

Terapia ipolipemizzante nella sindrome coronarica acuta

S. NOVO, F. GENNARO

Cattedra di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare e Scuola di Specializzazione in Cardiologia, A.O.U. Policlinico "P. Giaccone" dell'Università di Palermo

INTRODUZIONE

La Sindrome Coronarica Acuta e la sua relazione con l'Aterosclerosi

Le Sindromi Coronariche Acute (SCA) rappresentano oggi uno dei maggiori problemi di salute pubblica nei paesi industrializzati. Ogni anno, negli Stati Uniti, oltre 2,4 milioni di persone manifestano una SCA; di questi 1 milione e 100mila persone/anno presentano SCA con sopraslivellamento del tratto ST e si registrano 1,43 milioni di ospedalizzazioni/anno per SCA senza persistente ST sopraslivellato. Le Sindromi Coronariche Acute comprendono un ampio spettro di condizioni cliniche quali l'Infarto Miocardico Acuto (IMA), sia di tipo "STEMI" (con evidenza all'elettrocardiogramma di un sopraslivellamento del tratto ST) che di tipo "NSTEMI" (senza sopraslivellamento del tratto ST all'ECG), e l'Angina Instabile (AI). Si tratta di sindromi cardiache ischemiche che presentano come comune base patogenetica l'instaurarsi di una trombosi coronarica su una placca aterosclerotica instabile e complicata (aterotrombosi). L'aterosclerosi è una malattia sistemica cronica caratterizzata dallo sviluppo di plurime lesioni focali (ateroma) localizzate nell'intima delle arterie di grosso e medio calibro. Tali lesioni sono in continuo dinamismo e spesso evolvono verso l'acquisizione di una maggiore vulnerabilità, secondaria a processi quali l'accumulo in loco di cellule infiammatorie, stress

ossidativo, apoptosi cellulare. Tutti questi processi, stimolando i macrofagi a produrre metalloproteinasi capaci di degradare le proteine della matrice extracellulare, possono indurre la rottura del cappuccio fibroso della placca stessa, con conseguente esposizione del core lipidico ed accumulo di piastrine che comporteranno un'acuta e significativa riduzione del flusso coronarico, ovvero l'insorgenza della SCA. Sono, infatti, tre i principali determinanti della "vulnerabilità" della placca e quindi della possibile insorgenza della SCA:

- 1) la dimensione e soprattutto la consistenza del core lipidico ateromatoso;
- 2) lo spessore del cappuccio fibroso;
- 3) il grado di risposta infiammatoria e piastrinica.

La gravità della stenosi, invece, non correla direttamente con il rischio di un evento coronarico acuto, evento che, nel 70% circa dei casi, si manifesta in assenza di un restringimento vascolare significativo (<50%). È, dunque, lo stato funzionale dell'ateroma che determina la propensione allo sviluppo di una Sindrome Coronarica Acuta. Infiammazione, instabilità della placca, aggregazione piastrinica e formazione del trombo caratterizzano le SCA, tanto che, nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta, sembra essere presente un substrato biochimico che li predisponga all'insorgenza di un'instabilità coronarica diffusa: il trombo occludente a livello della placca colpevole, responsabile della comparsa del quadro clinico, è in realtà soltanto l'espressione focale di una condizione patologica sistemica. Diversi sono i fattori etiologici dell'aterosclerosi: ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, diabete, ridotta tolleranza ai carboidrati, ipertensione arteriosa, iperomocisteinemia, iperfibrinogenemia e proteina C-reattiva (PCR) interferi-

Indirizzo per la corrispondenza

Prof. S. Novo

Cattedra di Malattie Apparato Cardiovascolare
Università degli Studi di Palermo
Dipartimento di Medicina Interna,
Malattie Cardiovascolari e Nefro-Urologiche
Via del Vespro, 129 - 0127 Palermo
e-mail: novosav@unipa.it

■ ■ ■ *Nel Luglio 2004*

veniva pubblicato sulla rivista Circulation un Report del National Cholesterol Education Program in cui venivano definiti nuovi criteri per la riduzione del colesterolo LDL in base ai risultati dei più recenti studi pubblicati.

scono tutti con le normali funzioni dell'endotelio vascolare. La prima conferma dell'esistenza di un nesso causale tra ipercolesterolemia ed aterosclerosi emerse dallo studio di Framingham e dal Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) del 1986. Questi due studi evidenziarono, infatti, che i livelli basali di colesterolo correlavano in maniera statisticamente significativa con la morbilità e mortalità cardiovascolare da aterosclerosi coronarica. La dislipidemia è, dunque, condizione necessaria nel determinismo dell'aterosclerosi che è virtualmente impossibile produrre in assenza di alterazioni del normale assetto lipidico. L'induzione della disfunzione endoteliale, la formazione della stria lipidica e la sua evoluzione in placca aterosclerotica costituiscono tutti momenti fisiopatologici favoriti dalla dislipidemia. L'aumento plasmatico delle LDL, infatti, facilita, insieme allo stress ossidativo e ad una maggiore permeabilità vasale secondaria alla disfunzione dell'endotelio, un loro accumulo e successiva ossidazione responsabile, a sua volta, dell'induzione e mantenimento di una risposta infiammatoria cronica. Il Framingham study ha dimostrato che le LDL (lipoproteine a bassa densità) sono un fattore predittivo di coronaropatia più potente del colesterolo totale. Al contrario, alti livelli di HDL sono di solito associati ad un diminuito rischio di mortalità per coronaropatia. Ad elevati valori di HDL-C corrisponde cioè una certa protezione, svolgendo questo un'attività di "spazzino" nelle pareti arteriose, che si esplica con una rimozione dei depositi di colesterolo accumulati nell'intima dei vasi ed il loro trasporto al fegato per lo smaltimento. Inoltre dallo studio MRFIT si evince come si abbia un incremento esponenziale (e non più solo lineare) del rischio cardiovascolare se, all'aumento del colesterolo LDL, si associa anche una riduzione dell'HDL-C.

Per questo, il 13 Luglio 2004 un comitato ad hoc pubblicava su Circulation un Report del National Cholesterol Education Program (NCEP) statunitense dal titolo: "Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines", in cui, sulla base di studi con sta-

tine come il PROSPER, l'Heart Protection Study, l'ALLHAT-LLT, il PROVE-IT e l'ASCOT venivano definiti i criteri nuovi per la riduzione del colesterolo LDL:

- per i pazienti ad alto rischio, ovvero pazienti con cardiopatia ischemica o suoi equivalenti, si proponeva come obiettivo il raggiungimento di un valore di LDL-C <100 mg/dl e preferibilmente <70 mg/dl;
- per i pazienti a rischio moderatamente elevato, ovvero pazienti con 2 o più FR si proponeva come obiettivo terapeutico il raggiungimento di valori di LDL-C <130 mg/dl;
- per i pazienti a basso rischio, ovvero pazienti con 0-1 FR si proponeva come obiettivo terapeutico il raggiungimento di valori di LDL-C <160 mg/dl.

LA SINDROME CORONARICA ACUTA: TERAPIA ATTUALE

Negli ultimi anni si è assistito a sostanziali cambiamenti nella strategia terapeutica delle SCA: è cresciuto il ruolo della terapia interventistica (angioplastica coronarica) mentre sono diminuite le indicazioni alla terapia chirurgica (bypass aorto-coronarico - BPAC); nuovi farmaci antitrombotici (eparine a basso peso molecolare-EBPM, inibitori della glicoproteina piastrinica-GP IIb/IIIa, clopidrogel) hanno dato prova di efficacia nella pratica clinica. Sempre maggiore importanza ha assunto la prevenzione secondaria.

Il trattamento terapeutico delle SCA impone, innanzitutto, una preliminare discriminazione tra pazienti senza o con soprasslivellamento del tratto ST per i quali esistono, infatti, diversi percorsi dettati dalle linee-guida.

