 60%. A dispetto dei rilevanti effetti sulle LDL, VLDL, e

TG le statine si sono rivelate deboli induttori dei livelli di HDL, con incrementi non superiori al 5-15%. Il meccanismo attraverso il quale le statine possono aumentare le concentrazioni plasmatiche di HDL non è tuttora chiarito.

In seguito a trattamento con statine, alcuni autori hanno riportato una parziale inibizione dell'enzima CETP la

cui attività è inversamente correlata alla concentrazione di c-HDL (vedi oltre). Studi in vitro hanno evidenziato che in epatociti HepG2 la simvastatina può incrementare la trascrizione e la sintesi di apoAI e in studi in vivo si è rivelata in grado di modulare le proprietà antiaterogene delle HDL incrementando la concentrazione sierica della paraossonasi. L'effetto stimolatorio manifestato da alcune statine su apoAI è probabilmente attribuibile al blocco della proteina Rho che attiva i recettori PPAR $\alpha$  che a loro volta inducono l'espressione di apoAI.

Nel nostro laboratorio abbiamo osservato che il trattamento con statine di epatomi di ratto in coltura portava ad un aumento di attività di ABCA1, la cui attività è invece direttamente proporzionale ai livelli di c-HDL. Kastelein e collaboratori, in 813 pazienti con elevati livelli di LDL hanno rilevato che la simvastatina era in grado di incrementare le HDL e apoAI in misura maggiore rispetto all'atorvastatina, specialmente alla massima dose.

Nello studio CHES (Comparative HDL Efficacy and Safety Study), dal confronto tra le più alte dosi di simvastatina e atorvastatina è emerso che la prima era più efficace nell'incrementare le HDL (8,9%) rispetto alla seconda (3,6%) in pazienti ipercolesterolemici. Anche la rosuvastatina 5 mg, è apparsa più efficace (+13%) rispetto all'atorvastatina 10 mg (+8%). Inoltre negli studi STELLAR e MERCURY I, la rosuvastatina 5-10 mg si è rivelata la più efficace sia in soggetti con alti livelli di LDL (STELLAR) che in pazienti con CVD o diabete o altre patologie aterosclerotiche (MERCURY I).

La maggiore efficacia della rosuvastatina rispetto alle altre statine è stata confermata anche in studi che includevano soggetti diabetici di tipo 2 (CORALL Study), ipercolesterolemici, eterozigoti per l'ipercolesterolemia familiare e

donne in postmenopausa. Di particolare interesse si è dimostrato lo studio ASTEROID condotto con rosuvastatina 40mg che ha indotto un incremento del c-HDL fino al 15% con una concomitante regressione della placca aterosclerotica valutata con ultrasonografia intravasale.

Come già ricordato particolarmente favorevoli si sono rivelate anche l'associazione di statine con acido nicotinic, particolarmente efficace nell'aumento del colesterolo-HDL, come è emerso ad esempio dallo studio HATS in cui il gruppo di pazienti trattato con l'associazione simvastatina/acido nicotinic ER (extended-release) ha mostrato notevoli miglioramenti, visibili anche in termini di parametri angiografici, nei confronti del placebo; infine l'associazione lovastatina 40 mg/acido nicotinic ER 2 g si è dimostrata in grado di promuovere una riduzione del c-LDL e dei trigliceridi rispettivamente del 45% e del 40% e un incremento del c-HDL del 40%

### Fibrati

I fibrati sono comunemente considerati come terapia di prima linea in soggetti con alti livelli di TG, ridotti livelli di c-HDL e valori di LDL non superiori ai 130 mg/dL. I fibrati sono agonisti dei recettori PPAR $\alpha$ , che sono espressi principalmente a livello del fegato, cuore e muscolo scheletrico, e possono incrementare i livelli di c-HDL attraverso diversi meccanismi:

- a) aumento dell'espressione di apoAI e apoAII;
- b) aumento di ABCA1 (mediato dal sistema LXR/RXR);
- c) induzione dell'espressione della lipoproteinlipasi.

È stato inoltre riportato che i fibrati sono in grado di inibire la sintesi epatica dei trigliceridi attraverso l'inibizione della diacilglicerolo-aciltransferasi. Numerosi studi hanno evidenziato che i fibrati possono accentuare le proprietà antiaterogene delle HDL: il fenofibrato incrementa l'attività sierica della paraossonasi e della PAF-acetilidrolasi e migliora la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale in pazienti con livelli di c-HDL inferiori ai 40 mg/dL. I benefici della terapia con fibrati sono documentati da diversi trial tra cui: DAIS (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study), HHS (Helsinki Heart Study), VA-HIT. Nello studio DAIS soggetti con diabete di tipo 2 sono stati trattati per 3 anni con 200 mg di fenofi-

brato verso placebo ed è emerso un incremento delle HDL del 6% ma una piccola significativa riduzione del diametro luminale minimo. Nello studio HHS il trattamento con gemfibrozil 1.200 mg/die in soggetti senza precedenti di CVD ha prodotto un incremento del 11% nelle HDL e una riduzione dei TG del 35% con una globale riduzione degli eventi coronarici stimabile attorno al 34%. Nello studio VA-HIT il trattamento di pazienti con CVD con gemfibrozil 1.200 mg/die ha incrementato del 6% le HDL, ridotto del 24% i livelli di TG e del 22% gli eventi coronarici; la riduzione del rischio era del 2% per ciascun aumento del 1% nei livelli di HDL. Gli studi VA-HIT e HHS hanno dimostrato che la terapia con gemfibrozil è associata ad una riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare in pazienti con alti TG e basse HDL; lo studio VA-HIT ha anche messo in evidenza che la riduzione della morbilità si manifesta anche indipendentemente da cambiamenti nei livelli del c-LDL e che i pazienti con i livelli più bassi di HDL erano quelli che traevano i maggiori benefici. È bene tener presente che la terapia con fibrati non si è sempre rivelata efficace come nel caso dello studio LOCAT (Lopid Coronary Angiography Trial) in cui il trattamento con gemfibrozil in pazienti sottoposti a bypass coronarico e portatori di bassi livelli di HDL non ha prodotto effetti sulla progressione dell'aterosclerosi. Nello studio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes), il cui obiettivo era la stima degli effetti a lungo termine del fenofibrato sulla morbilità e mortalità cardiovascolare in soggetti affetti da diabete di tipo 2, è emerso che questo fibrato non ha ridotto in modo significativo il rischio di eventi coronarici maggiori (outcome primario) sebbene si sia rivelato efficace nel ridurre significativamente le complicazioni associate al microcircolo, dimostrandosi ben tollerato nei diabetici di tipo 2, e nel prevenire l'infarto non fatale del miocardio e interventi di rivascolarizzazione. Dato lo scarso effetto dei fibrati sui livelli di c-LDL, che in taluni casi di ipertrigliceridemia severa possono addirittura essere incrementati in seguito a stimolazione della conversione delle VLDL a LDL, ma considerata l'efficacia ipotrigliceridemizzante, è stata suggerita la possibilità di sperimentare la loro associazione con statine. Il trattamento di pazienti affetti da diabete di tipo 2 con atorvastatina 20 mg/fenofibrato micronizzato 1200 mg ha prodotto un incremento del 22% nei livelli di

■ ■ ■ *I fibrati sono comunemente considerati la terapia di prima linea in soggetti con ipertrigliceridemia, ridotti livelli di HDL e LDL inferiori a 130 mg/dL.*

HDL, una riduzione del 46% delle LDL e del 50% dei TG mentre nello studio SAFARI (Simvastatin plus Fenofibrate Combined Hyperlipidemia) l'associazione simvastatina 20 mg/fenofibrato 1200 mg ha determinato un riduzione dei TG e delle LDL rispettivamente del 43% e del 31,2% con un incremento nelle HDL del 18,6%. In uno studio su pazienti con iperlipidemia familiare combinata l'associazione simvastatina/gemfibrozil ha prodotto il miglior incremento del c-HDL (+21%), l'associazione simvastatina/ciprofibrato ha ridotto in modo più marcato i livelli dei TG (-53%) mentre l'atorvastatina in monoterapia ha prodotto la maggiore riduzione nei livelli delle LDL (-45%). L'associazione statine/fibrati richiede una particolare attenzione alle caratteristiche farmacocinetiche dei fibrati dal momento che molti di essi interagiscono con il destino metabolico delle statine incrementando il rischio di severi effetti collaterali: il gemfibrozil bloccando la glucuronidazione e la successiva eliminazione della statina ne aumenta la concentrazione sierica mentre il fenofibrato, non manifestando tale effetto si candida ad essere il farmaco di prima scelta per l'associazione con statine. Sebbene i fibrati si siano dimostrati in grado di ridurre in modo significativo il rischio cardiovascolare, soprattutto in pazienti con alti livelli di TG e/o resistenza insulinica, i benefici più importanti sono stati raggiunti in prevenzione primaria e secondaria negli studi HHS e VA-HIT solo con il gemfibrozil. Tra i fibrati inoltre la molecola apparsa più promettente è il bezafibrato, che, tuttavia, sia nello studio BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial) che nel BIP (Bezafibrate Infarction Prevention) anche con incrementi nelle HDL rispettivamente del 9% e del 15% ha ridotto in modo poco significativo il rischio CVD.

