PPAR alfa agonista per le dislipidemie

Data 22 gennaio 2008
Categoria cardiovascolare

Risultati deludenti da due studi preliminari su una nuova classe di farmaci antidislipidemici.

In due studi randomizzati contro placebo, in doppio cieco, è stato testato un potente PPAR alfa agonista (peroxisome proliferator-activated receptor) identificato con la sigla LY518674.
Nel primo studio sono stati reclutati 309 pazienti affetti da ipertrigliceridemia con bassi livelli di colesterolo HDL (dislipidemia aterogenica), nel secondo 302 pazienti con ipercolesterolemia.
Nello studio "dislipidemia" sono stati confrontati placebo, fenofibrato (i fibrati sono un agonista debole dei PPAR alfa) e LY518674 a vari dosaggi (10, 25, 50, o 100 µg) per 12 settimane.
Nello studio "ipercolesterolemia" sono stati paragonati placebo o atorvastatina per 4 settimane e poi placebo e LY518674 (10 o 50 µg) per 12 settimane.
Nel primo studio LY518674 (25 µg) ha aumentato il colesterolo HDL del 15,8% rispetto ad un aumento del 14,4% del fibrato (entrambi significativi rispetto a placebo, p = 0,001) mentre dosi più elevate di
LY518674 hanno portato ad aumenti di poco maggiori. LY518674 ha portato ad una riduzione dei trigliceridi del 34,9%-41,7%, simile a quella ottenuta con fenofibrato. Il nuovo farmaco alle dosi di 100
µg ha anche portato ad un aumento del 19,5% del colesterolo LDL rispetto ad un aumento del 2,3% del fenofibrato. Entrambi i farmaci hanno comportato un aumento della creatinina sierica (nel 38% e 37,3% dei casi oltre il range di normalità). Solo fenofibrato ha comportato un aumento della CPK.
Nel secondo studio LY518674 ha ridotto il colesterolo LDL del 21,4.26,0% e i trigliceridi del 37%, aumentando il colesterolo HDL del 12,5-15,0%. Quando aggiunto ad atorvastatina non ha prodotto effetti addizionali sul colesterolo LDL ma ha ridotto i trigliceridi e aumentato il colesterolo HDL di circa il 12%.
Gli autori concludono che nella dislipidemia aterogena LY518674 e fenofibrato diminuiscono i trigliceridi e aumentano il colesterolo HDL ma anche la creatinina sierica; LY518674, ma non fenofibrato, aumentano il colesterolo LDL. Nell'ipercolesterolemia LY518674 riduce i trigliceridi e aumenta il colesterolo HDL ma non porta ad una ulteriore riduzione del colesterolo LDL quando aggiunto alla atorvastatina.

Fonte:

Nissen SE et al. Effects of a Potent and Selective PPAR- Agonist in Patients With Atherogenic Dyslipidemia or Hypercholesterolemia. Two Randomized Controlled Trials
JAMA. 2007 Mar 28;297:1362-1373

Commento di Renato Rossi

Dopo la sospensione del programma di sviluppo del torcetrapib a causa dell'aumento della mortalità e degli eventi cardiovascolari riscontrati nello studio ILLUMINATE , l'industria si è lanciata alla ricerca di nuove molecole diverse dalle statine da usare nel trattamento delle dislipidemie. I risultati scoraggianti di questi due studi preliminari lasciano intendere però che la strada non è per nulla agevole e può essere irta di ostacoli rappresentati non solo dalla mancanza di efficacia ma anche dai possibili effetti collaterali. Lo stesso torcetrapib ha dato prova di non riuscire a ridurre la progressione della aterosclerosi coronarica nel trial ILLUSTRATE .
Nel primo studio recensito in questa pillola l'agonista PPAR alfa non si è dimostrato più efficace del vecchio fenofibrato con lo svantaggio di portare ad un aumento del colesterolo LDL. Nel secondo studio il nuovo farmaco non ha prodotto effetti addizionali sul colesterolo LDL quando aggiunto ad una statina anche se ha ridotto i trigliceridi ed aumentato il colesterolo HDL. Il dr. Nissen, commentando i due studi, ha ammesso che questi nuovi farmaci, pur essendo circa diecimila volte più potenti dei vecchi e deboli agonisti, per ora non sembrano portare a benefici maggiori ed ha sottolineato come positivo il fatto che la ditta produttrice abbia comunque pubblicato il lavoro nonostante i risultati non brillanti, cosa che purtroppo non sempre accade.

Referenze

1. Sospeso il programma di sviluppo deltorcetrapib
2. Nissen SE et al. for the ILLUSTRATE Investigators. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2007 Mar 29; 356:1304-16.