Le linee-guida ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association), relativamente ai pazienti con angina instabile/infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST, sottolineano l'importanza della stratificazione del rischio per la gestione del paziente, introducendo, inoltre, alcuni cambiamenti nel trattamento farmacologico ossia l'aggiunta del clopidrogel alla terapia raccomandata in precedenza.

I risultati di numerosi studi, tra cui il TACTICS TIMI-18, dimostrano la superiorità di una strategia invasiva precoce (coronarografia e riperfusione meccanica quando possibile), in associazione agli inibitori GP IIb/IIIa se il rischio è elevato, ad esempio se coesistono depressione del tratto ST e positività del dosaggio della troponina, diabete, instabilità emodinamica o aritmie maggiori. Un atteggiamento conservativo (EBPM, ASA, clopidogrel, beta-bloccanti, nitroderivati), può invece essere mantenuto nei soggetti a basso rischio con livelli negativi di troponina o loro rapida normalizzazione: è stato dimostrato, infatti, che in questi pazienti i risultati della strategia invasiva sono simili a quelli della strategia conservativa.

Nei pazienti con IMA con soprasslivellamento persistente del tratto ST, si impone, invece, una riperfusione precoce (“time is muscle, muscle is time”), possibile con i farmaci fibrinolitici; tuttavia, si è dimostrata essere più rapida ed efficace la PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) qualora questa sia effettuata da un team qualificato entro 90 minuti dal primo contatto medico. La PTCA primaria deve, infatti, essere considerata senza dubbio il trattamento di scelta nei pazienti con infarto miocardio acuto con soprasslivellamento ST. Numerosi studi clinici ne hanno confermato la superiorità rispetto alla fibrinolisi sull’outcome combinato morte/reinfarto/stroke. Diversi *Trials* hanno rilanciato il ruolo “facilitante” della riperfusione farmacologica, dimostrando che la somministrazione preliminare di abciximab, un inibitore GP IIb/IIIa, da solo o in associazione con alteplase (rt-PA), un fibrinolitico “tradizionale”, migliora i risultati dell’angioplastica (PTCA facilitata); tuttavia, questo problema rimane ancora aperto per la discrepanza dei risultati di outcome in studi differenti. La PTCA può essere indicata anche dopo una fibrinolisi inefficace (PTCA rescue).

Che ruolo svolge la terapia ipolipemizzante con le statine nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta?

LE STATINE NELLA SINDROME CORONARICA ACUTA: MECCANISMO D’AZIONE ED EFFETTO PLEIOTROPICO

Le statine, associate a suggerimenti dietetici ed a variazioni dello stile di vita atte a ridurre

il rischio coronarico, potrebbero rappresentare oggi il trattamento di scelta in pazienti ad alto rischio di malattia coronarica. Le statine (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina e simvastatina), inibiscono in modo competitivo, essendo degli analoghi strutturali, la 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG CoA) reduttasi, enzima coinvolto nella sintesi del colesterolo soprattutto a livello epatico.

Nonostante l’inibizione della HMG-CoA reduttasi, il contenuto epatico di colesterolo non scende in quanto gli epatociti compensano qualsiasi riduzione dei livelli di colesterolo, aumentando la sintesi delle proteine recettoriali delle LDL (insieme alla reduttasi). Poiché, però, anche la reduttasi neoformata sarà inibita, l’epatocita soddisferà il proprio fabbisogno di colesterolo mediante un’incrementata captazione di LDL dal sangue, ottenendosi così una riduzione nel circolo ed aumentandone la clearance plasmatica da parte del fegato.

In questo modo diminuirà anche la probabilità che le LDL circolanti siano ossidate in prodotti di degradazione pro-aterosclerotici. La riduzione del rischio cardiovascolare ischemico ottenibile con l’uso delle statine non si limita, però, al solo effetto di riduzione del colesterolo LDL, ma potrebbe comprendere anche altri meccanismi che contemplano una azione antinfiammatoria (è stato dimostrato che in pazienti con SCA sottoposti a PTCA la somministrazione di statine riduce significativamente i livelli dei markers infiammatori), antitrombotica e contrastante la proliferazione delle cellule muscolari lisce, con conseguente miglioramento della funzione endoteliale.

L’idea di questo *effetto pleiotropico* diretto delle statine è derivata dall’osservazione che effetti benefici si ottengono anche per livelli di colesterolo normali. Un’altra importante considerazione che ci porta ad ipotizzare tali meccanismi farmacologici diversi è che le statine esplicano un effetto favorevole sulla prevenzione cardiovascolare in tempi più rapidi rispetto a quanto osservato con altri ipolipemizzanti quali colestiramina o fibrati, confermando, così, proprietà antiaterogene dirette.

È bene sottolineare che le polemiche legate alla comparsa di alterazioni degli enzimi epatici fino alla rhabdmiolisi, secondarie al trattamento con statine, sono da considerarsi prevalentemente dovute all’associazione delle sta-

tine con fibrati, e che un accurato monitoraggio ematico fa sì che il rapporto tra rischio e beneficio sia nettamente a favore di quest'ultimo.

BENEFICI DI UN TRATTAMENTO PRECOCE CON STATINE NEI PAZIENTI CORONAROPATICI: DATI OSSERVAZIONALI

Lo studio **PURSUIT**, retrospettivo e non randomizzato, ha messo a confronto 2.141 pazienti in terapia con una statina vs. 6374 pazienti non in trattamento con statina, dopo un evento coronarico acuto senza soprasslivellamento del tratto ST. È stata quindi valutata la mortalità totale dopo 30 giorni e dopo 6 mesi. Dai dati osservazionali è emersa nei pazienti del gruppo in trattamento con statina una riduzione della mortalità, già evidente a 30 giorni dall'inizio della terapia, che ha raggiunto il 65% dopo i 6 mesi ($p < 0,001$).

I dati congiunti degli studi osservazionali **PURSUIT** e **GUSTO IIb** hanno valutato l'effetto della terapia ipolipemizzante sulla mortalità precoce in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta, arruolando 3.653 pazienti che sono stati trattati con terapia ipolipemizzante vs. 17.156 non trattati con tale terapia. L'effetto complessivo osservato è stato, nei pazienti in trattamento farmacologico, una riduzione assoluta della mortalità del 56% dopo 30 giorni ($p < 0,001$) e del 52% dopo 6 mesi dall'inizio della terapia ipolipemizzante ($p < 0,0001$). Questi risultati dimostrano un beneficio significativo in termini di mortalità a breve termine delle statine somministrate precocemente nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta.

L'efficacia del trattamento precoce con statine in pazienti con SCA è stata indagata da altri studi osservazionali tra cui il **PRISM**. Questo studio, ad esempio, ha valutato l'efficacia che la terapia ipolipemizzante con statine ha sull'incidenza di eventi cardiovascolari in 1616 pazienti con SCA. L'end point primario includeva la morte o IMA non fatale nei successivi 30

■ ■ ■ *Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato un beneficio in termini di mortalità precoce ed a lungo termine in soggetti con sindrome coronarica acuta che hanno intrapreso una terapia con statina subito dopo l'evento acuto.*

giorni di follow up dopo l'evento acuto. Le condizioni cliniche di base non differivano tra i 1.249 pazienti non sottoposti a terapia con statine, i 379 pazienti in trattamento ipolipemizzante ed i restanti 86 che sospesero la terapia con statine dopo la dimissione ospedaliera. I dati osservazionali mostrarono nei pazienti in trattamento

con statine una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari a 30 giorni di follow up ($p = 0,004$). Nei pazienti che avevano sospeso la somministrazione di statina alla dimissione, si evidenziò, invece, rispetto alle altre classi di pazienti, un incremento del rischio cardiovascolare ($p = 0,005$) manifestatosi clinicamente con una maggiore incidenza di eventi anginosi, indipendentemente dai livelli di LDL-C. Dunque, secondo questo studio, il trattamento precoce con statine risulta apportare un beneficio nei pazienti con SCA. La sospensione di tale trattamento alla dimissione annulla tali effetti benefici.