## NUOVI APPROCCI TERAPEUTICI PER INCREMENTARE IL C-HDL

### CETP-inibitori

L'inibizione della proteina CETP rappresenta una nuova promettente strategia farmacologica per incrementare e ottimizzare l'intero spettro delle particelle HDL. L'importanza della protei-

na CETP è stata riconosciuta dopo aver osservato che i roditori, se privi dell'attività di CETP, hanno elevati livelli di c-HDL e risultano resistenti all'insorgere dell'aterosclerosi indotta dalla dieta mentre conigli, con alti livelli di CETP, mostrano un marcato incremento sia dei livelli di LDL che di altre lipoproteine contenenti apoB e una significativa predisposizione allo sviluppo di aterosclerosi se sottoposti ad una dieta ricca in grassi saturi e colesterolo. Infine, la scoperta che in Giappone i soggetti deficitari dell'enzima CETP mostravano elevati livelli di c-HDL, bassi livelli di c-LDL e una apparente longevità ha fornito il razionale allo sviluppo dei CETP-inibitori.

La CETP è una glicoproteina idrofobica plasmatica, legata alle HDL, che catalizza il trasferimento di colesterolo estere (CE) dalle HDL2 e alle VLDL in cambio di trigliceridi. Quindi, la CETP partecipa al RCT incanalando, via HDL, il colesterolo dai tessuti extraepatici alle lipoproteine contenenti apoB (VLDL e LDL) che vengono poi catabolizzate nel fegato. Con la sua azione, la CETP, promuove quindi un riequilibrio dei lipidi tra le diverse frazioni lipoproteiche. La CETP, codificata dal gene *cetp* localizzato sul cromosoma 16, è espressa a livello del fegato, piccolo intestino, tessuto adiposo, milza, muscolo e contiene siti di legame per i TG e il CE; l'estremità C-terminale comprende un'elica anfipatica la cui porzione polare è riconosciuta da anticorpi monoclonali specifici ed è stata impiegata come "stampo" per lo sviluppo di vaccini contro CETP. L'espressione genica della CETP è stimolata dal colesterolo, attraverso l'attivazione della proteina regolatoria riconosciuta dagli steroli (SREBP), e dagli ossisteroli attraverso il legame ai recettori LXR/RXR. La sensibilità della CETP agli steroli è probabilmente il motivo della ridotta attività della CETP osservata nei soggetti trattati con statine. Il gene *cetp* è altamente polimorfo e lo studio delle numerose varianti geniche suggerisce che una parziale inibizione o deficit di CETP risulti ateroprotettivo mentre una completa assenza dell'attività della CETP possa risultare pro-aterogena. Inoltre è stato suggerito che l'aterogenicità/antiaterogenicità dell' CETP sia dipendente dalla

■ ■ ■ *L'inibizione della proteina CETP rappresenta una nuova e promettente strategia farmacologica per incrementare i valori della colesterolemia HDL.*

presenza o meno di dislipidemia: la CETP sarebbe proaterogena in casi di ipercolesterolemia (specialmente quando l'attività recettoriale per le LDL risulta inefficace) e antiaterogena in casi di ipertrigliceridemia e iperalfalipoproteinemia. La dicotomia (ruolo aterogeno e antiaterogeno) della funzione della proteina CETP è sottolineata da numerosi studi su modelli animali ed evidenzia la complessità del ruolo di tale proteina nella modulazione dei livelli di c-HDL e nel trasporto inverso del colesterolo. La CETP potrebbe contribuire al fenotipo aterogeno attraverso due meccanismi:

- a) incrementando il contenuto in CE delle VLDL;
- b) interagendo con le lipasi a formare LDL piccole e dense.

In topi, normalmente privi di CETP, in cui veniva indotta l'aterosclerosi mediante una dieta ricca in colesterolo, l'inserimento di un transgene per CETP accelerava la progressione dell'aterosclerosi come conseguenza della ridistribuzione del colesterolo dalle HDL alle VLDL e LDL. In conigli, sottoposti ad una dieta ricca in colesterolo, una ridotta espressione di CETP ottenuta impiegando oligodeossinucleotidi antisense contro CETP o anticorpi è risultata in un incremento nei livelli di c-HDL e in un ridotto contenuto lipidico a livello dell'aorta. D'altra parte, il ruolo antiaterogeno di CETP è supportato da numerosi studi su modelli animali transgenici: in topi sovra esprimenti apoCIII, caratterizzati da elevati livelli di TG e dalla presenza di lesioni aterosclerotiche, l'introduzione del gene *cecp* riduceva l'estensione delle lesioni; infine in topi transgenici esprimenti il gene umano *Icat*, caratterizzati da alti livelli di c-HDL ma elevata suscettibilità all'aterosclerosi, l'espressione di CETP riduceva l'aterosclerosi. I soggetti omozigoti per il deficit di CETP mostrano alti livelli di HDL, apoAI, apoAII e apoE: l'alta concentrazione di HDL è dovuta ad una ridotta velocità del catabolismo di apoAI e apoAII mentre la velocità di sintesi risulta inalterata. Rimangono comunque dubbi sull'utilità, ai fini di un efficiente RCT, della inibizione della CETP dal momento che la sua inibizione riduce la via di trasporto al fegato di colesterolo mediato dalle

LDL e quindi da un punto di vista meccanicistico potrebbe ridurre la velocità di eliminazione con le feci. Tuttavia, il marcato incremento dei livelli di HDL, ottenuto dall'inibizione della CETP, può comunque portare ad

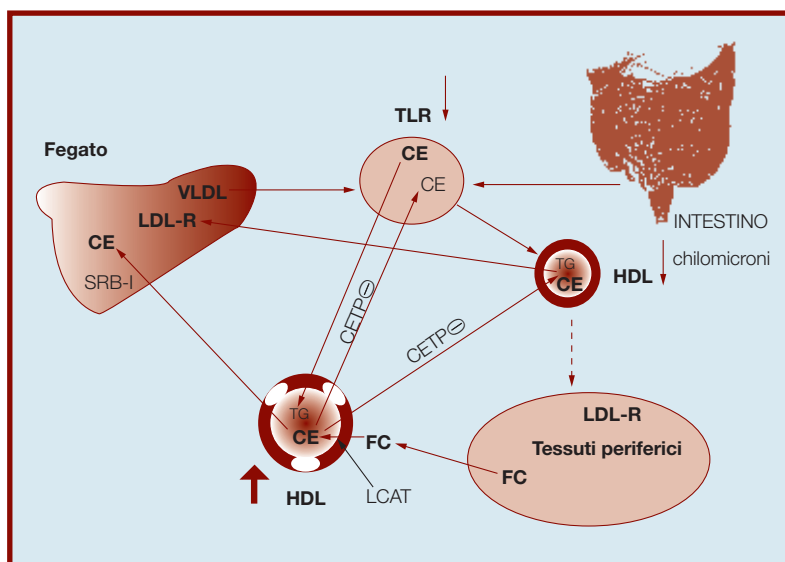
un effetto antiaterosclerotico attraverso gli effetti protettivi delle HDL di rimozione di colesterolo dai macrofagi e antinfiammatori che possono manifestarsi indipendentemente dal rilascio di colesterolo al fegato. Dati clinici sperimentali a favore del ruolo ateroprotettivo dell'inibizione della CETP sono stati recentemente forniti dagli studi sui deficit di CETP. Il follow-up di 7 anni in soggetti anziani provenienti dal Honolulu Heart Study ha mostrato che l'incidenza di CVD era ridotta nei soggetti portatori di mutazioni nella CETP; inoltre un'elevata concentrazione di CETP è risultata essere correlata ad un incrementato rischio di CVD come pure con una più veloce progressione dell'aterosclerosi in soggetti coronaropatici. Attualmente sono in fase di sviluppo clinico due molecole con attività CETP-inibitoria: JTT-705 (Roche/Japan Tobacco) e Torcetrapib (Pfizer) (Fig. 1 e 2).

#### *JTT-705*

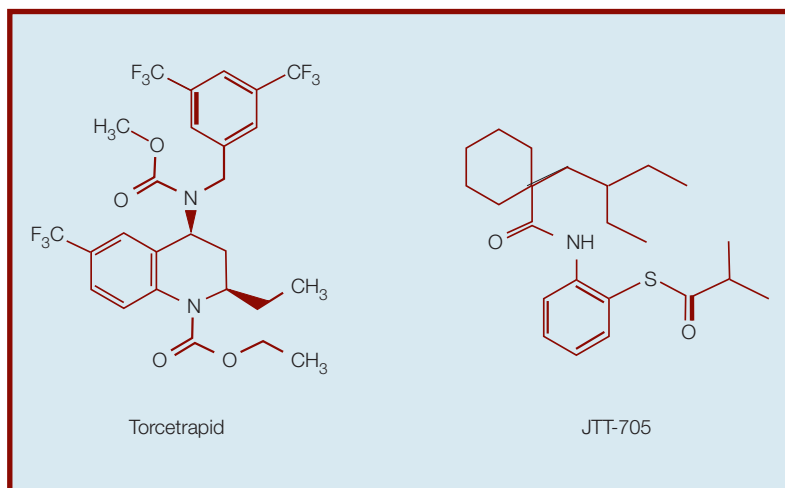
È un tioestere che esercita la sua azione inibitoria sulla CETP legandosi al gruppo tiolico del residuo di Cys-13, a livello dell'estremità N-terminale della proteina; se somministrato per via orale, nel coniglio è in grado di ridurre l'attività della CETP fino al 95%. Studi su modelli animali hanno dimostrato che l'inibizione della CETP tramite JTT-705 riduce la progressione dell'aterosclerosi. In conigli con ipercolesterolemia indotta dalla dieta la somministrazione orale di 255 mg/kg di JTT-705 si è rivelata in grado di incrementare i livelli di c-HDL fino al 90%, di ridurre il colesterolo non-HDL fino al 40% e le lesioni aterosclerotiche del 80% dopo 6 mesi. In uno studio successivo è stato evidenziato che la ridotta progressione è principalmente associata all'incremento delle HDL. È stato anche riportato che il JTT-705 è in grado di migliorare le proprietà ateroprotettive delle HDL attraverso un'aumento dell'attività della paraossanasi. Il primo studio di fase II con JTT-705 fu pubblicato nel 2002 da de Grooth:

198 soggetti con iperlipidemia moderata vennero trattati con 3 dosi crescenti (300-600-900 mg) di JTT-705 per 4 settimane; nei soggetti trattati con la dose più alta è stato osservato un incremento del 34% del c-HDL, una riduzione dell'attività di CETP del 37% e un modesto calo (-7%) nei livelli di c-LDL. Successivamente è stata valutata l'efficacia di inibizione della CETP in combinazione con pravastatina in soggetti con dislipidemia di tipo II: 155 soggetti, caratterizzati da c-LDL >160 mg/dL, c-HDL <60 mg/dL e TG <400 mg/dL, vennero trattati per 8 settimane con pravastatina 40 mg/d e successivamente divisi nei gruppi: placebo, JTT-705 300 mg/d e JTT-705 600 mg/d e trattati

per altre 4 settimane senza sospendere la pravastatina 40 mg/d. Questo studio riporta una riduzione dell'attività di CETP (-30%) con la dose più alta, un incremento (+28%) nelle HDL (sia HDL2 e HDL3) e nell'apoA1, una riduzione (11-23%) nel rapporto LDL-HDL ma nessun cambiamento a livello di TG, apoB, apoE e colesterolo totale (TC); un dato particolarmente interessante era che l'inibizione della CETP risultava maggiormente efficace nei soggetti con i livelli di c-HDL più bassi. In uno studio recente sono stati valutati gli effetti dell'inibizione di CETP in 19 soggetti con ipoalfalipoproteinemia familiare i cui livelli di c-HDL erano inferiori al decimo percentile e che non manifestavano di-



**FIGURA 1** Meccanismo di azione dei CETP-inibitori. LDL-R (recettore per le LDL), SRBI (scavenger receptor-BI), CE (colesterolo estere), FC (colesterolo libero), LCAT (lecitina-colesterolo-aciltransferasi), TG (trigliceridi).



**FIGURA 2** Formule chimiche dei CETP-inibitori.



sturbii lipidici secondari; il trattamento per 4 settimane con JTT-705 600 mg/d ha prodotto un incremento nelle HDL (19%), con un marcato effetto (+42%) nelle HDL<sub>2</sub>, nell'apoA1 (14%), una riduzione (165%) del contenuto in TG della frazione LDL, un piccolo ma significativo incremento nell'attività della paraossidasi e un significativo decremento negli anticorpi per le OxLDL. Infine è stato riportato che JTT-705, sia in monoterapia che in combinazione con pravastatina, a differenza del Torcetrapib, non influenza i livelli di apoE.

#### *Torcetrapib*

È un derivato della 4-carbossiamino-2-metil-1,2,3,4-tetraidrochinolina. In conigli nutriti con una dieta ricca in colesterolo, il trattamento con torcetrapib ha indotto un incremento pari a 3,5 volte dei livelli di c-HDL e una riduzione fino al 60% dell'aterosclerosi aortica. Il primo studio clinico (fase I) fu condotto su 40 soggetti normolipidemic, che vennero trattati con diverse dosi (10-30-60-120 mg/d e 120 mg/bid) per 2 settimane: il trattamento con torcetrapib 120 mg/bid ha prodotto un'inibizione media del 85%, della CETP, un incremento del 92% nelle HDL e una riduzione del 42% nelle LDL. In uno studio condotto su 19 soggetti con c-HDL <40 mg/dL e c-LDL <160 mg/dL, Brousseau e colleghi valutarono l'effetto del torcetrapib in monoterapia e in associazione con atorvastatina 20 mg/d: il gruppo che ricevette il solo torcetrapib (120 mg/d) vide un incremento del 46% nei livelli di c-HDL mentre il gruppo che ricevette l'associazione vide aumentare i livelli di c-HDL fino al 61%, suggerendo un effetto sinergico tra la statina e il torcetrapib. In tale studio si osservò anche che i soggetti che avevano ricevuto il solo torcetrapib, se sottoposti ad ulteriori 4 settimane con torcetrapib 120 mg/bid, manifestavano un incremento nelle HDL del 106% e una riduzione del c-LDL del 17%. Questi autori, con l'ausilio della spettroscopia NMR, hanno osservato che il torcetrapib è in grado di aumentare la dimensione delle particelle HDL e di ridurre quella delle LDL piccole e dense, suggerendo un effetto favorevole dal momento che bassi livelli di HDL<sub>2</sub> mature ed elevati livelli di LDL piccole e dense sono associati ad un incrementato rischio di CVD. In uno studio successivo 19 soggetti furono arruolati allo scopo di valutare l'ef-

fetto dell'inibizione della CETP sul turnover della apolipoproteina A-I, sulle sottopopolazioni di HDL e sulla escrezione fecale di steroli (come parametro surrogato dell'efficienza del RCT in vivo); al termine delle 4 settimane di trattamento i pazienti vennero sottoposti ad un'infusione di leucina triziata per studiare la cinetica di turnover dell'apolipoproteina A-I. Il torcetrapib si è rivelato in grado di incrementare le dimensioni del pool di apoA1 a causa di una ridotta clearance dell'apoA1 stessa e di determinare un incremento nel contenuto in CE e fosfolipidi delle HDL e una riduzione in quello di TG determinando così un significativo aumento nel diametro delle particelle HDL. La secrezione fecale degli steroli e la sintesi degli acidi biliari non sono state influenzate dal torcetrapib. Tuttavia ad un'umentato flusso di colesterolo dalla periferia al fegato potrebbe non corrispondere un incremento della secrezione fecale di steroli o di livelli plasmatici di latosterolo (marker per la sintesi degli acidi biliari), perchè ad esso può conseguire una ridotta sintesi epatica di colesterolo. I benefici clinici dell'associazione torcetrapib/atorvastatina saranno chiariti grazie a tre studi clinici in corso: RADIANCE (Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging with a New CETP Inhibitor) che utilizzerà come endpoint surrogato l'ispessimento medio intimale (IMT), ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation) in cui verranno valutati i cambiamenti nel volume dell'ateroma a livello delle arterie coronariche e infine lo studio ILLUMINATE (Investigation of Lipid Level Management to Understand Its Impact in Atherosclerotic Events) il cui endpoint primario sarà l'incidenza di morte CVD, infarto non fatale del miocardio o ictus (6).

Un approccio terapeutico alternativo all'inibizione farmacologica della CETP è quello che utilizza vaccini costituiti da un peptide sintetico omologo alla sequenza peptidica del sito catalitico della CETP: tale strategia ha ridotto del 36,9% le lesioni aortiche nei conigli. Tuttavia in uno studio preliminare di fase I nell'uomo, l'iniezione del peptide anti-CETP, sebbene avesse indotto la produzione di anticorpi anti-CETP, non ha determinato incrementi nei livelli di c-HDL. Un ulteriore approfondimento del ruolo della CETP nella modulazione dei livelli di c-

■ ■ ■ *L'effetto  
antidislipidemico  
dell'acido nicotinico si  
può evidenziare a carico  
di più sottofrazioni  
lipoproteiche e la sua  
efficacia in tal senso fu  
osservata per la prima  
volta nel 1954.*

HDL e nel RCT, una valutazione degli effetti dei CETP-inibitori sulla progressione aterosclerotica nell'uomo impiegando parametri come l'IMT o tecniche come l'IVUS (IntraVascularUltra-Sound), e studi mirati sui soggetti omozigoti per il deficit di CETP consentiranno di stabilire l'effettiva utilità terapeutica dei CETP-inibitori nella prevenzione cardiovascolare.

*In data 2 Dicembre 2006, in modo inatteso, sono state sospesi tutti gli studi di fase 3 coinvolgenti Torcetrapib. Il comitato di safety dello studio ILLUMINATE a fronte di un incremento della mortalità nel gruppo trattato con atorvastatina+ torcetrapib vs quello trattato con atorvastatina, ha deciso di sospendere lo studio. Si tratta sicuramente di un evento inatteso che porta a porsi la domanda se questo incremento di eventi sia dovuto all'effetto della molecola sulla pressione (aumento di circa 4 mm di mercurio) o se si tratti di un effetto legato al meccanismo d'azione.*

*Al momento non sono disponibili dati per dirimere chiaramente la situazione, ma certamente si potrà meglio comprendere quanto avviene a seguito della analisi dettagliata dei dati dello studio ILLUMINATE.*

## Acido nicotinico a rilascio prolungato

L'acido nicotinico (niacina) è stato definito come farmaco ad ampio spettro per il trattamento della dislipidemia in virtù della sua capacità di influenzare le diverse frazioni lipoproteiche incrementando in modo significativo le HDL (in special modo le HDL<sub>2</sub>) e riducendo le classi lipoproteiche aterogene quali VLDL, IDL, LDL e LP(a). L'acido nicotinico, come vitamina B<sub>3</sub>, è il precursore dei coenzimi NAD e NADP, che svolgono un ruolo cruciale nelle reazioni di ossidoriduzione; clinicamente il deficit in niacina determina la pellagra, malattia caratterizzata da dermatite, diarrea e demenza. Per l'azione come vitamina B<sub>3</sub> si richiede un'assunzione giornaliera con la dieta di 15-20 mg mentre per l'effetto antidislipidemico si richiedono dosi di 500-2000

mg/d. L'effetto antidislipidemico della niacina fu osservato per la prima volta nel 1954 dal patologo canadese Altschul che osservò in studi sperimentali su conigli ipercolesterolemici una riduzione del colesterolo e dei depositi lipidici e l'anno successivo tali evidenze furono confermate anche nell'uomo. Si osservò inoltre che la nicotinamide, sebbene equivalente alla niacina in termini di proprietà vitaminiche, mancava dell'effetto antidislipidemico.

