

Aterosclerosi ed eventi vascolari

Razionale del trattamento con statine in riferimento ai concetti patogenetici emergenti

In relazione ai concetti etiopatogenetici che attualmente vengono considerati responsabili sia della malattia aterosclerotica che delle sue manifestazioni acute, le statine costituiscono una formidabile opportunità terapeutica. Negli anni '90 studi clinici, rilevanti per disegno e dimensioni, hanno evidenziato infatti il ruolo svolto da queste sostanze, sia nel rallentare la progressione delle lesioni aterosclerotiche che nella riduzione degli eventi vascolari acuti. Vengono illustrate le più recenti acquisizioni sulle attività di tali sostanze, le loro proprietà *ancillari* e le peculiarità della fluvastatina a rilascio protratto (RP). *Trends Med* 2002; 2(4):203-212.

© 2002 Pharma Project Group srl

Key-words:
atherosclerosis
acute vascular events
statins
fluvastatin

La malattia aterosclerotica rappresenta la "naturale" conclusione delle progressive modificazioni cui va incontro la parete arteriosa nel corso degli anni¹. Essa costituisce l'alterazione degenerativa più comune del sistema arterioso, in grado di compromettere il flusso e perciò l'entità della nutrizione dei vari parenchimi, sia perché la placca protrudendo nel lume vasale ne riduce il calibro, inducendo una condizione di ischemia cronica, sia perché se si frantuma induce la formazione di un trombo occludente, capace di provocare una necrosi nei tessuti a valle per occlusione totale del vaso. Questa degenerazione, pur colpendo le arterie dei distretti più svariati, interessa precocemente ed in maniera più intensa vasi situati in zone ben definite dell'albero vascolare. I motivi di tale preferenza non sono ancora completamente noti, anche se per la maggioranza dei ricercatori,

le modificazioni della pressione arteriosa (*shear stress*) e le brusche variazioni di calibro del lume vasale sono tra le principali responsabili del fenomeno. Fra i diversi territori, quelli coinvolti più frequentemente ed in modo più intenso ed evidente sono: il distretto coronarico, il circolo arterioso extracerebrale, specialmente quello carotideo, nonché quello delle arterie degli arti inferiori²⁻⁵.

Le manifestazioni cliniche della malattia aterosclerotica che si verificano più frequentemente sono infatti:

- 1) cardiopatia ischemica
- 2) patologie cerebrovascolari
- 3) vasculopatie periferiche.

Tra queste tre espressioni della malattia aterosclerotica, quella coronarica (figura 1) è di riscontro estremamente frequente e contribuisce per circa il 30-50% alla totalità delle affezioni cardiovascolari. Essa si può manifestare con un infarto acuto,

✉ **Federico Cacciapuoli**
 Cattedra di Medicina Interna
 Facoltà di Medicina e Chirurgia
 Seconda Università di Napoli
 Piazza L. Miraglia, 2
 80138 Napoli
 Tel. 081/5665022

Figura 1. Esame coronarografico in un paziente con stenosi significativa del tronco comune.

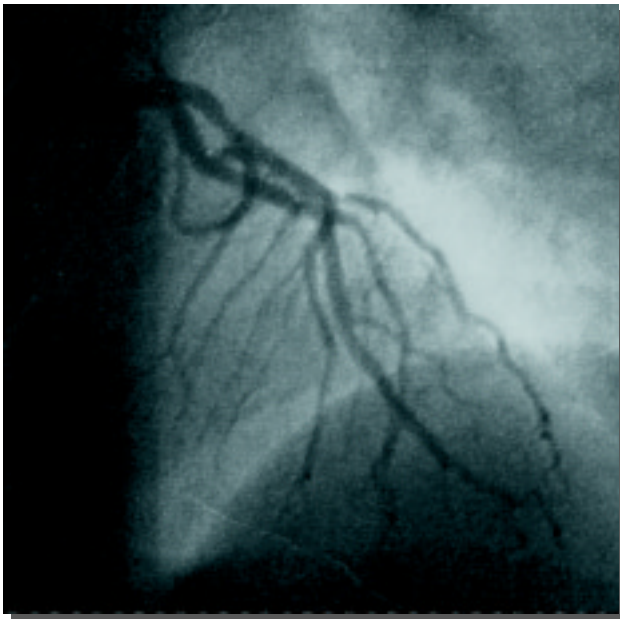
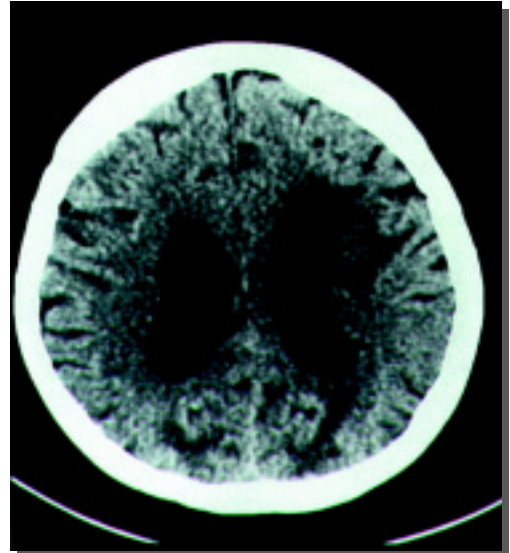