Anche i trials **PRISM-PLUS** e **RESTORE** hanno dimostrato che un efficace trattamento ipolipemizzante con simvastatina è associato ad una riduzione (-18% RR) della mortalità a 180 giorni dall'inizio della terapia farmacologica.

Il **RIKS-HIA trial (Register of Information and Knowledge for Swedish Heart Intensive care Admissions)** ha analizzato gli effetti sulla mortalità a lungo termine derivanti da un trattamento precoce con statina in pazienti con Infarto Miocardico Acuto (IMA). I dati utilizzati dallo studio sono stati estrapolati dallo Swedish Register of Cardiac Intensive Care in cui sono stati schedati tutti i pazienti ricoverati nelle unità intensive di cardiologia dei 58 ospedali svedesi del 1995 al 1998. I dati riguardanti l'incidenza della mortalità ad 1 anno sono stati ottenuti dallo Swedish National Cause of Death Register. I pazienti arruolati allo studio avevano tutti subito un IMA, avevano un'età inferiore agli 80 anni ed erano stati tutti dimessi in buon compenso emodinamico dalla struttura ospedaliera. Di questi, 5.528 pazienti praticavano terapia con statine già alla dimissione, mentre i restanti 14071 erano stati dimessi senza tale terapia. Al follow up ad 1 anno, l'incidenza della

mortalità per qualsiasi causa era del 9,3% (1.307 morti) nel gruppo di pazienti non in trattamento con statina e del 4% (219 morti) nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia con statina. I risultati, quindi, hanno mostrato che il trattamento precoce con statina nei pazienti sopravvissuti a SCA è associato ad una riduzione della mortalità ad 1 anno dall'evento acuto (RR 0,75; 95% CI, 0,63-0,89; $p=,001$).

Lo studio RIKS-HIA ha, inoltre, valutato e confrontato tali effetti sulla mortalità a lungo termine, derivanti dal trattamento precoce con statina in pazienti con IMA, unitamente ad un intervento di rivascolarizzazione. I dati hanno rivelato come si abbia una progressiva riduzione della incidenza della mortalità in relazione al fatto che il paziente non sia stato sottoposto ad alcuna terapia ipolipemizzante, sia stato sottoposto a terapia con statina (prevalentemente simvastatina) (RR, 0,66; 95% CI 0,55-0,79; $p<0,001$), o sia stato sottoposto a rivascolarizzazione entro 14 giorni (RR, 0,64; 95% CI 0,41-0,72; $p<0,001$) dall'evento coronarico acuto o che, a quest'ultima, sia stata associata una terapia con statina (RR, 0,36; 95% CI 0,21-0,64; $p<0,001$). È bene sottolineare, quindi, come la riduzione della mortalità del 64% sia l'effetto combinato della riduzione della mortalità del 34% raggiunta con la terapia precoce con statina ($p<0,001$) e della riduzione della mortalità del 36% ottenuta con un intervento di rivascolarizzazione precoce ($p<,0,001$).

Sebbene i risultati dei *trials* sopra presentati supportino l'ipotesi che un trattamento precoce con statine in pazienti con SCA sia efficace nel ridurre l'incidenza di episodi ischemici ricorrenti e di mortalità cardiovascolare, una recente metanalisi è giunta a conclusioni diverse.

Essa ha considerato 13.024 pazienti arruolati in 12 *trials*. La riduzione del RR di incidenza combinata degli eventi di morte, IMA e stroke inclusi nell'end point nei pazienti in trattamento precoce con statina vs. il gruppo controllo trattato con placebo è risultato 0,93 (95% CI, 0,80-1,09; $p=,39$) ad un mese e 0,93 (95% CI, 0,81-1,07; $p=,30$) a 4 mesi dall'evento acuto.

Da questi dati emerge che, entro il quarto mese dall'evento acuto, non si è verificata al-

■ ■ ■ *Solo pochi pazienti ipercolesterolemici con sindrome coronarica acuta raggiungono livelli "ottimali" di LDL con il solo trattamento dietetico.*

cuna riduzione statisticamente significativa del rischio di morte, IMA fatale o non fatale, stroke, procedure di rivascolarizzazione nei pazienti in trattamento con statine. Quindi, secondo questi risultati, l'inizio precoce della terapia con stati-

ne non ridurrebbe l'incidenza di morte, IMA o stroke almeno fino ai 4 mesi dall'evento SCA. Tuttavia, la mancanza di significatività dei test di questa metanalisi non condurrebbe, ex ante, ad escludere l'efficacia del trattamento precoce ipolipemizzante con statine nei pazienti con SCA anche in virtù dell'effetto pleiotropico di questi farmaci, già evidenziato da numerosi altri *trials*.

EFFICACIA IPOCOLESTEROLEMIZZANTE DEL TRATTAMENTO PRECOCE CON STATINE RISPETTO ALLE NORME DIETETICHE DA SOLE

Nel paziente con SCA, il trattamento farmacologico ipolipemizzante dovrebbe essere intrapreso subito dopo l'evento acuto o solo dopo un eventuale fallimento di una corretta restrizione dietetica e cambiamento dello stile di vita del paziente atto a ridurre il rischio coronarico?

Questo interrogativo è stato il fulcro dello studio *LISTRAMI* (*Lipid Intervention Strategies for Coronary Patients Study*), che ha valutato, appunto, l'efficacia del trattamento con simvastatina intrapreso precocemente dopo un episodio coronarico acuto in pazienti ipercolesterolemici vs. un trattamento con la stessa statina "tardivo" associato a restrizione dietetica in questa stessa classe di pazienti. Sono stati arruolati allo studio 151 pazienti ipercolesterolemici (LDL-C $>3,0$ mmol/L o 115 mg/dL), di età compresa tra i 35 ed i 75 anni. Entro 4 giorni dall'evento di IMA o AI, tutti i pazienti hanno ricevuto consigli dietetici da personale specializzato. Sono stati quindi randomizzati a due trattamenti diversi: un gruppo ($n=73$) ha intrapreso subito una terapia con 40 mg/die di simvastatina; i pazienti dell'altro gruppo ($n=78$) sono

stati sottoposti alla terapia con simvastatina solo tre mesi dopo l'evento acuto, qualora avessero mantenuto un valore di LDL-C >3.0 mmol/L nonostante trattamento dietetico. Ad un follow up a tre mesi, circa il 90% dei pazienti in trattamento precoce con simvastatina aveva raggiunto valori di LDL-C <3,0 mmol/L 115 mg/dL, rispetto a solo il 7% dei pazienti trattati con la sola dieta. Nei pazienti del primo gruppo era stata, infatti, registrata una riduzione del 36% del valore di colesterolo totale, del 50% del valore di LDL-C ed una riduzione del 25% del valore dei trigliceridi (TG). Al sesto mese di follow up, il 92% dei pazienti in trattamento precoce con simvastatina, e l'81% dei pazienti che intrapresero tale trattamento tardivamente avevano ottenuto i valori di LDL-C <3.0 mmol/L (115 mg/dL) raccomandati dalle linee guida europee. Questa differenza di riduzione dei livelli di LDL-C (42%-48%) tra i due gruppi è risultata inesistente al dodicesimo mese di follow up. I risultati dello studio mostrano come, se solo pochi pazienti ipercolesterolemici e con SCA raggiungono gli ottimali livelli di LDL-C con il solo trattamento dietetico, ben 9 pazienti su 10 li ottengono, associando alla dieta una terapia ipolipemizzante con statine intrapresa precocemente.

L'EFFICACIA DELLE STATINE NELLA RIDUZIONE DEGLI EVENTI ISCHEMICI RICORRENTI IN PAZIENTI CON SINDROME CORONARICA ACUTA: STUDI PROSPETTICI

Assodata, dunque, l'efficacia della terapia con statine nel ridurre l'incidenza di mortalità a breve e lungo termine in pazienti con SCA, numerosi studi prospettici hanno indagato il valore di tale trattamento nella riduzione dell'incidenza di eventi coronarici ricorrenti in questa stessa classe di pazienti.