Essenzialmente tre sono i meccanismi attraverso i quali la niacina influenza i parametri lipidici:

- 1) La niacina riduce la lipolisi del triacilglicerolo nel tessuto adiposo inibendo la lipasi ormono-sensibile attraverso una riduzione dei livelli del cAMP mediante una inibizione dell'adenilato-ciclastasi. Ciò comporta una riduzione nei livelli di acidi grassi liberi circolanti (principale substrato per la sintesi epatica dei TG). Dal momento che i TG epatici vengono incorporati nelle VLDL nascenti, la niacina riduce le VLDL e quindi le LDL e inoltre lo scambio TG/CE tra VLDL e HDL mediata dalla CETP. L'effetto antilipolitico della niacina si traduce quindi in una ritenzione del CE nelle HDL e conseguente aumento del c-HDL. Inoltre è stato osservato che la niacina inibisce direttamente la diacilglicerolo-aciltransferasi epatica (enzima chiave nella sintesi dei TG destinati all'incorporazione nelle VLDL).
- 2) La niacina può incrementare i livelli di HDL attraverso una stimolazione dell'efflusso di colesterolo ABCA1-mediato.
- 3) La niacina può ridurre la captazione delle HDL da parte del fegato incrementando la permanenza nel plasma delle HDL e dell'apolipoproteina AI (Fig. 3).

Gli effetti della niacina sulla progressione aterosclerotica sono stati valutati nello studio CLAS (Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study) in 188 soggetti con bypass coronarico: l'associazione della niacina a rilascio immediato (IR, 3-12g/d)/colestipolo 30g/d rispetto al placebo ha prodotto la regressione delle lesioni aterosclerotiche (-16%), una riduzione delle LDL (-39%) e dei TG (-16%) e un incremento delle HDL (+35%). Lo studio FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study), ancora con



**FIGURA 3** Meccanismo di azione dell'acido nicotinic: effetti sui lipidi. TG (trigliceridi), FFA (acidi grassi liberi), CAMP (AMP ciclico).

l'associazione niacina IR/colestipolo, in soggetti con aterosclerosi e alti livelli di LDL ha mostrato risultati analoghi. Gli effetti benefici della niacina sugli eventi cardiovascolari furono dimostrati nello studio CDP (Coronary Drug Project): in 1.119 soggetti infartuati il trattamento con 3 g/d di niacina IR produsse dopo 6,5 anni una riduzione degli eventi coronarici ma nessun effetto sulla mortalità; tuttavia nel follow-up di 15 anni lo stesso trattamento ha prodotto una riduzione della mortalità totale del 11%. La combinazione della niacina con simvastatina, ha indotto nello studio HATS (Heart Atherosclerosis Treatment Study) in soggetti con basse HDL una riduzione significativa delle LDL (-42%) e dei TG (-36%), un incremento del 26% nel c-HDL e un calo del 90% negli eventi cardiovascolari. L'associazione niacina/clofibrato nello studio 5-Year-Stockholm Study in soggetti dislipidemic ha prodotto una riduzione del 36% nell'incidenza di malattia ischemica e del 26% nella mortalità totale.

Nel 2003 Wise e Tunaru hanno contemporaneamente identificato due recettori per l'acido nicotinic: GPR109A (HM74A nell'uomo) ad alta affinità, e GPR109B (HM74 nell'uomo) a bassa affinità; il recettore GPR109A è espresso

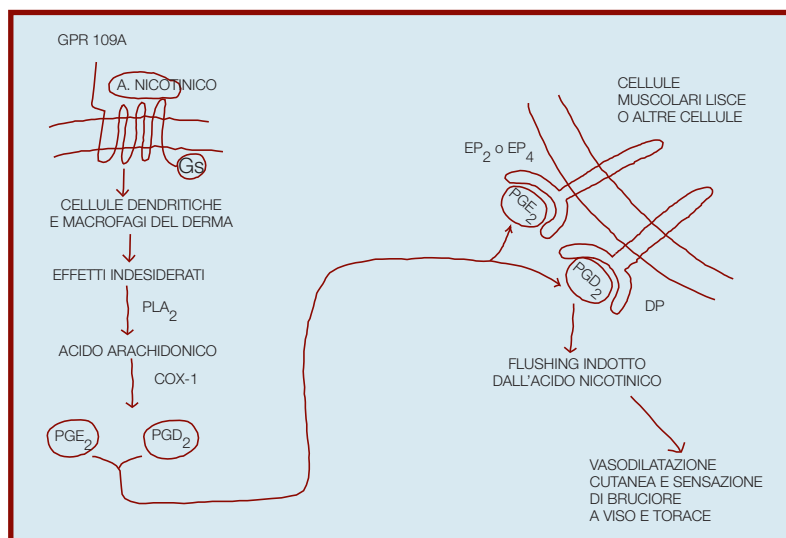
a livello del tessuto adiposo, macrofagi e milza. La niacina e l'agonista sintetico acipimox si legano al GPR109A mentre l'agonista acifran è in grado di legarsi ad entrambi i recettori. I recettori GPR109A e GPR109B sono codificati da un gene localizzato sul cromosoma 12. L'identificazione di tali recettori ha permesso di chiarire il meccanismo d'azione dell'acido nicotinic, sia in termini di effetti lipidici che del fenomeno di flushing, suo principale effetto collaterale. È stato, infatti, osservato che l'attivazione del recettore GPR109A a livello del tessuto adiposo media la riduzione del cAMP e, quindi, dell'attività lipasica, mentre, a livello dei macrofagi del derma e delle cellule immunitarie cutanee, promuove un incremento nei livelli intracellulari di calcio che attivano la fosfolipasi A2 e quindi la formazione dell'acido arachidonico; quest'ultimo genera le PGD2 e PGE2 che attivano i recettori DP, EP2 e EP4 che mediano un incremento dei livelli del c-AMP a livello delle cellule muscolari lisce vasali con conseguente loro rilassamento e dilatazione dei vasi cutanei (flushing).

La delucidazione del meccanismo coinvolto nell'effetto di flushing del acido nicotinic ha permesso di formulare una terapia di associazione con un antagonista specifico del recettore D2 delle prostaglandine per limitare l'incidenza di questo fastidioso effetto collaterale che ha sinora limitato l'utilizzo della niacina nel trattamento delle dislipidemie (Fig. 4).

La necessità di ridurre il fenomeno di flushing ha determinato un più approfondito studio del metabolismo della niacina e l'identificazione della migliore formulazione di niacina in termini sia di efficacia terapeutica che di tollerabilità tra quelle presenti in commercio: IR (immediate release), SR (sustained release) e ER (extended release). La niacina è rapidamente assorbita dopo somministrazione orale e viene metabolizzata attraverso due vie:

- tramite reazioni di coniugazione con la glicina, viene convertita in acido nicotinurico che poi viene principalmente escreto per via urinaria;
- viene convertita in nicotinamide, che è successivamente trasformata, tramite reazioni di ossido-riduzione, in metaboliti di natura pirimidinica.

L'acido nicotinurico è ritenuto essere responsabile del flushing cutaneo mediato dalle



**FIGURA 4** Meccanismo di azione dell'acido nicotinico: effetto del flushing. PLA2 (fosfolipasi A2), COX-1 (cicloossigenasi 1), PGE2 (prostaglandina E2), PGD2 (prostaglandina G2), EP2, EP4 e DP (recettori per le prostaglandine).

prostaglandine PGE2 e PGD2, mentre i metaboliti pirimidinici sono considerati responsabili dell'epatotossicità osservata con la formulazione SR di niacina. La niacina IR satura velocemente la via ossidativa quindi la niacina assorbita viene principalmente convertita in acido nicotinurico che provoca flushing mentre la niacina SR satura più lentamente la via di coniugazione (provocando così un minore flushing), ma viene metabolizzata principalmente secondo la via ossidativa che implica gli effetti epatotossici. La formulazione ER (detta anche PR prolonged release) presenta caratteristiche di dissoluzione intermedie tra IR e SR e ciò risulta in un più bilanciato metabolismo tra la via coniugativa e quella ossidativa contribuendo al favorevole profilo di questa formulazione. Gli effetti della niacina ER sono stati confrontati verso placebo, in diversi studi su soggetti ipercolesterolemici ed è stato osservato un incremento significativo dei livelli di HDL e una riduzione di quelli delle LDL e dei TG; anche in studi sugli effetti a lungo termine la formulazione ER si è rivelata in grado di produrre significativi incrementi nelle HDL (26-28%) e riduzioni delle LDL (18-20%) e dei TG (27-28%). Sebbene numerosi studi abbiano dimostrato l'efficacia della niacina ER in monoterapia, la possibilità di combinarla con una statina allo scopo di incrementare l'effetto ipolipidemizzante ha aperto la strada allo sviluppo dell'associazione preconstituita niacinaER/lovastatina (Advicor®). Tale associazione (in dosi crescenti sia

della niacina che della lovastatina) in 814 soggetti ipercolesterolemici ha prodotto incrementi dose-dipendenti nelle HDL (11-35%), riduzioni delle LDL (25-47%), dei TG (16-41%) e della Lp(a) (2-25%). Nello studio ARBITER 2 (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 2) è stata confrontata l'efficacia della niacina ER 1g/d verso placebo quando somministrati a soggetti già in trattamento con simvastatina sulla riduzione della progressione aterosclerotica in termini di IMT carotidea (CIMT) in 167 soggetti con CVD e livelli di c-HDL inferiori a 45 mg/dL. Dopo un anno di trattamento è stato osservato un incremento fino al 21% nei livelli di c-HDL con un blocco della progressione di CIMT nel gruppo dei trattati. L'effetto favorevole della somministrazione di niacina ER 1 g/d in aggiunta alla preesistente terapia con statina è stato confermato nello studio ARBITER3, che ha raccolto per un altro anno gran parte dei soggetti che avevano terminato lo studio ARBITER2. L'efficacia a lungo termine della niacina ER in monoterapia o in associazione con altri farmaci ipolipidemizzanti è stata stimata in soggetti con ipercolesterolemia primaria mostrando che la niacina ER riduce in modo consistente le LDL, l'apoB, i TG, aumenta le HDL e che tali effetti permangono anche a due anni di trattamento. Due importanti studi sono stati condotti su soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2: ADVENT (Assessment of Diabetes Control and Evaluation of the Efficacy of