Figura 2. TAC cerebrale. Presenza di un'ampia area iperdensa in regione temporo-parietale destra, espressione di progressivo evento ischemico acuto.



un'angina pectoris oppure con la morte cardiaca improvvisa. Gli analoghi morfo-funzionali degli eventi acuti della malattia aterosclerotica a livello cerebrovascolare sono: l'Attacco Ischemico Transitorio (TIA), il RIND (Residual Ischemic Neurological Disease) e l'ictus ischemico (figura 2). Questi accidenti cerebrovascolari sono, per la maggior parte, dovuti a localizzazioni trombo-emboli-

che di frammenti emboligeni provenienti da placche situate in sede carotidea (figura 3). Solo in rari casi sono da ricondurre ad una patologia atero-trombotica di vasi endocranici.

La manifestazione clinica più frequente in sede periferica è l'occlusione vascolare acuta delle arterie degli arti inferiori (figura 4) che, nella sua fase finale mostra di solito la sintomatolo-

gia tipica della "claudicatio intermittens", con riduzione progressiva della distanza percorribile senza dolore.

La cardiopatia ischemica rappresenta la patologia su cui si sono concentrati i maggiori sforzi della ricerca negli ultimi 50 anni. Come risultato di tali ricerche, dei piani di prevenzione e delle nuove strategie terapeutiche, si è verificata una progressiva riduzione della mortalità cardio-

Figura 3. Eco-color carotidea, che mostra una placca circolare che riduce significativamente l'entità del flusso (A); eco-color eseguita in corrispondenza della biforcazione carotidea destra, che evidenzia una placca soft che si estende per buona parte dell'origine della Carotide Interna (B).

Legenda: CC=carotide comune; BIF DX=biforcazione carotidea; CI=carotide interna; CE=carotide esterna; P=placca.

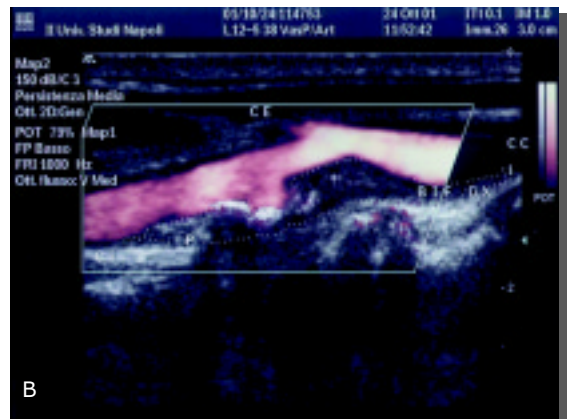
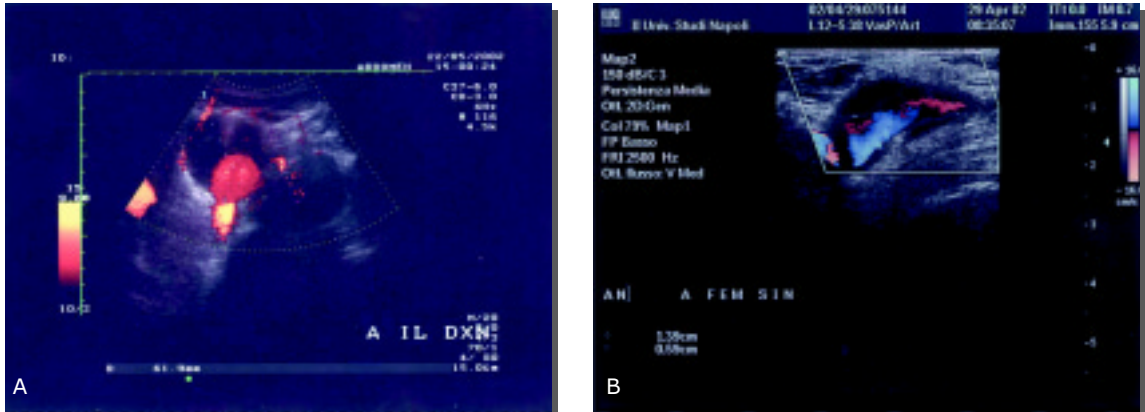


Figura 4. Eco-color del distretto iliaco con una placca ipoecogena che riduce considerevolmente il lume vasale (A). Eco-color dell'Arteria Femorale sinistra, che appare parzialmente obliterata da una placca (B).



vascolare (-3%). Nonostante ciò, la malattia coronarica permane a tutt'oggi la principale causa di morte sia negli Stati Uniti che in Europa^{6,7}.

Un discorso a parte meritano invece le affezioni cerebrovascolari, per le cui forme acute l'impiego di terapie preventive ed una migliorata profilassi hanno sicuramente favorito una regressione. Al contrario, le espressioni croniche della sindrome tendono ad evidenziarsi oggi con sempre maggiore frequenza, specialmente in conseguenza delle migliorate terapie e del progressivo invecchiamento della popolazione.