Lo studio *MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction With Aggressive Cholesterol Lowering)*, randomizzato, doppio cieco, si è proposto di valutare se un trattamento precoce ed aggressivo con atorvastatina potesse ridurre gli eventi ischemici ricorrenti in pazienti con Angina Instabile e IM non-Q. A tal fine sono stati arruolati 3.086 pazienti (lo studio aveva inizialmente ar-

ruolato 2100 pazienti), che sono stati tutti sottoposti a restrizione dietetica e successivamente randomizzati al trattamento con atorvastatina 80mg/die vs. placebo. La durata dello studio è stata di sedici settimane. L'end point primario includeva eventi ischemici definiti come IMA non fatale, morte coronarica, rianimazione da arresto cardiaco, re-ospedalizzazione. I risultati hanno mostrato una riduzione dell'incidenza dell'end point del 16% alla sedicesima settimana dello studio nella classe di pazienti in trattamento con atorvastatina rispetto a quella trattata con placebo. Il beneficio si è osservato indipendentemente dai livelli di LDL-C di base o dall'entità dell'abbassamento dell'LDL-C, suggerendo un meccanismo di efficacia diverso, probabilmente basato sulla stabilizzazione della placca coronarica, e dimostrando l'efficacia del trattamento con statine nella riduzione di eventi coronarici ricorrenti nei pazienti con SCA.

**Quale valore di LDL-C sarebbe auspicabile raggiungere e mantenere con la terapia ipolipemizzante per ottenerne dei benefici?
È preferibile adottare un trattamento ipolipemizzante più aggressivo per raggiungere tale scopo?**

Lo studio *PROVE-IT* si proponeva di valutare il grado di riduzione dell'LDL-C e dell'incidenza di eventi cardiovascolari ricorrenti ottenibile con un trattamento con 80 mg/die di atorvastatina vs. 40 mg/die di pravastatina. Hanno partecipato allo studio 4.000 pazienti che avevano subito un IMA o AI da meno di dieci giorni, ed avevano livelli di colesterolo totale <240 mg/dl. La gran parte dei pazienti aveva ricevuto anche aspirina (93%), betabloccanti (85%), clopidogrel o ticlopidina (72%) e Ace-inibitori (69%). Questi pazienti furono randomizzati a due terapie ipolipemizzanti: trattamento con 40 mg/die di pravastatina (1.973 pazienti) vs. un trattamento con 80 mg/die di atorvastatina (2.003 pazienti). Ad un follow up a 15±5 giorni i pazienti delle due classi sono stati ulteriormente randomizzati all'assunzione di Gatifloxacin 400 mg qd x10 d/mo vs. placebo al fine di esaminare il ruolo dell'infezione da *Chlamydia pneumoniae* nella malattia cardiovascolare, verificando il ruolo di questo antibiotico nella riduzione degli eventi cardiovascolari.

L'end point primario era volto a valutare quale dei due trattamenti farmacologici con statina avesse fatto ottenere il migliore risultato in termini di riduzione dei livelli di colesterolo totale (L'end point primario del prove-it non è sui valori lipidici ottenibili con la terapia aggressiva, ma è definito come end point primario combinato composto da mortalità per ogni causa, infarto del miocardio, angina instabile che ha necessitato il ricovero, rivascolizzazioni con PTCA o by-pass almeno 30 giorni dopo la randomizzazione). I risultati hanno evidenziato il raggiungimento di più bassi valori di colesterolo dopo trattamento con 80 mg di atorvastatina ($p < 0,001$): 80 mg di atorvastatina ridussero il colesterolo LDL a 62 (50-79) mg/dl, mentre 40 mg di pravastatina ridussero il colesterolo LDL a 95 (79-113) mg/dl (Fig. 1). Inoltre nei pazienti già in terapia con statine, l'atorvastatina ridusse il colesterolo del 32%, mentre la pravastatina non lo modificò ulteriormente. È stata, quindi, valutata ad un follow up a 30 giorni, ogni 4 mesi, fino a circa 2 anni con un minimo di 18 mesi, l'incidenza di mortalità, IMA ed AI stimata come re-ospedalizzazione, stroke o rivascolarizzazione. Anche in questo caso il trattamento con 80 mg/die di atorvastatina è stato associato, rispetto al trattamento con 40 mg/die di pravastatina, ad una riduzione del 16% in più di morte cardiovascolare, evento coronarico non fatale e rivascolarizzazione ($p = 0,029$), ad una riduzione del 28% in più dell'incidenza di mortalità per qualsiasi causa

($p = 0,07$), del 29% dell'incidenza di AI ($p = 0,02$), del 14% dell'incidenza di rivascolarizzazione ($p = 0,04$). Dunque, secondo i risultati di questo studio, una terapia più aggressiva con atorvastatina alla dose di 80 mg al giorno consente, rispetto alla terapia con pravastatina alla dose di 40 mg/die, una maggiore riduzione dei livelli di LDL-C, fornendo una protezione maggiore dalla mortalità e della morbilità cardiovascolari, in pazienti ricoverati in terapia intensiva per una Sindrome Coronarica Acuta (Fig. 2).

La fase Z dell'*AtoZ trial (Aggrastat to Zocor)* ha comparato l'efficacia del trattamento ipolipemizzante intensivo precoce vs. il trattamento conservativo "tardivo" con simvastatina in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta. Si tratta di uno studio internazionale, randomizzato, doppio cieco, progettato in due fasi successive: la fase A (tirofiban) e la fase Z (simvastatina). Per la fase A sono stati arruolati 3987 pazienti provenienti da 38 paesi, per la fase Z sono stati arruolati, dal 29 dicembre 1999 al 6 gennaio 2003, 4.497 pazienti di 41 paesi diversi, tutti di età compresa tra i 21 e gli 80 anni e con livelli di colesterolo totale < 250 mg/dl. Ciascuno di questi pazienti presentava almeno un fattore di rischio addizionale tra i seguenti: un'età maggiore di 70 anni, diabete mellito, ulteriore episodio di angina o di IMA NSTEMI, almeno 2 vasi implicati nella SCA di cui uno responsabile di alterazioni emodinamiche significative (stenosi vasale $> 75\%$). I pazienti arruolati sono stati quindi randomizzati a due terapie

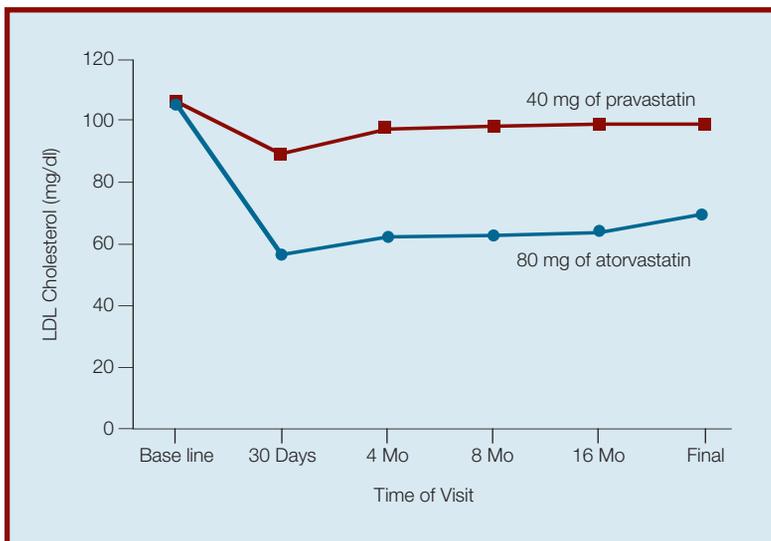


FIGURA 1 Riduzione dei livelli di colesterolo LDL nell'ambito dello studio PROVE-IT (immagine tratta dal lavoro originale).