Niaspan Trial) e ADMIT. Nel primo 148 soggetti diabetici ricevettero 1-1,5 g/d di niacina ER per 4 mesi e si osservarono incrementi nelle HDL (19-24%) e riduzioni nei TG (13-28%) mentre nello studio ADMIT in 125 diabetici trattati con niacina IR 3g/d risultò un incremento nelle HDL fino al 29% e una riduzione dei TG fino al 25% tuttavia con discreti effetti avversi correlati alla formulazione a rilascio immediato. La formulazione a rilascio prolungato ER si è rivelata particolarmente efficace e sicura nel trattamento delle dislipidemie con miglioramenti nel profilo lipidico nella quasi totalità dei pazienti e con incrementi medi delle HDL fino al 25%. Gli studi futuri HPS2-THRIVE (Heart protection Study 2 Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events) e AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL cholesterol, High triglyceride and Impact on Global Health Outcome) consentiranno rispettivamente una stima della prevenzione degli eventi (MI, ictus) e procedure di rivascularizzazione in seguito al trattamento con la niacina ER in combinazione con un antagonista specifico del recettore D2 delle prostaglandine (MK-0524A) e una valutazione dell'incidenza di CVD in seguito al trattamento con niacina/simvastatina vs simvastatina in monoterapia.

### Terapia con HDL

Badimon e collaboratori nel 1990 valutarono l'effetto dell'infusione di HDL purificate in conigli ipercolesterolemici su lesioni aterosclerotiche osservando dopo 4 iniezioni settimanali una marcata regressione. Tale studio suggerì la possibilità di impiegare le HDL o la sua principale apolipoproteina, apoAI, come farmaci nella prevenzione cardiovascolare, in particolar modo nel controllo della progressione aterosclerotica. Numerosi studi hanno evidenziato che l'espressione di apoAI umana riduce l'aterosclerosi in topi transgenici e che l'infusione di apoAI nell'uomo non solo promuove la formazione di pre,-HDL favorendo il RCT ma incrementa anche l'attività degli enzimi associati alle HDL. Inoltre deficit genetici di apoAI nell'uomo sono caratterizzati da ridotti livelli di c-HDL e da una prematura aterosclerosi.

Sulla base di queste incoraggianti osservazioni, grandi sforzi sono stati fatti al fine di iden-

tificare molecole che potessero promuovere un aumento del gene apoAI o mimare l'effetto dell'apoAI in vivo. Dal momento che la somministrazione di proteine ricombinanti è un ben noto approccio terapeutico per molte patologie sia acute che croniche, un notevole interesse è stato suscitato dalla possibilità di somministrare, via infusione, l'apoAI ricombinante. La scelta dell'apoAI ricombinante come approccio terapeutico rispetto all'utilizzo di HDL mature è dovuto a diversi motivi tra cui la scarsa sicurezza dei prodotti plasma-derivati, l'inapplicabilità di procedure di isolamento delle HDL su larga scala e la loro ridotta stabilità.

Nanje e collaboratori osservarono che l'infusione intravenosa di un bolo di apoAI nell'uomo produceva un modesto aumento nei livelli di c-HDL ma significativi incrementi nei livelli di apoAI e fosfolipidi; la somministrazione in soggetti eterozigoti per l'ipercolesterolemia familiare di un singolo bolo di pro-apoAI risultò in un incremento (+39%) della secrezione fecale degli steroli suggerendo un effetto di stimolo del RCT. L'attenzione dei ricercatori è stata anche indirizzata alle varianti geniche dell'apoAI come potenziali farmaci.

Nel 1980 fu scoperta una forma mutante di apoAI, denominata apoAlmilano, i cui portatori mostrano livelli di HDL inferiori ai 15 mg/dL, ma nessun segno clinico di malattia aterosclerotica. L'apoAlmilano rappresenta una rara mutazione puntiforme dell'apoAI in cui una cisteina è sostituita da un'arginina in posizione 173; questa cisteina conferisce a tale proteina la capacità di formare, mediante legami disolfuro, dimeri con altre molecole di apoAlmilano o con altre apolipoproteine come l'apoAII. I ridotti livelli di c-HDL rilevati nei soggetti portatori di tale mutazione sono dovuti al più rapido catabolismo dell'apoAlmilano rispetto all'apoAI normale. Studi su animali hanno dimostrato che l'infusione di apoAlmilano ricombinante determina una ridotta aterosclerosi nei topi e nei conigli e una ridotta restenosi dopo angioplastica nei maiali.

Questi risultati hanno portato allo sviluppo dell'apoAlmilano ricombinante come potenziale approccio terapeutico per l'aterosclerosi nell'uomo. Il primo studio clinico con apoAlmilano ricombinante complessata con fosfolipidi (ETC-216, Esperion Therapeutics) è stato quello di Nissen e collaboratori: 57 soggetti con sindro-

me coronarica sono stati sottoposti all'infusione di placebo o ETC-216 (15 mg/Kg o 45 mg/kg) per 5 settimane e gli effetti sull'aterosclerosi, in termini di cambiamenti nel volume percentuale dell'ateroma (endpoint primario) e di modifiche nel volume totale dell'ateroma e dell'ispessimento medio dell'ateroma (endpoint secondari) vennero valutati tramite ultrasonografia intravascolare (IVUS); dopo 6 settimane il gruppo trattato mostrò una significativa regressione del volume dell'ateroma rispetto al gruppo controllo.

Lo studio di Nissen, pur avendo fornito un'importante evidenza clinica di come una strategia basata sulle HDL possa avere un concreto impatto sull'aterosclerosi nell'uomo, presenta diverse limitazioni (ad esempio numero di soggetti considerati, mancata differenza tra i gruppi in termini di cambiamenti nel volume totale dell'ateroma, mancato effetto dose-risposta del ETC-216, effetti collaterali quali ictus e coelitiasi nel gruppo dei trattati) e richiede ulteriori studi che includano misure di outcome cardiovascolari e che dimostrino se i risultati ottenuti da Nissen siano correlati alle proprietà esclusive dell'apoA<sub>1</sub>milano o se l'apoA<sub>1</sub> normale possa essere ugualmente efficace. In ogni caso, studi successivi su modelli animali e nell'uomo hanno confermato la potenzialità terapeutica dell'apoA<sub>1</sub>milano ricombinante: in modelli animali di MI e riperfusione, l'infusione di ETC-216 si è rivelata in grado di ridurre le dimensioni del MI e il danno irreversibile al miocardio; inoltre in topi apoE KO (un modello sperimentale di aterosclerosi) il trattamento per 5 settimane con ETC-216 ha ridotto il contenuto in colesterolo dell'aorta, diminuito l'aggregazione piastrinica e ripristinato le funzioni endoteliali.

In un recente studio il trattamento di 47 soggetti con sindrome coronarica acuta con 5 infusioni settimanali di HDL ricostituite (contenenti basse o alte dosi di ETC-216) ha determinato una regressione della placca aterosclerotica caratterizzata da un concomitante restringimento della membrana elastica esterna (EEM); tale restringimento nella EEM rappresenterebbe un meccanismo compensatorio che consentirebbe il mantenimento del diametro luminale. Accanto all'apoA<sub>1</sub> nativa e all'apoA<sub>1</sub>milano, sono state sviluppate strategie terapeutiche alternative in grado di mimare

l'effetto dell'apoA<sub>1</sub> e che potessero essere somministrate attraverso modalità meno invasive.

Gli apoA<sub>1</sub>-peptido mimetici sono piccoli peptidi (4-22 a.a.) che mimano il dominio anfipatico dell'apoA<sub>1</sub> responsabile del legame con i lipidi e che possiedono proprietà simili a quelle dell'apoA<sub>1</sub> come l'abilità nel promuovere l'efflusso cellulare di colesterolo e la capacità di attivare l'enzima LCAT.