Anche per le vasculopatie periferiche, le misure profilattiche

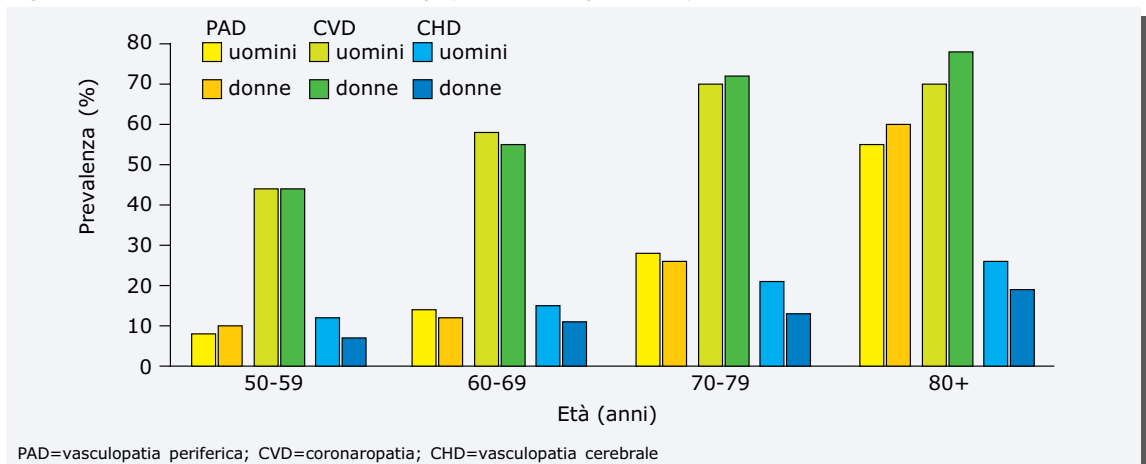
adottate, la maggior validità di alcuni strumenti diagnostici e l'efficacia dei nuovi presidi terapeutici, hanno fatto sì che le forme acute si manifestino oggi con minore frequenza che in passato, mentre le espressioni croniche dell'affezione tendono ad evidenziarsi sempre più frequentemente⁸.

Epidemiologia

La malattia aterosclerotica ha un'incidenza che è direttamente proporzionale all'avanzare degli anni e si manifesta in maniera nettamente più frequente nel sesso maschile⁹. Il Framingham Heart Study ha dimostrato che la sua localizzazione coronarica

passa da meno dell'1% nelle donne di 30-34 anni, al 24% negli uomini di 70-74 anni. Si stima inoltre che più di 5,5 milioni di pazienti anziani siano affetti da cardiopatia ischemica e che oltre il 60% dei pazienti ricoverati per malattia coronarica abbia un'età superiore ai 65 anni¹⁰. Anche l'incidenza delle manifestazioni acute ischemiche cerebrali e dell'insufficienza arteriosa degli arti inferiori aumentano con l'avanzare dell'età. Il Rotterdam Study¹¹ ha infatti evidenziato che sia la vasculopatia periferica (PAD) sia gli episodi di ischemia cerebrale (CHD) aumentano progressivamente con gli anni in entrambi i sessi (figura 5).

Figura 5. Risultati del Rotterdam Study. (Dati da Meijer et al¹²).



Etiopatogenesi

La malattia aterosclerotica rappresenta il risultato clinico (fenotipo) delle informazioni contenute nel codice genetico (genotipo), combinate con le alterazioni indotte da vari fattori di rischio modificabili:

- diabete mellito
- iper-dislipidemie
- fumo di sigaretta
- ipertensione arteriosa
- sedentarietà
- obesità.

Alcune evidenze fanno oggi propendere per una componente “infiammatoria” all’origine della malattia^{13,14}. Per effetto di questa, sia i fattori genetici che quelli modificabili, finirebbero per indurre, tanto le stigmate morfologiche della forma cronica che le sue manifestazioni acute^{14,15}. Tuttavia, nell’attualizzazione di queste ultime, interverrebbe anche una “disfunzione” dell’endotelio, per la prevalenza dei fattori sottoendoteliali su quelli endoteliali.

Il processo inizia molto precocemente con la comparsa delle cosiddette *strie lipidiche* e termina con la formazione di una *placca* più o meno organizzata, che può andare incontro a rottura con successiva formazione di un *trombo riparatore*. Quest’ultimo finisce per occludere pressoché completamente il lume vasale già ridotto per effetto della protrusione della *placca*, determinando l’evento necrotico acuto.

A suffragare il sospetto di un intervento di fattori “infiammatori” nella patogenesi dell’affezione, vi sono numerosi studi che evidenziano una correlazione significativa fra titoli anticorpali di ben definiti agenti microbici e malattia aterosclerotica (acuta e/o cronica). Altre evidenze deporrebbero per la pre-

senza di determinati agenti infettivi, come la *Chlamydia*, l’*Helicobacter* o il Cytomegalovirus nel contesto delle placche^{16,17}. Anche specifici marcatori dell’infiammazione, quali il fibrinogeno o la Proteina-C Reattiva (PCR) e l’amiloide sierica sono stati riscontrati nella *placca*, sia integra che dopo trombosi¹⁸. Tuttavia, ancora non è chiaro se la presenza di questi marcatori del processo infiammatorio nel contesto della neoformazione sia da considerarsi una causa o concausa dell’affezione e delle sue complicanze acute o non piuttosto un epi-fenomeno.