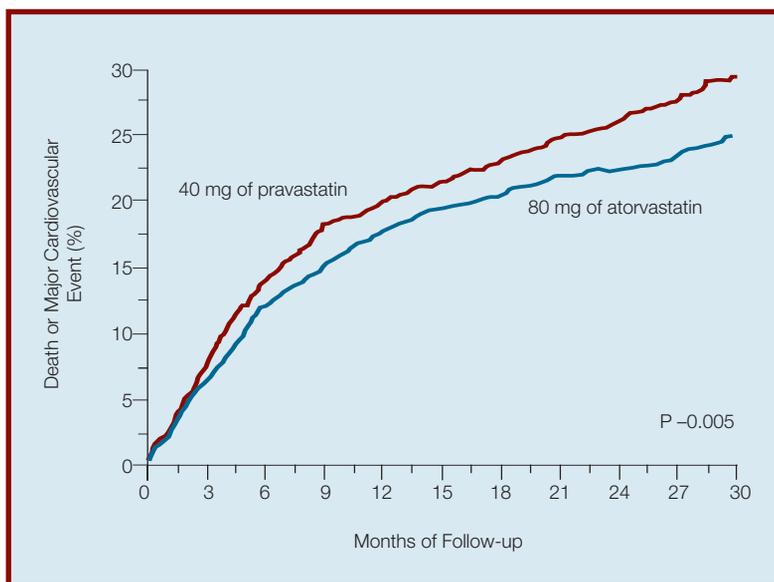


FIGURA 2 Incidenza dell'end-point primario nell'ambito dello studio PROVE-IT (immagine tratta dal lavoro originale).

ipolipemizzanti diverse: 2265 pazienti sono stati trattati con 40 mg/die di simvastatina per 1 mese, seguiti successivamente dalla somministrazione di 80 mg/die di simvastatina; i restanti 2232 pazienti, invece, sono stati trattati con placebo per 4 mesi, seguito poi dalla somministrazione di 20 mg/die di simvastatina. L'end point primario era volto a valutare l'incidenza di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, nuova ospedalizzazione del paziente per SCA, e stroke nei due gruppi. Lo studio si prefissava un follow up che andasse da un mini-

mo di 6 mesi fino a 24 mesi. I risultati hanno mostrato nel gruppo in trattamento con placebo seguito dalla somministrazione di 20 mg/die di simvastatina una riduzione dei valori di LDL-C fino a 122 mg/dl (3,16 mmol/L) durante il primo mese di somministrazione del placebo, che si sono ulteriormente ridotti a 77 mg/dl (1,99 mmol/L) all'ottavo mese con la somministrazione di 20 mg/die di simvastatina. Nei pazienti dell'altro gruppo, sottoposti al solo trattamento con simvastatina, i valori medi di LDL-C hanno raggiunto 68 mg/dl (1,76 mmol/L) du-

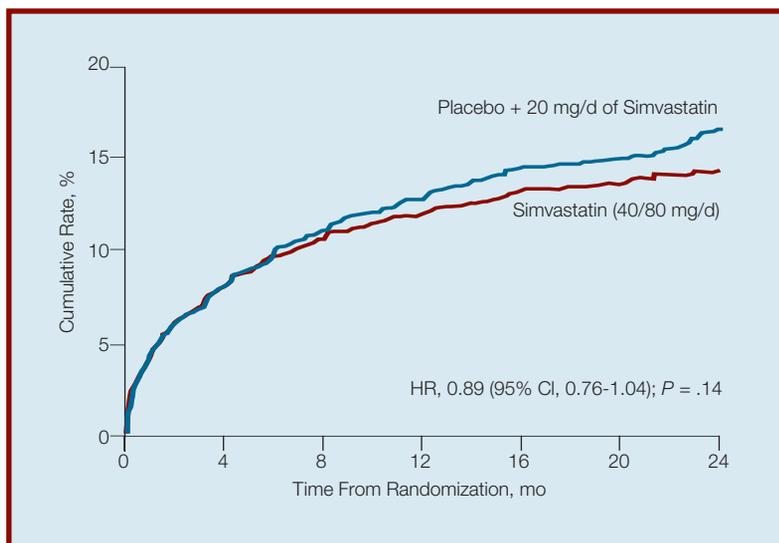


FIGURA 3 Incidenza dell'end-point primario nell'ambito dello studio AtoZ (immagine tratta dal lavoro originale).

rante il primo mese in cui i pazienti sono stati trattati con 40 mg/die di simvastatina, riducendosi ulteriormente fino a valori di 63 mg/dl (1,63 mmol/L) all'ottavo mese con la somministrazione di 80 mg/die di simvastatina. Dunque, si riscontra una differenza di 14 mg/dl tra i valori di LDL-C registrati all'ottavo mese nei due gruppi. Il 16,7% (n = 343) dei pazienti del gruppo placebo -20 mg/die simvastatina sono andati incontro, durante lo studio, ad almeno un evento dell'end point primario vs. il 14,4% (n=309) dei pazienti del gruppo trattato con simvastatina 40 mg- 80mg/die (RR, 0.89; 95% CI 0.76-1.04; p=.14) (Fig. 3). La morte per causa cardiovascolare è sopraggiunta in 109 pazienti del primo gruppo (5,4%) contro 83 pazienti (4,1%) del gruppo in trattamento con simvastatina 40mg-80mg/die (RR, 0.75; 95% CI, 0.57-1.00; p=.05). Non si sono, invece, osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, per quanto riguarda l'incidenza degli altri eventi compresi nell'end point primario nei primi 4 mesi dello studio (RR, 1,01; 95% CI, 0,83-1,25; p=.89), mentre, dai successivi 4 mesi fino alla conclusione dello studio, l'incidenza dei quadri clinici inclusi nell'end point primario si è dimostrata essere significativamente ridotta nel gruppo in trattamento con simvastatina 40mg-80 mg/die (RR, 0,75; 95% CI, 0,60-0,95; p=.02) rispetto all'altro gruppo. L'end point secondario aveva incluso anche la valutazione dell'incidenza di scompenso cardiaco che è stata significativamente ridotta nel gruppo di pazienti trattati con simvastatina (98 vs. 72 pazienti) (RR, 0,72; 95% CI, 0,53-0,98; p=.04). Solo in 9 pazienti (0,4%) sottoposti a terapia con 80 mg/die di simvastatina si è manifestata miopatia (incremento di circa 10 volte dei normali valori di creatin chinasi associati a sintomatologia muscolare) rispetto ad 1 paziente trattato con placebo (p=.02). Nessun caso di miopatia è stato registrato nei pazienti in trattamento con basse dosi di statina. Sebbene non tutti gli end point siano stati raggiunti, lo studio dimostra che nei pazienti con SCA, il trattamento precoce ed aggressivo con simvastatina comporta una riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori.

Comparando i risultati ottenuti da due grandi *trial* quali il *PROVE-IT* e l'*AtoZ* appare evidente, quindi, che l'efficacia del trattamento ipolipemizzante con statina aumenti quanto

più questo sia intrapreso precocemente ed a pieno dosaggio. Il *PROVE-IT*, infatti, ha comparato l'efficacia di due diverse statine (atorvastatina 80 mg/die vs. pravastatina 40 mg/die) registrando tra i due gruppi di pazienti trattati una differenza della riduzione del livello di LDL-C di circa 33 mg/dl ed un calo dell'incidenza dei quadri clinici inclusi nell'end point del 16% in favore del trattamento più aggressivo. Nell'*AtoZ trial*, invece, il diverso grado di riduzione del livello di LDL-C tra i due gruppi in studio è stato ottenuto trattandoli con dosaggi diversi della stessa statina (placebo-20 mg/die simvastatina vs. 40 mg-80 mg/die simvastatina). Sebbene questo sia stato di minore entità (14 mg/dl), e nonostante la riduzione dell'incidenza dell'end point sia stata solo dell'11%, questi risultati sono stati ancora una volta associati al trattamento ipolipemizzante più aggressivo.