Tali peptido-mimetici sono stati sviluppati a partire da D-amminoacidi che assicurano una maggiore stabilità nella somministrazione per via orale, non essendo riconosciuti dalle peptidasi intestinali, e tra le molecole sviluppate, il peptide D-4F ha mostrato proprietà antiaterosclerotiche in studi su modelli animali. Navab e collaboratori hanno osservato che la somministrazione di D-4F nei topi previene la migrazione dei monociti nell'intima dei vasi arteriosi e riduce l'aterosclerosi indotta dalla dieta indipendentemente da cambiamenti nei lipidi plasmatici. In uno studio successivo è stato osservato che il peptide D-4F porta alla formazione di piccole particelle contenenti colesterolo con mobilità pre, che sono dotate di attività antiossidante paraoxonastica; inoltre stimola il RCT da macrofagi iniettati intraperitonealmente in vivo. In topi KO per apoE il peptide D-4F riduce l'attività lipossigenasica e incrementa quella della PON. Sebbene i primi studi sugli animali forniscano dati incoraggianti sulla potenzialità terapeutica di tali molecole, ulteriori ricerche devono essere condotte al fine di identificare i meccanismi molecolari alla base dell'effetto terapeutico e fornire validità scientifica a tale approccio farmacologico.

## ALTRI POTENZIALI APPROCCI TERAPEUTICI FUTURI

Due studi nell'uomo, RIO-Europe Study e RIO-Lipids, hanno valutato gli effetti del Rimonabant, antagonista specifico del recettore dei cannabinoidi CB1 in soggetti iperlipidemici e obesi. Il trattamento con il rimonabant ha determinato una riduzione del peso corporeo (-5 kg) e dei TG (-14%) e un incremento fino al 13% delle HDL. Sebbene l'aumento di HDL appare decisamente significativo l'analisi dei risultati suggerisce che tale incremento e la ri-

duzione dei TG possano essere secondari al calo ponderale dovuto al blocco dei recettori CB1 dei cannabinoidi. La mancata distinzione tra l'effetto antiobesità e quello antidislipidemico richiede ulteriori studi al fine di chiarire il possibile ruolo degli antagonisti CB1 nel trattamento delle dislipidemie.

Gli agonisti dei recettori LXR, come T0901317 e GW3965, sono molecole in fase di sviluppo preclinico che attivano i recettori orfani LXR, regolando la trascrizione di numerosi geni coinvolti nel metabolismo lipidico inclusi quelli coinvolti nella regolazione dei livelli di HDL e del RCT. Studi preliminari nell'animale hanno mostrato che questi agonisti sono effettivamente in grado di aumentare le HDL, indurre in vivo il RCT e inibire lo sviluppo dell'aterosclerosi nel topo. Tuttavia l'attivazione del recettore LXR porta anche ad un'aumentata sintesi degli acidi grassi, all'accumulo di TG e allo sviluppo di steatosi. Appare quindi necessario sviluppare agonisti LXR in grado di indurre trasportatori quali ABCA1 e ABCG1 (incrementando l'efflusso cellulare di colesterolo e quindi il trasposto inverso del colesterolo) senza attivare i geni che regolano la sintesi degli acidi grassi nel fegato.

## CONCLUSIONI

La relazione inversa tra i livelli di c-HDL e rischio cardiovascolare ha portato all'identificazione delle HDL come nuovo target farmacologico e quindi alla ricerca di molecole in grado di incrementare i livelli di questa classe lipoproteica. Le attuali terapie farmacologiche con statine e fibrati si sono rivelate scarsamente efficaci nell'indurre i livelli di HDL con un'efficacia nel ridurre il rischio CVD che raggiunge il 30-40% nel migliore dei casi. L'identificazione dei CETP-inibitori, la formulazione della niacina in forme a rilascio prolungato e l'introduzione della tecnologia ricombinante stanno fornendo sia nell'animale che nell'uomo dati incoraggianti in termini di riduzione della progressione aterosclerotica e di riduzione del rischio cardiovascolare. Tali nuovi approcci si sono rivelati in grado non solo di migliorare in modo completo il profilo lipidico dei soggetti trattati ma anche di ridurre il rischio cardiovascolare in termini di minore morbilità e mortalità. I dati fin qui a di-

sposizione incoraggiano a sviluppare la terapia basata sull'incremento delle HDL per allargare la percentuale di soggetti che possono beneficiare della terapia lipidica per ridurre il rischio cardiovascolare.

## LETTURE CONSIGLIATE

- Carlson LA. Nicotinic acid: the broad-spectrum lipid drug. A 50<sup>th</sup> anniversary review. *J Intern Med.* 2005; 258: 94-114.
- Carlson LA. Nicotinic acid and other therapies for raising high density lipoprotein. *Curr Opin Cardiol* 2006; 21: 336-344.
- Chapman MJ. Therapeutic elevation of HDL-cholesterol to prevent atherosclerosis and coronary heart disease. *Pharmacol Ther* (Epub ahead). 2006.
- Duffy D et al. Emerging therapies targeting high-density lipoprotein metabolism and reverse cholesterol transport. *Circulation.* 2006; 113: 1140-1150.
- Inazu A et al. Cholesteryl ester transfer protein and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2000; 11: 389-396.
- Meyers CD et al. Pharmacologic elevation of high-density lipoproteins: recent insights on mechanism of action and atherosclerosis protection. *Curr Opin Cardiol.* 2004; 19: 366-373
- Linsel-Nitschke P. et al. HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Nature Reviews/Drug Discovery.* 2005; 4: 193-205.
- Kastelein JJP. Modifying plasma low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol: what combinations are available in the future?. *Am J Cardiol.* 2005; 96 (Suppl): 20K-27K.
- Rader DJ. High-density lipoproteins as an emerging therapeutic target for atherosclerosis. *JAMA.* 2003; 290: 2322-2324.
- Schaefer EJ et al. The effects of statins on High-density lipoproteins. *Current Atherosclerosis Reports.* 2006; 8: 41-49.
- Schaefer EJ et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high density lipoprotein metabolism and heart disease risk reduction. *Curr Opin Lipidol.* 2006; 17(4): 394-398.
- Von Eckardstein A et al. High density lipoproteins and atherosclerosis. Role of cholesterol efflux and reverse cholesterol transport. *ATVB.* 2001; 21: 13-27.
- Wang M et al. "HDL: the metabolism, function, and therapeutic importance. *Chem Rev.* 2004; 104:119-137.

# ZOCOR<sup>®</sup>

ATC: C10AA01

## simvastatina

### Riassunto delle caratteristiche del prodotto

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:** ZOCOR 10 mg, compresse rivestite con film. ZOCOR 20 mg, compresse rivestite con film. ZOCOR 40 mg, compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:** Ogni compressa contiene 10 mg di simvastatina. Ogni compressa contiene 20 mg di simvastatina. Ogni compressa contiene 40 mg di simvastatina. Per gli eccipienti, vedere sezione 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA:** Compresse rivestite con film. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1 Indicazioni terapeutiche:** *Ipercolesterolemia:* Trattamento della ipercolesterolemia primaria o della dislipidemia mista, come integratore della dieta, quando la risposta alla dieta e ad altri trattamenti non farmacologici (es. esercizio fisico, riduzione del peso corporeo) è inadeguata. Trattamento della ipercolesterolemia familiare omozigote come integratore della dieta e di altri trattamenti ipolipemizzanti (es. LDL aferesi) o se tali trattamenti non sono appropriati. *Prevenzione cardiovascolare:* Riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare manifesta o diabete mellito, con livelli di colesterolo normali o aumentati, come coadiuvante per la correzione di altri fattori di rischio e di altre terapie cardioprotettive (vedere sezione 5.1). **4.2 Posologia e modo di somministrazione:** L'intervallo di dosaggio è di 5-80 mg/die somministrati per via orale in dose singola alla sera. Aggiustamenti del dosaggio, se richiesti, debbono essere fatti ad intervalli di non meno di 4 settimane sino ad un massimo di 80 mg/die somministrati in una singola dose alla sera. Il dosaggio di 80 mg è raccomandato solo nei pazienti con ipercolesterolemia grave e ad alto rischio di complicazioni cardiovascolari. *Ipercolesterolemia:* Il paziente deve essere posto in regime di dieta standard ipocolesterolemica e deve continuare questa dieta durante il trattamento con ZOCOR. Il dosaggio iniziale è abitualmente di 10-20 mg/die somministrato in dose singola alla sera. I pazienti per i quali è necessaria una ampia riduzione del C-LDL (superiore al 45%) possono iniziare con 20-40 mg/die somministrati in dose singola alla sera. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra. *Ipercolesterolemia familiare omozigote:* Sulla base dei risultati di uno studio clinico controllato, il dosaggio raccomandato è ZOCOR 40 mg/die alla sera o di 80 mg/die in tre dosi divise di 20 mg, 20 mg, e una dose alla sera di 40 mg. In questi pazienti ZOCOR deve essere utilizzato in aggiunta ad altri trattamenti ipolipemizzanti (per es. LDL aferesi) o se questi trattamenti non sono disponibili. *Prevenzione cardiovascolare:* Il dosaggio abituale di ZOCOR è da 20 a 40 mg/die somministrati in dose singola alla sera in pazienti ad alto rischio di cardiopatia coronarica (CHD, con o senza iperlipidemia). La terapia farmacologica può essere iniziata simultaneamente alla dieta ed all'esercizio fisico. Gli aggiustamenti del dosaggio, se necessari, devono essere eseguiti come specificato sopra. *Terapia concomitante:* ZOCOR è efficace da solo o in associazione ai sequestranti degli acidi biliari. La somministrazione deve avvenire o > 2 ore prima o > 4 ore dopo la somministrazione di un sequestrante degli acidi biliari. Per i pazienti che assumono ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, altri fibrati (eccetto il fenofibrato) o niacina a dosaggi ipolipemizzanti ( $\geq 1$  g/die) in concomitanza a ZOCOR, il dosaggio di ZOCOR non deve superare i 10 mg/die. In pazienti che assumono amiodarone o verapamil in concomitanza a ZOCOR, il dosaggio di ZOCOR non deve superare i 20 mg/die (vedere sezioni 4.4 e 4.5). **4.3 Controindicazioni:** Ipersensibilità alla simvastatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti. Epatopatia in fase attiva o innalzamenti persistenti delle transaminasi sieriche senza causa evidente. Gravidanza e allattamento (vedere sezione 4.6). Somministrazione concomitante di potenti inibitori del CYP3A4 (per es. itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone) (vedere sezione 4.5). **4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego:** *Miopia/rabdomiolisi:* La simvastatina, come altri inibitori dell'HMG-CoA reductasi, può occasionalmente causare miopia, che si manifesta con dolore, dolorabilità o debolezza muscolari associati ad innalzamenti dei livelli della creatininchinasi