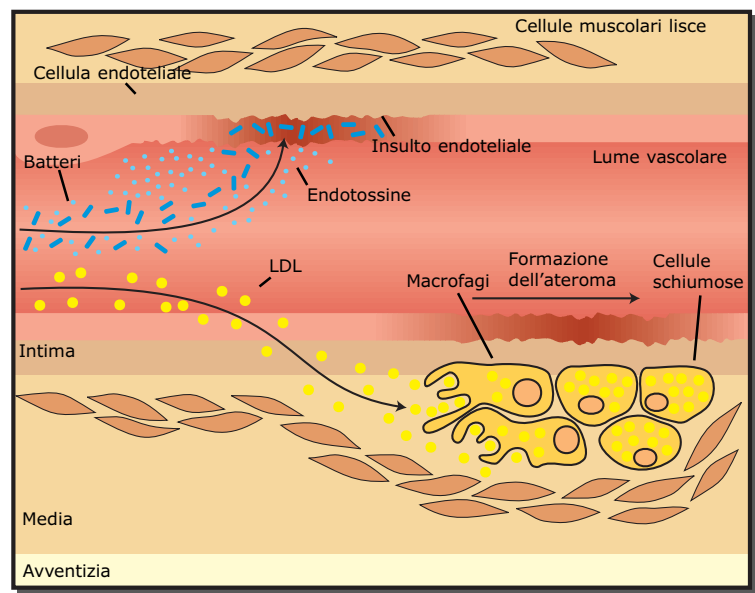
Gli agenti infettivo-infiammatori, una volta penetrati nell’intima arteriosa, eserciterebbero un’azione chemiotattica nei confronti dei monociti circolanti, richiamandoli all’interno della stessa. Essi agirebbero anche stimolando risposte autoimmuni da parte di proteine “*self*” della parete vasale. Gli aggregati così formati, insieme all’accumulo di detriti di colesterolo-LDL (LDL-C), di piastrine, di globuli rossi degenerati, di resi-

Il ruolo dell’infiammazione sembra determinante nell’avvio e nel mantenimento del processo aterosclerotico e, in questo contesto, l’interferenza dei trattamenti ipolipemizzanti con i fattori pro-infiammatori deve essere ancora valutata nella sua interezza.

dui trombigeni e di materiale leucocitario, darebbero origine ad una cascata di eventi: dall’*insudiciamento intinale* alla *stria lipidica* fino alla formazione ed alla successiva organizzazione della *placca* (figura 6).

Pare accertato che questi stessi elementi dell’infiammazione contribuirebbero anche all’instabilità ed alla successiva rottura della *placca*. Infatti, alcune infezioni sistemiche, come quelle legate ai patogeni prima citati, favorirebbero la sua frantumazione e la costituzione del trombo, attraverso il rilascio di endotossine batteriche che facilitano l’adesività piastrinica, incre-

Figura 6. Meccanismo di formazione della *placca*: ipotesi patogenetica circa il ruolo potenziale svolto dai microrganismi.



mentano i livelli di trombossano circolante ed inibiscono l'Attivatore Tissutale del Plasminogeno (TPA). Bisogna altresì sottolineare il ruolo pro-infiammatorio svolto da alcune citochine, in modo particolare dall'Interleuchina-2 (IL-2) e dal Fattore-alfa della Necrosi Tumorale (TNF- α). Nella formazione del trombo riparatore, sembra che intervengano anche elevate concentrazioni di fibrinogeno. Allo stesso modo, ridotte concentrazioni plasmatiche di TPA, aumentate concentrazioni plasmatiche dell'Inibitore di questo Attivatore (PAI-I), nonché alterate concentrazioni sieriche di alcuni fattori della coagulazione favorirebbero la formazione del trombo¹⁹.

Appare evidente quindi che la patogenesi della malattia aterosclerotica e delle sue manifestazioni acute, possa riconoscere un'origine diversa da quella finora prospettata ed in essa va tenuto in giusta considerazione il ruolo svolto dall'*infiammazione e da determinati processi infettivi*. In questo contesto, l'eventuale interazione tra trattamenti ipolipemizzanti e fattori pro-infiammatori, è stata valutata solo parzialmente.

Nell'ambito delle strutture favorevoli le manifestazioni acute della malattia aterosclerotica dobbiamo anche menzionare l'endotelio che, da tempo, non è più considerato alla guisa di una semplice barriera posta a separazione tra il lume vasale e l'ambiente esterno, ma un vero e proprio organo autocrino-paracrino che interviene attivamente nell'orientare ed indirizzare determinate funzioni dell'organismo²⁰. In particolare, mediante le sostanze increte dai suoi foglietti interni, l'endotelio esercita un'azione di controllo sulla trombosi e sulla trombolisi, in-

terviene nella regolazione del tono vasale, agisce sul "remodeling" vascolare ed è coinvolto nel regolare ed orientare la risposta infiammatoria a determinati agenti patogeni. Tutto ciò si realizza attraverso una prevalenza dei fattori sotto-endoteliali su quelli endoteliali, che determinano una tendenza alla trombosi, alla vasocostrizione e all'ipertrofia ed in genere, ad un rimodellamento cardiovascolare sfavorevole²¹.

