

Farmaci innovativi in ambito cardiovascolare. Considerazioni di Farmacologia

Alberto Corsini

Dipartimento di Scienze farmacologiche e biomolecolari. Università degli Studi di Milano. Via Balzaretti 9

La riduzione dei livelli di LDL-C con i farmaci ipolipidemizzanti è il principale approccio farmacologico per stabilizzare il processo aterosclerotico. Diverse classi di farmaci sono utilizzate ormai da anni nella terapia delle dislipidemie, mentre nuove molecole con meccanismi d'azione alternativi sono in diverse fasi di sviluppo clinico. Il diffuso utilizzo clinico della terapia con le statine ha fornito una protezione significativa, sia in prevenzione primaria sia secondaria, con riduzione della mortalità e della morbilità cardiovascolare. Le statine sono considerate la terapia di prima scelta per la prevenzione e il trattamento delle patologie CV, ma un significativo rischio residuo rimane anche dopo una terapia intensiva. L'utilizzo della combinazione con ezetimibe potente ed unico farmaco disponibile in grado di inibire l'assorbimento di colesterolo intestinale, ha permesso di ottimizzare l'effetto ipocolesterolemizzante delle statine sul LDL-C. La presentazione dei risultati dello studio IMPROVE-IT molto significativi nel dimostrare il beneficio dell'associazione nella riduzione degli eventi cardiovascolari in pazienti con sindrome coronarica acuta rispetto alla monoterapia statinica. Questi studi supportano l'intelligenza farmacologica della doppia inibizione a livello epatico ed intestinale.

La relazione tra PCSK9 ed il metabolismo del colesterolo è dimostrata da evidenze genetiche ed epidemiologiche che documentano come varianti del gene che codifica per la proteina PCSK9 siano associate a variazioni dei livelli circolanti di LDL-C. Sulla base di queste premesse, sono stati ideati numerosi approcci farmacologici, in sviluppo sia sperimentale sia clinico, mirati ad inibire l'attività di PCSK9. Di particolare interesse sono gli effetti ipocolesterolemizzanti osservati in fase II/III di sviluppo clinico con gli anticorpi monoclonali (mAb) umani specifici per PCSK9. I dati ottenuti dopo il trattamento con mAb verso PCSK9 sono molto significativi sia per l'effetto di riduzione del LDL-C osservato (-55-70%) sia per la consistenza dell'effetto in diverse tipologie di pazienti ipercolesterolemici non a target dopo trattamento con alte dosi di statine +/- ezetimibe sia per intolleranza alle statine .

Le nuove strategie terapeutiche permetteranno di ottimizzare ulteriormente il profilo lipidico con lo scopo di ridurre il rischio CV dei pazienti a rischio CV: ezetimibe, mipomersen e gli inibitori di PCSK9 e MTP per i pazienti che necessitano di una ulteriore riduzione del LDL-C, gli inibitori di CETP per quelli che oltre alla riduzione del LDL-C hanno bisogno di aumentare il loro HDL-C e gli antisenso contro apoCIII per quelli che presentano alti livelli di TG e bassi livelli di HDL-C ⁽³³⁾. I nuovi farmaci ipolipidemizzanti si stanno dimostrando in grado di fornire un beneficio clinico sia in aggiunta alla terapia con statine in pazienti con ipercolesterolemia grave o con dislipidemia mista, sia come alternativa per i pazienti che sono intolleranti alle statine.