(CK) di oltre 10 volte il limite superiore della norma. La miopia si manifesta a volte come rabdomiolisi con o senza insufficienza renale acuta secondaria a mioglobinuria e si sono molto raramente verificati effetti fatali. Il rischio di miopia è aumentato da alti livelli di attività inibitoria della HMG-CoA reductasi nel plasma. Come per altri inibitori dell'HMG-CoA reductasi, il rischio di miopia/rabdomiolisi è correlato al dosaggio. In una banca dati di studi clinici in cui 41.050 pazienti sono stati trattati con simvastatina, con 24.747 pazienti (circa il 60%) trattati per almeno 4 anni, l'incidenza di miopia è stata di circa 0,02%, 0,08% e 0,53% a 20, 40 e 80 mg/die, rispettivamente. In questi studi clinici, i pazienti sono stati attentamente monitorati e alcuni prodotti medicinali interagenti sono stati esclusi. *Misurazione dei livelli di creatininchinasi:* I livelli di CK non devono essere misurati dopo esercizio intenso o in presenza di qualsiasi causa alternativa di aumento di CK in quanto ciò rende difficile l'interpretazione dei dati. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma) questi vanno rimisurati dopo 5-7 giorni per conferma dei risultati. *Prima del trattamento:* Tutti i pazienti che iniziano la terapia con simvastatina o che aumentano il dosaggio della stessa, devono essere informati del rischio di miopia ed istruiti a riportare immediatamente qualsiasi tipo di dolore, dolorabilità o debolezza muscolari non spiegabili. Le statine devono essere prescritte con cautela in pazienti con fattori predisponenti per la rabdomiolisi. Allo scopo di stabilire un valore di riferimento al basale, si deve misurare il livello di CK prima di iniziare il trattamento nei casi seguenti: • Anziani (età > 70 anni). • Disfunzione renale. • Ipotiroidismo non controllato. • Storia personale o familiare di disordini muscolari ereditari. • Presenza di episodi pregressi di tossicità muscolare con una statina o un fibrato. • Abuso di alcool. Nei casi suddetti, il rischio che il trattamento comporta deve essere valutato in rapporto al possibile beneficio, ed in caso di trattamento si raccomanda lo stretto monitoraggio del paziente. Se il paziente ha avuto una precedente esperienza di disordini muscolari durante il trattamento con un fibrato od una statina, il trattamento con un membro differente della classe deve essere iniziato solo con cautela. Se i livelli di CK sono significativamente elevati al basale (maggiore di 5 volte il limite superiore della norma), non deve essere iniziato il trattamento. *Durante il trattamento:* Se durante il trattamento con statine il paziente riferisce la comparsa di dolorabilità, debolezza o crampi muscolari senza causa apparente, occorre misurare i livelli di CK. In caso di livelli significativamente elevati di CK (superiore a 5 volte il limite superiore della norma), in assenza di esercizio fisico intenso, occorre interrompere la terapia. Si deve considerare l'interruzione del trattamento, inoltre, se i sintomi muscolari sono gravi e causano fastidio quotidiano, anche se i valori di CK risultino inferiori a 5 volte il limite superiore della norma. Si deve interrompere il trattamento in caso di sospetto di miopia per qualsiasi altro motivo. Solo se la sintomatologia regredisce ed i livelli di CK tornano alla normalità, si può prendere in considerazione la reintroduzione della statina o l'introduzione di una statina alternativa al più basso dosaggio e sotto stretto monitoraggio. La terapia con simvastatina deve essere temporaneamente interrotta qualche giorno prima di interventi chirurgici di elezione importanti e in caso di comparsa di qualsiasi condizione medica o chirurgica importante. *Misure per ridurre il rischio di miopia causata da interazioni con i farmaci (vedere anche sezione 4.5):* Il rischio di miopia e rabdomiolisi è aumentato significativamente dall'uso concomitante di simvastatina con i potenti inibitori del CYP3A4 (come itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, nefazodone), e con gemfibrozil, ciclosporina e danazolo (vedere sezione 4.2). Il rischio di miopia e rabdomiolisi è aumentato anche dall'uso concomitante di altri fibrati, niacina a dosaggi ipolipemizzanti ( $\geq 1$  g/die) o dall'uso concomitante di amiodarone o verapamil con i dosaggi più elevati di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.5). Vi è anche un leggero aumento del rischio quando diltiazem viene utilizzato con simvastatina 80 mg. Di conseguenza, riguardo agli inibitori del CYP3A4, l'uso concomitante di simvastatina con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicato (vedere sezioni 4.3 e 4.5). Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non può essere evitato, la terapia con simvastatina deve essere interrotta durante il trattamento. Inoltre, si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori meno potenti del CYP3A4: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere sezioni 4.2 e 4.5). L'assunzione concomitante di succo di pompelmo e simvastatina deve essere evitata. Il dosaggio di simvastatina non deve superare i 10 mg/die in pazienti in terapia concomitante con ciclosporina, danazolo, gemfibrozil, o dosaggi ipolipemizzanti di niacina ( $\geq 1$  g/die). L'uso in associazione di simvastatina con gemfibrozil deve essere evitato a meno che i benefici non siano verosimilmente superiori all'aumento dei rischi che tale associazione comporta. I benefici dell'uso di simvastatina 10 mg/die in associazione con altri fibrati (eccetto il fenofibrato), niacina, ciclosporina o danazolo devono essere attentamente valutati rispetto ai rischi potenziali di queste associazioni (vedere sezioni 4.2 e 4.5). Si deve agire con cautela quando il fenofibrato viene prescritto con la simvastatina, in quanto entrambi i farmaci possono causare miopia se somministrati da soli. L'uso concomitante di simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg/die con amiodarone o verapamil deve essere evitato a meno che i benefici clinici non siano verosimilmente superiori all'aumento del rischio di miopia (vedere sezioni 4.2 e 4.5). *Effetti epatici:* Negli studi clinici in alcuni pazienti adulti che ricevevano simvastatina si