Statine ed aterosclerosi

Alla luce di queste recenti acquisizioni sulla etiopatogenesi dell'aterosclerosi e delle sue manifestazioni acute, accanto ad altri presidi terapeutici abitualmente impiegati, quali i farmaci "emodinamici", gli ACE-inibitori, l'ASA, la ticlopidina, il clopidogrel o gli inibitori della GP IIb/IIIa oppure l'eparina, che intervengono con modalità diverse, rivestono importanza preminente le statine. Queste si sono rivelate estremamente utili sia nel prevenire/ritardare la formazione della placca che nell'evitarne la rottura, con la conseguente formazione di trombi^{22,23}. A proposito di quest'ulti-

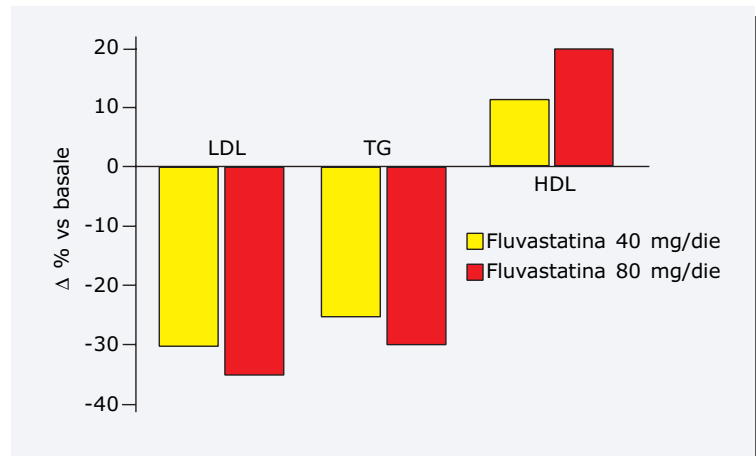
mo evento, i risultati dello studio 4S hanno evidenziato come la simvastatina si sia dimostrata valida nel ridurre la mortalità e la morbilità attese in 4.444 pazienti affetti da patologia coronarica²⁴.

Più recentemente, la fluvastatina ha dimostrato la sua efficacia nel ridurre di circa il 35% i livelli di C-LDL, del 30% quelli dei trigliceridi plasmatici e di innalzare fino a circa il 20% i valori di C-HDL^{25,26} (figura 7).

Precedentemente era stato anche evidenziato come le statine rappresentino un valido ausilio nel ridurre i livelli sierici, oltre che del colesterolo, anche di altre frazioni lipidiche che entrano nella costituzione della placca, quali i chilomicroni, le VLDL remnants e le LDL piccole e dense.

Oltre che a normalizzare il quadro lipidico periferico, tali sostanze si sono dimostrate efficaci anche nel ridurre le dimensioni del nucleo lipidico della placca. Questo risultato rappresenta un *target* certamente più utile e desiderabile rispetto a quello costituito dall'azione ipolipemizzante, poiché rende più improbabile il verificarsi di eventi acuti connessi alla malattia ate-

Figura 7. Effetti della fluvastatina sui valori sierici del colesterolo LDL, HDL e dei trigliceridi (TG).



Il metabolismo di fluvastatina è mediato dall'isoforma 2C9 del citocromo CYP450, determinando un percorso metabolico caratterizzato da minori interferenze con altre molecole di uso frequente nel paziente anziano; il profilo di sicurezza è inoltre migliorato dall'assenza di metaboliti attivi.

rosclerotica. Anzi, è possibile sostenere che l'importanza del trattamento con statine nel prevenire o ritardare le manifestazioni acute dell'aterosclerosi derivi principalmente dalla constatazione che queste sostanze svolgono anche azioni extralipidiche (*effetti pleiotropici*).

E' ormai noto che le dimensioni, la costituzione e la friabilità del nucleo della placca rappresentano i maggiori determinanti della sua instabilità e della sua rottura. A tal proposito, pare accertato che la stabilità della placca sia in gran parte dipendente dall'integrità del suo cappuccio fibroso che è funzione dell'equilibrio che si viene a stabilire tra degenerazione e ri-formazione della placca stessa²⁷. Pertanto, poter disporre di una sostanza che sia in grado di rendere più stabile questo equilibrio, costituisce un'opportunità unica, in quanto rappresenta la modalità più valida per impedire il verificarsi di rotture e quindi di eventi necrotici acuti.