Intento di una recente metanalisi è stato quello di comparare la riduzione dell'incidenza degli eventi cardiovascolari raggiunta con un trattamento aggressivo con statine vs. quella ottenuta con una terapia con statine a dosaggio standard. Sono stati presi in considerazione 4 *trials*: il *TNT (Treating to New Targets)* e lo studio *IDEAL (Incremental Decrease in End point through Aggressive Lipid-Lowering)* che hanno arruolato pazienti con cardiopatia ischemica stabile, il *PROVE IT-TIMI-22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction-22)* e l'*AtoZ (Aggrastat to Zocor)* che hanno invece arruolato pazienti con Sindrome Coronarica Acuta. Più di 27.500 pazienti sono stati complessivamente coinvolti nei 4 *trials*. Sebbene studi come il *TNT* (Fig. 4) ed il *PROVE IT-TIMI-22* abbiano dimostrato la maggiore efficacia del trattamento ipolipemizzante ad elevato dosaggio sulla riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari, altri studi quali l'*AtoZ* e l'*IDEAL* (Fig. 5), pur riconoscendo l'efficacia della terapia con statine, non hanno riscontrato, col trattamento terapeutico intensivo, significativi benefici relativamente agli end point primari prefissati. Da qui la necessità di valutare l'affidabilità di queste osservazioni con una metanalisi. È doveroso ricordare che i 27.548 pazienti arruolati complessivamente nei 4 *trials* sono stati randomizzati ad un trattamento con alte dosi di statina vs. un trattamento ipolipemizzante

a dosaggio standard: 40 mg di pravastatina vs. 80 mg di atorvastatina nello studio PROVE IT-TIMI-22; 10 mg vs. 80 mg di atorvastatina nel TNT *trial*; somministrazione di placebo seguito da 20 mg di simvastatina vs. 40-80 mg di simvastatina nell'AtoZ *trial*; 20-40 mg di simvastatina vs. 80 mg di atorvastatina nello studio IDEAL. Gli end point comparati tra i diversi *trial* sono stati i seguenti:

- 1) l'incidenza combinata di morte coronarica o IMA non fatale;
- 2) l'incidenza combinata di morte coronarica o qualsiasi altro evento cardiovascolare quale IMA, stroke, re-ospedalizzazione per AI o rivascolarizzazione;
- 3) incidenza di stroke;
- 4) incidenza di mortalità per causa cardiovascolare, non-cardiovascolare o per qualsiasi altra causa.

Dal momento che i 4 *trials* usano definizioni diverse per identificare i propri end point, esi-

stano sottili differenze relativamente alla "morte coronarica" ed a "qualsiasi evento cardiovascolare avverso": l'IDEAL ed il TNT, ad esempio, includono entrambi la rianimazione da arresto cardiaco tra gli eventi cardiovascolari maggiori. Anche l'angina instabile (AI) viene definita nei 4 *trials* secondo diversi criteri: AI che richiede ospedalizzazione nel PROVE IT-TIMI-22 e nello studio IDEAL, re-ospedalizzazione per SCA nell'A to Z *trial*, ed angina documentata nel TNT. L'analisi comparata dei dati mostra come la concentrazione di LDL-C ottenuta con il trattamento terapeutico a dose standard varia da 97 mg/dl (2,49 mmol/L) nel PROVE IT-TIMI-22 *trial* a 104 mg/dl (2,67 mmol/L) nello studio IDEAL. La differenza del livello di LDL-C che emerge tra i due trattamenti intensivo-standard dei due studi varia da un minimo di 23 mg/dl (0,59 mmol/L) nell'IDEAL *trial* al più alto valore di 32 mg/dl (0,82 mmol/L) negli studi PROVE IT-TIMI-22 e AtoZ. Questa differen-

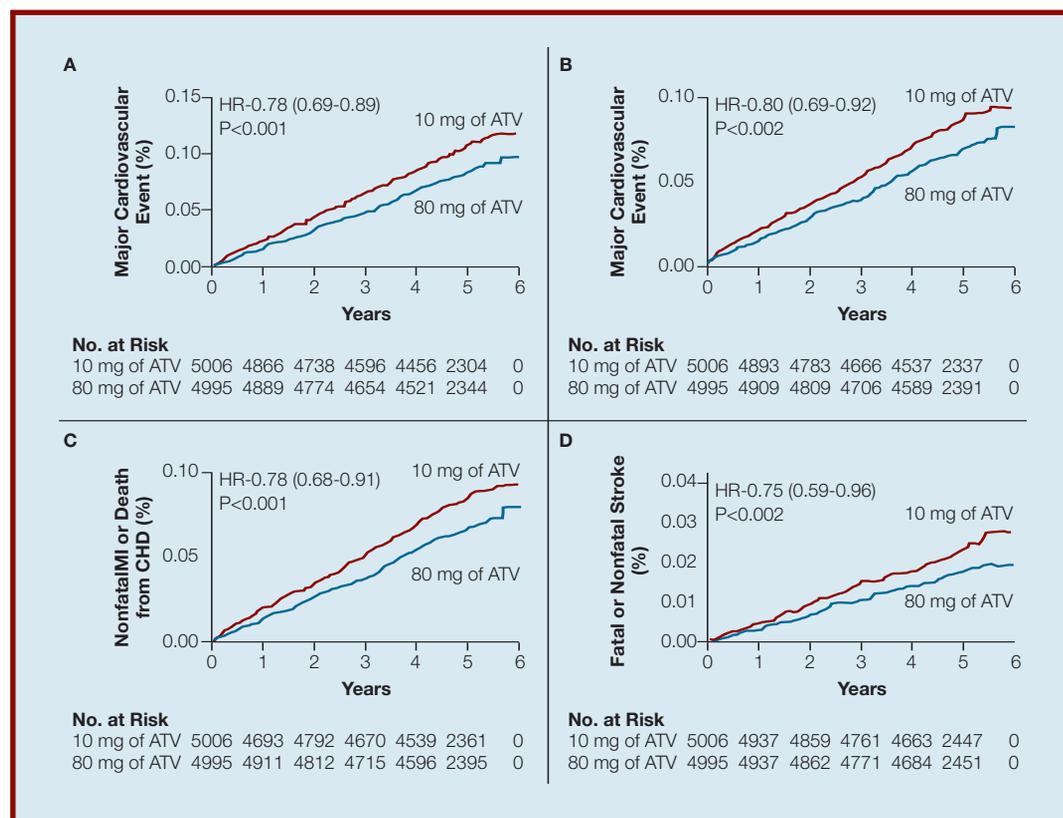


FIGURA 4 Incidenza cumulativa di un primo evento cardiovascolare maggiore (A), primo evento coronarico maggiore (B), IMA non fatale (C) o morte cardiovascolare (D) nell'ambito dello studio TNT (*immagine tratta dal lavoro originale*).

■ ■ ■ *Una recente metanalisi ha evidenziato che un trattamento con statina precoce ed aggressivo, che permetta cioè di raggiungere livelli di LDL prossimi a 70mg/dL, apporta vantaggi sia in termini di nuovi eventi che di mortalità cardiovascolare.*

za è in parte legata alla diversa percentuale di pazienti già in terapia con statina prima dell'arruolamento allo studio. Analizzando i dati, emerge, infatti, che circa? dei pazienti erano in terapia con statina già prima dell'arruolamento allo studio e che, tra questi, coloro che erano in trattamento ipolipemizzante con dosi standard ottenevano una riduzione di circa il 22% dei livelli di LDL-C (101 mg/dl), i pazienti sottoposti a trattamento ad alte dosi ottenevano una riduzione del 42% circa, raggiungendo valori di LDL-C medi di 75 mg/dl.

Dunque la differenza reale di LDL-C ottenuta con i due trattamenti ipolipemizzanti è del 25,7% (101 vs. 75 mg/dl). Il rischio di morte coronarica o di insorgenza di altri eventi cardio-

vascolari avversi quali IMA, ospedalizzazione per AI, o rivascolarizzazione, è apparso significativamente ridotto nei pazienti sottoposti al trattamento ipolipemizzante intensivo in tre dei quattro trials, mentre è risultato non statisticamente significativo nello studio AtoZ. I dati, complessivamente analizzati, mostrano una significativa riduzione del 16% dell'incidenza di morte coronarica o di altri eventi cardiovascolari avversi (32% vs. 28,8%, RR, 0,84; 95% CI 0,80; p<,0000001) a favore del trattamento più aggressivo.

