



Pactimibe nell'ipercolesterolemia familiare

Data 12 dicembre 2009
Categoria cardiovascolare

Il pactimibe, un inibitore dell'enzima ACAT, non riduce lo spessore medio-intimale carotideo nei soggetti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e potrebbe portare ad un aumento degli eventi cardiovascolari.

In questo studio randomizzato e controllo verso placebo, denominato CAPTIVATE (Carotid Atherosclerosis Progression Trial Investigating Vascular ACAT Inhibition Treatment Effects) sono stati arruolati 892 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote. I partecipanti sono stati randomizzati a pactimibe (100 mg/die) oppure placebo in aggiunta alla terapia standard ipocolesterolemizzante.

L'end-point primario era la valutazione dello spessore dell'intima-media carotidea misurato al baseline, a 12, 18 e 24 mesi.

A causa dei risultati negativi del trial ACTIVATE, lo studio CAPTIVATE è stato interrotto prematuramente dopo un follow-up di 15 mesi.

Dopo 6 mesi di trattamento il colesterolo LDL risultava aumentato del 7,3% nel gruppo pactimibe e del 1,4% nel gruppo placebo.

La misurazione ultrasuonografica dello spessore intima media carotidea ha mostrato che il farmaco non ha alcun effetto su questo parametro. Gli eventi cardiovascolari, che erano un end-point secondario (morte cardiovascolare, infarto miocardico e stroke), si verificarono nel 2,3% dei pazienti trattati con pactimibe e nello 0,2% del gruppo placebo ($p = 0,01$).

Gli autori concludono che in pazienti con ipercolesterolemia familiare il pactimibe non impatta sul processo aterosclerotico ed è associato ad un aumento degli eventi cardiovascolari maggiori.

Fonte:

Meuwese MC et al. for the CAPTIVATE Investigators. ACAT Inhibition and Progression of Carotid Atherosclerosis in Patients With Familial Hypercholesterolemia. The CAPTIVATE Randomized Trial JAMA. 2009 Mar 18;301(11):1131-1139.

Commento di Renato Rossi

L'enzima ACAT (acilcoenzima A:colesterolo aciltransferasi) è un enzima endocellulare che esterifica il colesterolo in diversi tessuti facilitandone l'accumulo. Il pactimibe è un farmaco che agisce inibendo l'enzima ACAT ed in alcuni studi sugli animali ha dimostrato di poter avere effetti antiaterogeni.

Purtroppo alla prova dei fatti queste promesse non sono state mantenute.

Nello studio ACTIVATE il pactimibe è stato usato in 408 pazienti con aterosclerosi coronarica.

L'end-point primario del trial, durato 18 mesi, era il cambiamento del volume dell'ateroma misurato con tecnica ultrasuonografica intravasale. Si notò un trend non significativo di peggioramento dell'aterosclerosi coronarica nel gruppo trattato con pactimibe rispetto al placebo. Questo dato era evidente soprattutto nei pazienti diabetici. Data la brevità dello studio non si notò alcun effetto negativo sugli eventi cardiovascolari. Siccome i pazienti erano anche in trattamento con statine, un editorialista a suo tempo, sottolineò che gli inibitori dell'enzima ACAT potrebbero avere il dubbio privilegio di essere gli unici farmaci in grado di ridurre l'effetto protettivo delle statine.

Lo studio CAPTIVATE conferma in pieno questi risultati ed anzi suggerisce che l'inibizione dell'ACAT potrebbe portare ad un aumento degli eventi cardiovascolari. Il condizionale è d'obbligo in quanto si trattava di un end-point secondario, ma la cautela impone di tenere in gran considerazione il dato.

Perché il blocco dell'ACAT non porta ad una riduzione del processo aterogenetico come si sperava? Si ipotizzava infatti che il blocco dell'esterificazione del colesterolo a livello dei macrofagi portasse ad una fuoriuscita di colesterolo libero che avrebbe preso la via del colesterolo HDL. E' invece possibile che il colesterolo libero continui ad accumularsi entro le cellule esercitando così i suoi effetti nocivi.

In ogni caso, qual che sia la spiegazione, sembra di poter concludere che la via dell'inibizione dell'enzima ACAT non sembra quella giusta per sconfiggere l'aterosclerosi.

Referenze

1. Nissen SE et al. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2006 Mar 23;354:1253-1263.
2. Fazio S et al. Failure of ACAT Inhibition to Retard Atherosclerosis. N Engl J Med 2006 Mar 23; 354: 1307-1309.