L'intervento dei processi infiammatori sembra facilitare la rottura della placca e quindi l'avvio dei processi necrotici acuti. Recentemente, lo studio **Cholesterol And Recurrent Events (CARE)** ha confermato tale ipotesi: esso infatti ha evidenziato un aumento dei livelli sierici

della Proteina C-Reattiva (PCR) nei pazienti in cui si era verificata una aumentata incidenza di rottura della placca e ha dimostrato che la pravastatina è in grado di impedire o limitare questo fenomeno²⁸. Anche Braunwald e coll. hanno ipotizzato che le statine possano contrastare le manifestazioni infiammatorie ed infettive responsabili della rottura di placca: lo studio **Pravastatin Or atorVastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE IT)** di cui aspettiamo le conclusioni, è stato espressamente disegnato con l'obiettivo di definire il ruolo svolto dall'infezione da *Chlamydia* nella genesi di questi eventi²⁹.

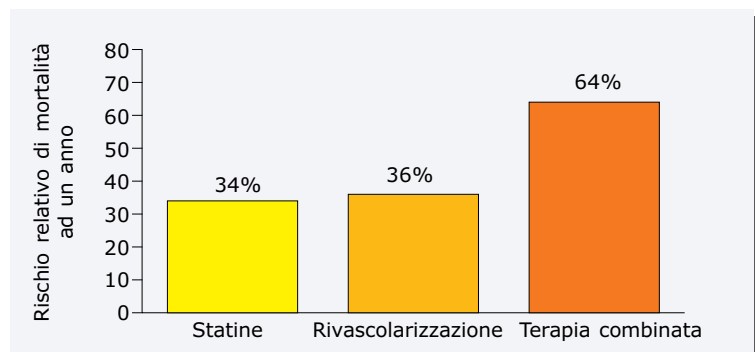
Un'altra tra le attività pleiotropiche svolta dalle statine è quella recentemente evidenziata nello studio **REduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium (RECI-FE)**. Questo trial ha dimostrato che il trattamento con pravastatina migliora la dilatazione flusso-mediata endotelio-dipendente dell'arteria brachiale, dimostrando di possedere una azione favorevole nel ripristinare la normale funzione vasodilante dell'intima dell'endotelio³⁰. Oltre che questa funzione, le statine hanno dimostrato anche di ridurre significativamente i nuovi eventi nei pazienti con pregresso infarto o angina instabi-

le e quindi di favorire la ri-canalizzazione in pazienti già sottoposti ad angioplastica. Lo studio internazionale **Fluvastatin Angioplasty REstenosis (FLARE)** ha evidenziato a tal proposito che fluvastatina, pur non riducendo la probabilità della restenosi in pazienti sottoposti ad angioplastica, è in grado di ridurre il rischio combinato di mortalità totale ed infarto miocardico del 63%³¹.

L'importanza della terapia con statine deriva anche dalla constatazione che queste molecole svolgono un'attività preventiva nei confronti di episodi successivi al primo evento acuto. Lo studio **MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)** ha dimostrato che l'impiego precoce e a dosi elevate (80 mg) di atorvastatina dopo un evento coronarico acuto riduce il rischio successivo di angina instabile^{32,33}. L'indagine includeva sia pazienti con pregressa angina instabile che quelli che avevano sofferto di un infarto non-Q. Dopo 16 settimane di trattamento, la statina ha ridotto di circa il 16% rispetto al placebo il rischio di un nuovo evento cardiaco minore o maggiore.

In questo stesso studio è stata osservata anche una significativa riduzione del rischio di ictus ischemico.

Figura 8. Risultati dello Swedish Care Registry.



In un sottostudio dello stesso trial sono stati misurati i livelli di PCR in pazienti colpiti da sindrome coronarica acuta. I risultati hanno evidenziato che atorvastatina (80 mg/die) è stata in grado di ridurre i livelli di questa proteina dell'83% in 16 settimane, rispetto al 74% del gruppo placebo.

Inoltre, in una indagine retrospettiva eseguita sui dati tratti da 23.000 pazienti ricoverati in UTIC e condotto dallo Swedish Registry of Cardiac Intensive Care, è stata confermata l'efficacia del trattamento con statine accoppiato alla rivascolarizzazione miocardica, nella riduzione degli eventi acuti successivi ad un IMA. L'impiego delle statine prima della dimissione è risultato associato ad un 34% di riduzione della mortalità nel primo anno. La rivascolarizzazione effettuata dopo 14 giorni dall'evento acuto invece è risultata pari ad un 36% di riduzione della mortalità. Infine, l'utilizzo precoce di una statina insieme alla rivascolarizzazione, si è accompagnato ad una riduzione della mortalità del 64% nel primo anno di follow-up (figura 8).

Questi e vari altri effetti *ancillari* delle statine sono stati recentemente confermati nello studio **LIPS** (Lescol Intervention Prevention Study), che ha coinvolto oltre 1600 pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, con o senza impianto di stent³⁴. In questa indagine è risultato che fluvastatina, somministrata alla dose di 40 mg/die, determina una riduzione del 22% del rischio di un evento acuto rispetto ai pazienti trattati con placebo. Il beneficio appariva ancor più marcato nei diabetici e nei soggetti con più fattori di rischio. Gli effetti terapeutici sembrano parzialmente indipenden-

Figura 9. Modalità di rilascio della fluvastatina 80 mg RP. (Dati da Ballantyne CM³⁷).