sono verificati aumenti persistenti delle transaminasi sieriche (fino a  $> 3 \times$  LSN). Quando in questi pazienti la simvastatina è stata interrotta o sospesa, i livelli delle transaminasi di solito sono tornati lentamente ai livelli di pretrattamento. Si raccomanda di eseguire gli esami di funzionalità epatica prima di iniziare il trattamento e, in seguito, quando indicato dal punto di vista clinico. I pazienti per i quali è stato stabilito un dosaggio di 80 mg devono essere sottoposti ad un ulteriore test prima della somministrazione, 3 mesi dopo l'inizio della somministrazione del dosaggio di 80 mg, e in seguito con cadenza periodica (per es. ogni 6 mesi) per il primo anno di trattamento. Attenzione particolare deve essere posta a quei pazienti che sviluppano elevati livelli di transaminasi sieriche, ed in questi pazienti, le rilevazioni debbono essere ripetute prontamente e quindi eseguite più frequentemente. Se i livelli delle transaminasi evidenziano un aumento, specialmente se questi aumentano fino a tre volte il limite superiore della norma e sono persistenti, la simvastatina deve essere sospesa. Il prodotto deve essere usato con cautela in pazienti che consumano quantità sostenute di alcool. Come con altri farmaci ipolipemizzanti, aumenti moderati (inferiori a 3 volte il limite superiore della norma) delle transaminasi sieriche sono stati segnalati a seguito di trattamento con simvastatina. Queste alterazioni sono apparse subito dopo l'inizio del trattamento con simvastatina, sono state spesso transitorie, non sono state accompagnate da alcun sintomo e non è stata richiesta l'interruzione della terapia. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione:** *Interazioni farmacodinamiche: Interazioni con farmaci ipolipemizzanti che possono causare miopatia quando somministrati da soli:* Il rischio di miopatia, inclusa la rhabdmiolisi, risulta aumentato nel corso della somministrazione concomitante con fibrati e niacina (acido nicotinico) ( $\geq 1$  g/die). Inoltre, vi è una interazione farmacocinetica con gemfibrozil che porta ad un aumento dei livelli plasmatici di simvastatina (vedere sotto *Interazioni farmacocinetiche* e sezioni 4.2 e 4.4). Quando simvastatina e fenofibrato vengono somministrati in concomitanza non vi è evidenza che il rischio di miopatia sia superiore alla somma dei rischi individuali connessi a ciascuno dei due farmaci. Per gli altri fibrati non sono disponibili dati adeguati di farmacovigilanza e farmacocinetica. *Effetti di altri farmaci sulla simvastatina: Interazioni con il CYP3A4:* La simvastatina è un substrato del citocromo P450 3A4. I potenti inibitori del citocromo P450 3A4 aumentano il rischio di miopatia e rhabdmiolisi aumentando la concentrazione della attività inibitoria della HMG-CoA riduttasi nel plasma nel corso della terapia con simvastatina. Tali inibitori includono itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inibitori della proteasi dell'HIV, e nefazodone. La somministrazione concomitante di itraconazolo ha dato luogo ad un incremento superiore a più di 10 volte dell'esposizione alla simvastatina acida (il metabolita attivo beta-idrossiacido). La telitromicina ha causato un incremento pari ad 11 volte dell'esposizione alla simvastatina acida. Pertanto, l'associazione con itraconazolo, ketoconazolo, inibitori della proteasi dell'HIV, eritromicina, claritromicina, telitromicina e nefazodone è controindicata. Se il trattamento con itraconazolo, ketoconazolo, eritromicina, claritromicina o telitromicina non è evitabile, la terapia con simvastatina deve essere sospesa nel corso del trattamento. Si deve agire con cautela quando si associa simvastatina con alcuni altri inibitori del CYP3A4 meno potenti: ciclosporina, verapamil, diltiazem (vedere sezioni 4.2 e 4.4). *Ciclosporina:* Il rischio di miopatia/rhabdmiolisi è aumentato da una somministrazione concomitante di ciclosporina in particolare con dosaggi più alti di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.4). Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 10 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con ciclosporina. Sebbene il meccanismo non sia stato completamente compreso, la ciclosporina ha mostrato di aumentare l'AUC degli inibitori della HMG-CoA riduttasi. L'aumento dell'AUC per la simvastatina acida è presumibilmente dovuto, in parte, all'inibizione del CYP3A4. *Danazolo:* il rischio di miopatia e rhabdmiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di danazolo con dosaggi più alti di simvastatina (vedere sezioni 4.2 e 4.4). *Gemfibrozil:* Gemfibrozil aumenta l'AUC della simvastatina acida di 1,9 volte possibilmente a causa dell'inibizione della via della glucuronidazione (vedere sezioni 4.2 e 4.4). *Amiodarone e verapamil:* Il rischio di miopatia e rhabdmiolisi è aumentato dalla somministrazione concomitante di amiodarone o verapamil con dosaggi più alti di simvastatina (vedere sezione 4.4). In uno studio clinico in corso è stata segnalata miopatia nel 6% dei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e amiodarone. Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia di circa l'1% nei pazienti trattati con simvastatina 40 mg o 80 mg e verapamil. In uno studio di farmacocinetica, la somministrazione concomitante con verapamil ha dato luogo ad un incremento pari a 2,3 volte dell'esposizione alla simvastatina acida presumibilmente a causa, in parte, dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 20 mg/die nei pazienti in terapia concomitante con amiodarone o verapamil, a meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e di rhabdmiolisi. *Diltiazem:* Un'analisi degli studi clinici disponibili ha mostrato un'incidenza di miopatia dell'1% nei pazienti trattati con simvastatina 80 mg e diltiazem. Il rischio di miopatia nei pazienti che assumevano simvastatina 40 mg non è stato aumentato dal diltiazem assunto in concomitanza (vedere sezione 4.4). In uno studio di farmacocinetica la somministrazione concomitante di diltiazem ha causato un aumento di 2,7 volte nell'esposizione alla simvastatina acida, probabilmente a causa dell'inibizione del CYP3A4. Il dosaggio di simvastatina non deve pertanto superare i 40 mg/die in pazienti in terapia concomitante con diltiazem, a

meno che il beneficio clinico non sia verosimilmente superiore all'aumento del rischio di miopatia e rhabdmiolisi. *Succo di pompelmo:* Il succo di pompelmo inibisce il citocromo P450 3A4. L'assunzione concomitante di simvastatina e grandi quantità (più di un litro al giorno) di succo di pompelmo ha dato luogo ad un aumento di 7 volte della esposizione alla simvastatina acida. Anche l'assunzione di 240 ml di succo di pompelmo al mattino e simvastatina alla sera ha dato luogo ad un aumento di 1,9 volte. L'assunzione di succo di pompelmo durante il trattamento con simvastatina deve pertanto essere evitata. *Effetti della simvastatina sulla farmacocinetica di altri farmaci:* La simvastatina non ha un effetto inibitorio sul citocromo P450 3A4. Non è pertanto attesa una azione della simvastatina sulle concentrazioni plasmatiche delle sostanze metabolizzate attraverso il citocromo P450 3A4. *Anticoagulanti orali:* In due studi clinici, uno in volontari normali e l'altro in pazienti ipercolesterolemici, la simvastatina 20-40 mg/die ha avuto un modesto effetto di potenziamento degli anticoagulanti cumarinici: il tempo di protrombina riportato come International Normalized Ratio (INR) è aumentato da un basale di 1,7 a 1,8 e da un basale di 2,6 a 3,4 nei volontari e nei pazienti in studio, rispettivamente. Sono stati segnalati casi molto rari di INR elevata. Nei pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici, il tempo di protrombina deve essere determinato prima di iniziare il trattamento con simvastatina e con frequenza sufficiente nel corso delle prime fasi della terapia in modo da assicurare che non si verifichi alcuna alterazione significativa del tempo di protrombina. Una volta documentato un tempo di protrombina stabile, i tempi di protrombina possono essere monitorati agli intervalli raccomandati abitualmente per i pazienti in terapia con anticoagulanti cumarinici. Se il dosaggio di simvastatina viene modificato od interrotto si deve ripetere la medesima procedura. La terapia con simvastatina non è stata associata a sanguinamento o ad alterazioni del tempo di protrombina in pazienti non in terapia con anticoagulanti. **4.6 Gravidanza ed allattamento:** *Gravidanza:* ZOCOR è controindicato durante la gravidanza (vedere sezione 4.3). La sicurezza nelle donne in gravidanza non è stata stabilita. Non sono stati condotti studi clinici controllati con simvastatina nelle donne in gravidanza. Sono state ricevute segnalazioni rare di anomalie congenite a seguito di esposizione intrauterina agli inibitori della HMG-CoA riduttasi. Tuttavia, in un'analisi prospettiva di circa 200 gravidanze esposte durante il primo trimestre a ZOCOR o ad un altro inibitore della HMG-CoA riduttasi strettamente correlato, l'incidenza di anomalie congenite è risultata paragonabile a quella osservata nella popolazione generale. Questo numero di gravidanze è stato statisticamente sufficiente ad escludere un aumento nelle anomalie congenite pari a 2,5 volte o superiore rispetto all'incidenza di base. Sebbene non vi sia alcuna evidenza che l'incidenza di anomalie congenite nella progenie dei pazienti trattati con ZOCOR od altri inibitori della HMG-CoA riduttasi strettamente correlati differisca da quella osservata nella popolazione generale, il trattamento delle madri con ZOCOR può ridurre nel feto i livelli del mevalonato, un precursore della biosintesi del colesterolo. L'aterosclerosi è un processo cronico e abitualmente l'interruzione dei farmaci ipolipemizzanti durante la gravidanza dovrebbe avere un impatto limitato sul rischio a lungo termine associato con la ipercolesterolemia primaria. Per queste ragioni, ZOCOR non deve essere usato in donne in gravidanza, che desiderano una gravidanza o sospettino uno stato di gravidanza. Il trattamento con ZOCOR deve essere sospeso per la durata della gravidanza o fino a che non sia stato determinato che la donna non è in gravidanza (vedere sezione 4.3). *Allattamento:* Non è noto se la simvastatina o i suoi metaboliti vengono escreti nel latte materno. Poiché molti farmaci vengono escreti nel latte materno e poiché potrebbero verificarsi reazioni avverse serie, le donne che assumono ZOCOR non devono allattare (vedere sezione 4.3). **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:** ZOCOR ha un'influenza nulla o trascurabile sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari. Deve essere tuttavia preso in considerazione il fatto che è stato raramente segnalato capogiro durante la guida o l'utilizzo di macchinari nell'esperienza post-marketing. **4.8 Effetti indesiderati:** Le frequenze dei seguenti effetti avversi, segnalati nel corso degli studi clinici e/o dell'uso post-marketing, sono classificate sulla base della valutazione dei loro tassi di incidenza nel corso di ampi studi clinici di lungo termine controllati con placebo, inclusi l'HPS e il 4S con 20.536 e 4.444 pazienti rispettivamente (vedere sezione 5.1). Per l'HPS sono stati registrati solo eventi avversi seri oltre a mialgia, aumenti delle transaminasi sieriche e delle CK. Per il 4S sono stati registrati tutti gli effetti avversi elencati sotto. Se i tassi di incidenza riguardanti la simvastatina risultavano minori o simili a quelli relativi al placebo in questi studi, e vi erano segnalazioni di eventi spontanei ragionevolmente classificabili come correlati con rapporto di causalità, questi eventi avversi sono stati classificati come "rari". Nell'HPS (vedere sezione 5.1) su 20.536 pazienti trattati con ZOCOR 40 mg/die (n = 10.269) o placebo (n = 10.267), i profili di sicurezza sono risultati paragonabili fra pazienti trattati con ZOCOR 40 mg e pazienti trattati con placebo nei 5 anni di durata media dello studio. I tassi di interruzione del trattamento dovuti ad effetti collaterali sono risultati paragonabili (4,8% nei pazienti trattati con ZOCOR 40 mg rispetto a 5,1% nei pazienti trattati con placebo). L'incidenza di miopatia è stata inferiore allo 0,1% nei pazienti trattati con ZOCOR 40 mg. Vi sono stati livelli elevati delle transaminasi (superiori a 3 volte il limite superiore della norma con conferma attraverso test ripetuti) nello 0,21% (n = 21) dei pazienti trattati con ZOCOR 40 mg rispetto allo 0,09% (n = 9) dei pazienti trattati con placebo. Le frequenze degli eventi avversi sono ordinate secondo