

FARMACI DEL METABOLISMO LIPOPROTEICO

FARMACI CHE INIBISCONO L'ASSORBIMENTO DI COLESTEROLO

FITOSTEROLI: molecole simili al colesterolo ricavate dagli olii vegetali.
Inibiscono l'assorbimento intestinale di colesterolo, compreso il colesterolo biliare.

RESINE A SCAMBIO IONICO

- **Colestiramina**
- **Colestipolo**

Sequestrano gli acidi biliari che non vengono riassorbiti nel circolo enteroepatico **è** aumento della richiesta epatica di colesterolo che viene sopperita da un' aumentata espressione di recettori per le LDL **è** riduzione dei livelli di LDL circolanti

INDICAZIONI

- Soggetti intolleranti all'uso di statine o altri ipolipemizzanti
- In associazione con statine nel caso la monoterapia non abbia effetto

Reazioni avverse

Non assorbiti (**è** no reazioni avverse sistemiche, ma solo GI)
sgraditi per consistenza sabbiosa o granulare

Interazioni

Riducono assorbimento di:

- Vitamine liposolubili **è** supplementazione vitaminica
- clorotiazide, fenilbutazone, fenobarbital, anticoagulanti, tiroxina e composti digitalici **è** somministrarli almeno 1 ora prima o 4 ore dopo

EZETIMIBE

Inibitore selettivo dell'assorbimento del colesterolo (ma non degli altri ac. grassi)

Rapidamente assorbito e metabolizzato nell'intestino tenue e nel fegato mediante glucuronidazione **è** rilasciato a livello intestinale attraverso la bile ogni 4-6 ore (ricircolo enteroepatico) **è** inibisce la proteina trasportatrice di colesterolo NPC1L1 (Niemann-Pick C1 like 1) **è** eliminato con le feci

Diminuisce i livelli plasmatici di colesterolo LDL e trigliceridi e aumenta i livelli di HDL.
Non modifica l'assorbimento delle vitamine liposolubili.

Ben tollerato e interazioni nulle (**è** è metabolizzato per glucuronidazione a livello intestinale)
Può essere associato a statine

FARMACI CHE INIBISCONO L'ESTERIFICAZIONE DEL COLESTEROLO

Avasimibe (in fase III sperimentazione) : inibitore dell'ACAT (**è** inibisce la formazione delle cellule schiumose) **è** riduce livelli di VLDL e trigliceridi plasmatici

FARMACI CHE INIBISCONO IL TRASPORTO DI COLESTEROLO

Torcetrapib: inibisce le CETP (cholesteryl ester transfer protein) proteina plasmatica in grado di promuovere il passaggio di colesterolo estere dalle HDL verso VLDL e LDL in cambio di trigliceridi **è** aumento colesterolo HDL e decremento LDL

Xam

FARMACI CHE INIBISCONO LA SINTESI DI COLESTEROLO

STATINE

Inibitori competitivi dell'idrossi-metil-glutaril-CoA-reduttasi, enzima che converte l'HMGCoA a mevalonato (tappa limitante nelle biosintesi del colesterolo) è riducono la disponibilità di mevalonato ,precursore del colesterolo è maggiore espressione di recettori per LDL è riduzione livelli di LDL plasmatiche
Inoltre stimolano la rimozione di VLDL e IDL

Statine in commercio in Italia

1. **simvastatina** (prima generazione è ottenuta per fermentazione)
2. **fluvastatina** (seconda generazione è di sintesi)
3. **atorvastatina** (terza generazione è di sintesi)
4. **pravastatina**
5. **rosuvastatina**

somministrazione os.
metabolizzazione epatica da CYP 450
biodisponibilità bassa
atorvastatina e simvastatina hanno metaboliti attivi

meccanismi non lipidici:

- miglioramento della funzione endoteliale
- controllo della risposta infiammatoria
- stabilizzazione della placca è da riduzione del deposito di lipidi, riduzione dell'infiltrazione dei macrofagi e aumento del collagene nell'intima e nella media
- effetto antitrombotico

INDICAZIONI

- Farmaci d'elezione in caso di ipercolesterolemie familiare eterozigoti da carenza del recettore per le LDL o altre forme.
- Iperlipidemie miste con predominante ipercolesterolemia.

Monosomministrazione serale (la sintesi di colesterolo è più elevata durante la notte) è atorvastatina e rosuvastatina hanno lunga emivita quindi questa precauzione non è necessaria

Appena dopo la sospensione del farmaco vi è un aumento dei valori plasmatici del colesterolo è non interpretare come inefficace terapia, ma monitorare i livelli plasmatici prima della sospensione.

REAZIONI AVVERSE

Cerivastatina (ritirata dal commercio) + gemfibrozil è rabdomiolisi fatale

- Alterazione della funzionalità epatica (malessere, nausea, aumento notevole delle transaminasi) è valutare funzionalità epatica ogni 2-3 mesi e sospendere in caso di aumento transaminasi; non prescrivere ad epatopatici
- Miopatia (frequenza < 1%): tensione dolorosa dei muscoli ed aumento marcato di CPK è rischio aumentato in cosomministrazione con altri ipolipemizzanti

INTERAZIONI

Possibilità di esposizione a cosomministrazioni alta (in quanto farmaci per terapie croniche)
Interazioni con farmaci metabolizzati da P450 (specie 3A4 e 2C9)

FARMACI CHE ATTIVANO I PPARalfa

FIBRATI

- **Bezafibrato**
- **Clofibrato**
- **Fenofibrato**
- **Gemfibrozil**

Efficaci nel ridurre i livelli di trigliceridi e aumentare le HDL (scarso effetto su LDL)

Assorbimento completo e rapido quando in associazione con il cibo

Legame farmacoproteico 95%

Emivita variabile (1 ora gemfibrozil; 20 ore fenofibrato)

Metabolizzazione epatica ed eliminazione renale

PPARalfa: recettore ormonale nucleare epatico (fattore trascrizionale) coinvolto nel controllo del metabolismo lipidico e lipoproteico. Attivato da acidi grassi e derivati

Attivazione di PPARalfa:

- Aumento sintesi di apolipoproteina A-I e A-III **è** aumento HDL
- Aumento espressione lipoproteina lipasi (LPL) **è** aumento della lipolisi periferica **è** aumento pre-beta-HDL **è** incremento trasporto inverso di colesterolo da cellule periferiche a fegato.
- Incremento dell'espressione di SR-B1 (recettore scavenger classe B tipo 1) **è** lega HDL e media l'uptake di esteri del colesterolo dalle HDL al fegato e nei tessuti steroidogenici
- Incremento espressione di ABCA-1 (ATP-binding cassette transporter-A1) **è** favorisce l'efflusso di colesterolo non esterificato e fosfolipidi dalle cellule.

REAZIONI AVVERSE

Ben tollerati

Il clofibrato può dare:

- nausea e diarrea
- rash cutanei
- astenia
- dolori muscolari con aumento CPK
- impotenza con diminuzione della libido
- aumento della litogenicità della bile **è** aumento incidenza di colelitiasi e colecistite

INTERAZIONI

Spiazzano dalle proteine plasmatiche:

- tolbutamide (antidiabetico)
- difenilidantoina
- dicumarolici (warfarin)

gemfibrozil + statine **è** rabdomiolisi fatale