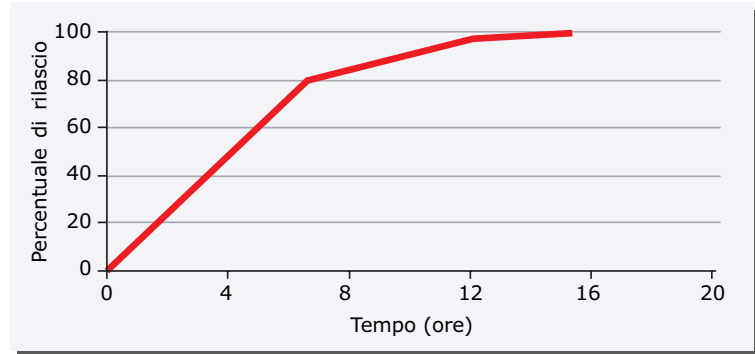


Figura 10. Attività circadiana dell'HMG-CoA reduttasi nelle 24 ore.



ti dall'azione ipolipemizzante e appaiono secondari ad un'azione favorevole svolta da fluvastatina sulla disfunzione endoteliale, sull'infiammazione, sull'instabilità della placca, sulla ossidabilità delle LDL e sulla proliferazione delle cellule muscolari lisce.

L'azione delle statine è mediata dall'enzima 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi (HMG-CoA-reduttasi) presente nel fegato. Per effetto della sua inibizione viene ridotta la sintesi del colesterolo endogeno, si incrementa il numero dei recettori epatici per le LDL e quindi la cattura del colesterolo circolante, ed aumenta la produzione di C-HDL, anche se si conosce poco sulle modalità con cui si arriva a quest'ultimo effetto. Le numerose attività pleiotropiche delle statine sono da ricon-

dure a questa azione sull'HGM-reduttasi, benchè l'esatto meccanismo non è stato ancora elucidato.

Oltre che presenti naturalmente, queste sostanze possono anche essere di origine sintetica. Tra quelle attualmente in commercio, la fluvastatina è l'unica statina di origine sintetica³⁶. Allo scopo di incrementare l'efficacia dell'inibizione del-

La formulazione di fluvastatina in matrice di cellulosa consente il rilascio del principio attivo con una cinetica più fisiologica ed aderente ai pattern secretori dell'HMG-Co reduttasi, garantendo un rapporto ottimale fra efficacia ed effetti collaterali.

Tabella 1. Interferenza delle statine commercializzate nel nostro Paese con alcuni farmaci. (Dati da Corsini et al³⁹, Gruer et al⁴⁰, Maltz et al⁴¹).

	F	P	S	A
Warfarin	+	-	+	-
Digossina	-	-	+	-
Niacina	-	-	-	-
Eritromicina	-	-	+	-
Ciclosporina	-	+	+	+
Fibrati	-	+	+	+

F=Fluvastatina; P=Pravastatina; S=Simvastatina; A=Atorvastatina

l'HMG-reduttasi, possono essere messe in atto quattro diverse alternative:

- incrementare l'emivita della sostanza
- incrementarne la potenza inibitoria
- incrementare la dose/le somministrazioni
- migliorare la farmacocinetica.

Le prime due sono connesse alla natura chimica della molecola. L'incremento della dose o del numero di somministrazioni costituisce una strada semplice per ottimizzare i suoi effetti, ma rappresenta contemporaneamente una modalità che riduce il rapporto beneficio/rischio³⁵. Il miglioramento delle proprietà farmacocinetiche del principio attivo è una delle strade più battute negli ultimi anni, grazie all'introduzione di tecniche avanzate di *drug delivery*. Tali metodiche consentono di modificare in maniera sostanziale la farmacocinetica della sostanza attraverso l'adozione di specifiche tecnologie. Una delle più valide consiste nell'incorporazione della molecola in una matrice idrofila di cellulosa, in grado di assorbire acqua a contatto con il fluido gastrico e rilasciare in progressione il principio attivo. La fluvastatina rappresenta la prima statina cui è stata applicata una tecnologia di questo

tipo; grazie a questa tecnica il farmaco viene rilasciato per diffusione nel tratto intestinale entro un intervallo molto lungo (8-9 ore). Questo rilascio più lento e costante (figura 9) consente di evitare la saturazione dell'enzi-

ma HMG-reduttasi, la cui attività circadiana è molto irregolare (figura 10).

Uno studio eseguito con l'impiego di fluvastatina 80 mg a rilascio prolungato (PR) ha messo in evidenza che, in confronto con la dose da 40 mg a rilascio immediato, questo tipo di formulazione determina una riduzione aggiuntiva dei livelli sierici di C-LDL di circa il 10%, senza influenzare sfavorevolmente la tollerabilità e/o aumentare l'incidenza degli effetti collaterali. Tale indagine ha anche mostrato che la mono-somministrazione è più efficace rispetto alla somministrazione in due o più dosi refratte. Inoltre, con questa formulazione, la frequenza di comparsa degli incrementi

Key-Message

L'aterosclerosi è un processo degenerativo dell'intima, caratterizzato da un importante componente infiammatoria ed incremento dei processi ossidativi. Questi sono correlabili della formazione e della struttura della placca, condizionandone anche la suscettibilità all'accrescimento e alla successiva fissurazione. La riduzione della colesterolemia-LDL deve perciò essere considerato solo uno degli obiettivi del trattamento globale dell'affezione.