L'incidenza di mortalità per causa cardiovascolare risulta ridotta nei pazienti sottoposti a terapia con elevate dosi di statina in tre trials, non raggiungendo, invece, la significatività sta-

ta-

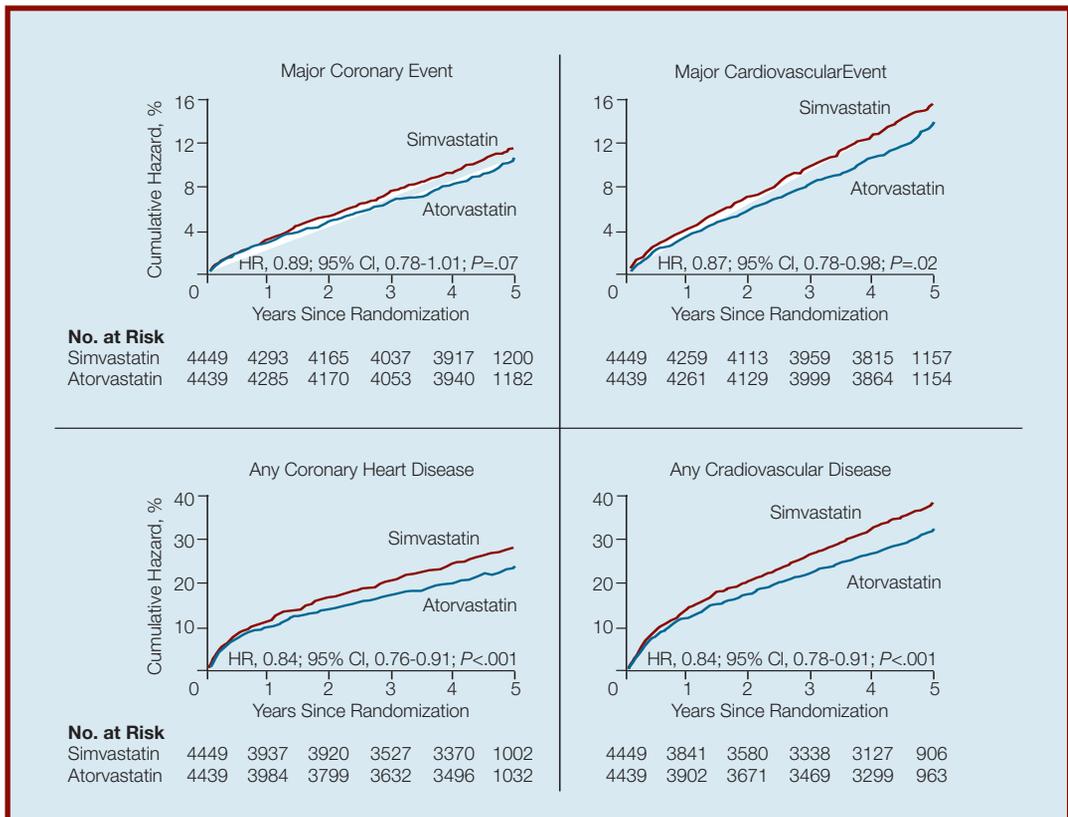


FIGURA 5 Incidenza cumulativa di evento coronarico maggiore, evento cardiovascolare maggiore, qualsiasi evento coronarico e qualsiasi evento cardiovascolare nell'ambito dello studio IDEAL (immagine tratta dal lavoro originale).

tistica nello studio IDEAL. Tale riduzione si attesta intorno al 12% (RR, 0,88; 95% CI 0,78-1,00; $p=0,054$). Relativamente alla riduzione dell'incidenza di morte per cause non cardiovascolari ed altre cause, i dati non rivelano complessivamente una significativa differenza tra i due gruppi in studio (2,4% nel gruppo in terapia a dosaggio standard vs. 2,5% nel gruppo in terapia al alte dosi; (RR, 1,03; 95% CI 0,88-1,20; $p=,73$). I dati dei 4 studi rivelano, inoltre, una riduzione dell'incidenza di stroke del 18% a favore del trattamento intensivo (2,8% vs. 2,3%; RR, 0,82; 95% CI 0,71-0,96; $p=,012$).

Ma qual è il momento più idoneo per misurare i livelli di colesterolo, prima di intraprendere una terapia con statine, in pazienti con Sindrome Coronarica Acuta?

Lo studio *LATIN* ha valutato l'andamento dei livelli di LDL-C di 595 pazienti ricoverati per IMA e di 266 ricoverati con AI, che registravano al ricovero valori di LDL-C >130 mg/dl, effettuando misurazioni all'ingresso, il mattino successivo, alla dimissione e dopo tre mesi da questa. Per entrambe le classi di pazienti si è evidenziata una riduzione dei valori di LDL-C già il mattino successivo il ricovero, con ulteriori decrementi al momento della dimissione ed incrementi dopo tre mesi da questa (dal 33,8% dei pazienti con IMA che avevano valori di LDL-C >130 mg/dl alla dimissione si è passati al 48,7% dopo tre mesi da questa; $p=0,0001$). Nella classe dei pazienti ricoverati con IMA si è, infatti, registrata una riduzione di tali valori passando dal 55,8% dei pazienti con LDL-C >130 mg/dl all'ingresso al 38,1% il giorno successivo ed al 33,8% al momento della dimissione; $p=0,0001$). Lo stesso andamento si è registrato nel gruppo di pazienti ricoverati con AI in cui si è passati da una percentuale del 48,7% di pazienti con valori di LDL-C >130 mg/dl al momento del ricovero, ad una del 37,7% al giorno successivo ed al 35,1% alla dimissione. Da ciò si deduce che eseguire il dosaggio dell'LDL-C alla dimissione invece che all'ingresso, determina la non identificazione di circa 22 pazienti con IMA e 13 pazienti con angina instabile ogni 100.

Lo studio *CHAMP* (*Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program*)

ha verificato che l'uso di statine è più eleva-

to dal 6 all' 86% quando tale trattamento è iniziato in ospedale, prima della dimissione del paziente. Tale studio ha, inoltre, dimostrato che i pazienti che avevano iniziato tale terapia in ospedale, hanno poi raggiunto un adeguato livello di LDL nel 58% dei casi contro solo il 6% dei pazienti che avevano iniziato tale trattamento dopo la dimissione. Da ciò si evince che l'inizio della terapia ipolipemizzante prima della dimissione realizza una ottimizzazione dei livelli lipidici da subito e comporta una più costante ed adeguata utilizzazione da parte dei pazienti. Infatti, secondo il *CHAMP*, oltre il 90% dei pazienti coronaropatici dimessi con una statina in terapia continuano ad assumere il farmaco anche dopo 1 anno.

RAZIONALE DELLA ASSOCIAZIONE TERAPEUTICA EZETIMIBE-STATINA

Sono molti i *trials* randomizzati che hanno mostrato l'efficacia delle statine nella riduzione dei livelli di LDL-C, tanto che queste molecole costituiscono oggi il gold standard nel trattamento delle dislipidemie. In realtà, però, le statine agiscono esclusivamente sulla componente endogena del metabolismo lipoproteico. Ecco l'importanza di *trials* che studiano gli effetti di una eventuale terapia combinata delle statine con una nuova molecola, l'ezetimibe, in grado di interferire sulla componente esogena dell'omeostasi lipoproteica.

L'ezetimibe è un inibitore dell'assorbimento intestinale del colesterolo ed, in associazione al trattamento con statine, favorirebbe un'ulteriore riduzione di circa il 16-18% del valore del LDL-C, una riduzione dei livelli di trigliceridi ed un incremento del valore di HDL-CI. Diversi *trials* hanno comparato l'efficacia nella riduzione dei livelli di LDL-C di un trattamento combinato ezetimibe-simvastatina vs. un trattamento in monoterapia con ezetimibe o simvastatina.

In particolare uno studio randomizzato, multicentrico, doppio cieco, controllato con il placebo, ha arruolato 1.528 pazienti (792 uomini, 736 donne), con valori di LDL-C compresi tra 145-250 mg/dl e livelli di trigliceridi <350 mg/dl, che, dopo un periodo di 6-8 settimane washout, sono stati randomizzati per 12 settimane ad uno di questi trattamenti: ezetimibe 10 mg; mo-

noterapia con simvastatina (10, 20, 40, o 80 mg); ezetimibe 10 mg/simvastatina (10, 20 40 o 80 mg) o placebo. L'end point primario era volto alla valutazione dell'efficacia dei diversi trattamenti terapeutici sulla riduzione dei livelli di LDL-C; l'end point secondario includeva la valutazione delle variazioni del profilo lipidico e dei valori di proteina C-reattiva (PCR). Il trattamento combinato EZE/SIMVA ha permesso di ottenere più bassi livelli di LDL-C rispetto alla monoterapia con EZE o SIMVA: rispettivamente il 78,6% vs. 45,9% dei pazienti ha raggiunto valori di LDL-C <100 mg/dl ($p < 0,001$). In relazione alla dose di statina somministrata, il trattamento EZE/SIMVA è stato associato ad una riduzione del valore di LDL-C dal 44,8% al 60,2%, dei TG dal 22,5% al 30,7%, e ad un incremento dell'HDL-C dal 5,5% al 9,8%. È stata, quindi, valutata la variazione dei valori di PCR-hs in relazione ai diversi trattamenti. EZE-SIMVA è stato significativamente associato ad una riduzione dei livelli di particelle lipoproteiche remnants e di PCR-hs rispetto al trattamento in monoterapia con simvastatina ($p < 0,001$) ed una maggiore riduzione di tali valori è stata osservata proporzionalmente ad ogni aumento della dose di simvastatina somministrata. Ciò probabilmente è stato ottenuto grazie ad una maggiore azione anti-infiammatoria derivante dall'associazione farmacologica piuttosto che dalla monoterapia con statina. Inoltre il trattamento EZE/SIMVA è stato ben tollerato dai pazienti: non si sono registrate, infatti, significative differenze tra tale trattamento e la monoterapia con statina riguardo l'incremento dei livelli di transaminasi >3 volte il valore normale (1,5% EZE/SIMVA e 1,1% SIMVA; $p = NS$) o del livello di creatin chinasi (0,0% EZE/SIMVA e 0,2% SIMVA; $p = NS$).

Un altro studio, il VYVA, ha analizzato l'ipotesi che l'associazione EZE/SIMVA, agendo sia sull'assorbimento intestinale del colesterolo che sulla sua produzione endogena, comportasse una maggiore riduzione dei livelli di LDL-C rispetto al trattamento con atorvastatina. Il VYVA è uno studio multicentrico, doppio cieco che ha randomizzato 1902 pazienti ipercolesterolemici al trattamento con atorvastatina (10, 20, 40, o 80) vs. trattamento con l'associazione EZE/SIMVA (10/10, 10/20, 10/40, o 10/80).

I risultati mostrano come, proporzionalmente all'incremento della dose di statina sommi-

nistrata, l'associazione EZE/SIMVA ha fatto ottenere una maggiore riduzione del valore di LDL-C (47%-59%) rispetto al trattamento con atorvastatina (36%-53%).

Un numero più elevato di pazienti con malattia coronarica o ad alto rischio cardiovascolare in terapia con EZE/SIMVA ha raggiunto valori ottimali di LDL-C <100 mg/dl e <70 mg/dl rispetto che in monoterapia. Ezetimibe/simvastatin 10/40 mg/die e 10/80 mg/die, inoltre, hanno maggiormente incrementato il livello di HDL-C rispetto alla terapia con atorvastatin 40-80 mg/die. I due trattamenti non hanno fatto ottenere significative differenze relativamente alla riduzione dei valori di trigliceridi e proteina C-reattiva (PCR).

Il trattamento con atorvastatina ha comportato un più significativo rialzo delle transaminasi epatiche rispetto al trattamento EZE/SIMVA, mentre non si sono evidenziate sostanziali differenze nelle diverse classi di pazienti in relazione all'insorgenza di altri eventi avversi indotti dalla terapia, quali miopatia e patologie a carico del fegato. In conclusione, lo studio dimostra come l'associazione EZE/SIMVA sia più efficace e tollerata rispetto alla monoterapia con atorvastatina nel ridurre i livelli di LDL-C e nell'incrementare quelli di HDL-C in pazienti ipercolesterolemici.

CONCLUSIONI

Nel complesso gli studi sopra esposti, e altri ancora, dimostrano che il trattamento con statine è efficace nel ridurre il rischio di complicanze dell'aterosclerosi, sia come prevenzione primaria, che come prevenzione secondaria, in soggetti di ambo i sessi, in presenza o meno di altri fattori di rischio cardiovascolare. Il beneficio sembra maggiore nei soggetti con più elevati livelli di colesterolo e nella prevenzione secondaria.

Dunque, sulla base delle evidenze attuali, nei pazienti con Sindrome Coronarica Acuta è ragionevole iniziare precocemente la terapia con statine, anche a pieno dosaggio, non essendo, inoltre, state dimostrate significative controindicazioni.

Il momento ottimale per iniziare tale terapia è entro le 96 ore successive al ricovero.

La scelta della statina e del relativo dosag-

gio può essere effettuata sulla base dei *trials* attualmente disponibili e delle linee guida (aggiornamento 2004 ATP III), fino a quando nuovi dati derivanti da studi clinici prospettici (IMPROVE-IT) ongoing non suggeriranno di dover modificare questo approccio.

Le statine, quindi, dovrebbero essere incluse nel programma di trattamento ottimale per i pazienti con SCA.

LETTURE CONSIGLIATE

- Alexander RW et al., Ross R et al., Hurst's The Heart. 9th ed., New York, McGraw-Hill, 1998.
- Aronow et al. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 411A.
- Ballantyne CM, Abate N, Yuan Z, King TR, Palmisano J. Dose-comparison study of the combination of Ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. Am Heart J. 2006; 151:e1.
- Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, de Lemos JA, Blazing MA, van Es GA, Kayikcioglu M, Arntz HR, den Hartog FR, Veeger NJ, Colivicchi F, Dupuis J, Okazaki S, Wright RS, Bucher HC, Nordmann AJ. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA. 2006; 295: 2046-2056.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004; 350: 1495-1504.
- Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol. 2006; 48: 438-445.
- Corrado E, Novo S. Role of inflammation and infection in vascular disease. Acta Chir Belg. 2005; 105: 567-79.
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Billheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E; A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. JAMA 2004; 292: 1307-1316.
- Fonarow GC, Gawlinski A. Rationale and design of the Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program at the University of California Los Angeles. Am J Cardiol. 2000; 85: 10A-17A.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebrough JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med. 1992; 326: 242-50.
- Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC Jr, Stone NJ; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227-239.
- Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohme M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2002; 105: 1446-1452.
- Pedersen TR, Jahnsen KE, Vatn S, Semb AG, Kontny F, Zalmay A, Nerdrum T. Benefits of early lipid-lowering intervention in high-risk patients: the lipid intervention strategies for coronary patients study. Clin Ther. 2000; 22: 949-960.
- Sager PT, Melani L, Lipka L, Strony J, Yang B, Suresh R, Veltri E. Ezetimibe Study Group. Effect of coadministration of Ezetimibe and simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein. Am J Cardiol. 2003; 92: 1414-1418.
- Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, Ganz P, Waters D, Kane JP, Texter M, Pressler ML, Black D, Chaitman BR, Olsson AG. Rationale and design of the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACLE) study that evaluates atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1998; 81: 578-581.
- Wallentin L. Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. JAMA. 2001; 285:430-6