Le statine, oltre all'azione antilipidemica, posseggono, molto verosimilmente, anche un effetto stabilizzante e svolgono pure un effetto anti-infiammatorio, antitrombotico ed antiproliferativo, per cui finiscono per antagonizzare sia la progressione della malattia aterosclerotica che le sue manifestazioni acute. L'impiego di formulazioni a rilascio prolungato sembra attuare un'inibizione più fisiologica di questi processi e maggiormente rispondente ai ritmi circadiani dell'HMG-CoA reduttasi, con vantaggi clinici in termini di efficacia e sicurezza.

Con ogni probabilità queste caratteristiche, unite ai più favorevoli aspetti del metabolismo della fluvastatina, finiranno col rendere quest'ultima una delle statine maggiormente utilizzate nella terapia dell'aterosclerosi e nella prevenzione delle sue manifestazioni acute, anche in considerazione del fatto che tali sostanze devono essere assunte per gran parte della vita dell'adulto e dell'anziano.

degli enzimi epatici e muscolari è risultata sovrapponibile a quella delle formulazioni standard (40 mg) a rilascio immediato³⁷. Un ulteriore vantaggio insito nell'uso di fluvastatina, rispetto alla maggior parte delle altre statine è da ricercare infine nel suo particolare metabolismo, che rende meno frequenti le interazioni farmacologiche negative con altri farmaci che il paziente

aterosclerotico è spesso costretto ad assumere (tabella 1). E' accertato infatti che, poichè il metabolismo della maggior parte delle statine è svolto principalmente dall'isoforma 3A4 del citocromo CYP450, utilizzata anche da molte altre sostanze, aumenta la probabilità che possano verificarsi interazioni farmacologiche negative. Fluvastatina, al contrario, venendo metabo-

lizzata per gran parte dall'isoforma 2C9 del citocromo CYP450, presenta minori interferenze farmacologiche.

E' da aggiungere in ultimo che, contrariamente alle altre molecole della stessa classe, fluvastatina non produce metaboliti attivi, per cui le uniche azioni attese dopo la sua somministrazione, sono quelle riferibili alla molecola-madre³⁸. **TiM**

Atherosclerosis and vascular events

The rationale behind statin treatment according to emergent pathogenic concepts

Summary

Given the aetiopathogenic concepts which are currently considered responsible both for atherosclerosis and its acute events, statins appear to be a tremendous therapeutic occasion. Many important trials - both for their structure and size - performed during the 90s demonstrated the role played by these substances in reducing the progression of atherosclerotic lesions and acute vascular events. The most recent discoveries regarding the action and secondary properties of these compounds are illustrated together with the peculiarities of slow release fluvastatin.

Cacciapuoti F. *Atherosclerosis and vascular events. The rationale behind statin treatment according to emergent pathogenic concepts Trends Med 2002; 2(4):203-212.*

Bibliografia

1. Homma S, Hirose N, Inagaki T, *et al.* Lifestyle, familial history, and social background of Japanese centenarians. In: Tauchi H, Sato T, Watanabe T. Eds. *Japanese Centenarians-Medical Research for the final Stages of Uman Aging*. Aichi, Japan: Editorial Publishing Office of Japanese Centenarians; 1999: 20-35.
2. Jaffer FA, O'Donnell CJ, Larson MG, *et al.* Age and sex distribution of subclinical aortic atherosclerosis: a magnetic resonance imaging examination of the Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22:849-854.
3. Espeland MA, Hoen H, Byington R, *et al.* Spazial distribution of carotid intimal-medial thickness as measured by M-mode echocardiography. *Stroke* 1994; 25:1812-1819.
4. Nissen SE. Who is at risk for atherosclerotic disease? Lessons from intravascular ultrasound. *Am J Med* 2002; 112 (Suppl 8A):27S-33S.
5. Pillay WR, Kan YM, Crinnion JN, *et al.* Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg.* 2002; 89:737-740.
6. National Center for Health Statistics. Division of vital statistics public data tapes for U.S. mortality 1970 to 1995 and provisional tabulations for 1996. National Center for Health Statics, 1997. Hyattsville(MD).
7. Levi D. Death rates from coronary disease: progress and puzzling paradox. *N Engl J Med* 1998; 339:915-917.
8. Ness J, Aronow WS. Prevalence of coronary artery disease, ischemic stroke, peripheral arterial disease and coronary revascularization in older African-Americans, Asians, Hispanics, whites men and women. *Am J Cardiol* 1999; 84:932-933.
9. Homma S, Ishii T, Tsugane S *et al.* Different effects of hypertension and hypercholesterolemia on the natural history of aortic atherosclerosis by the stage of intimal lesions. *Atherosclerosis* 1997; 125:85-95.
10. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, *et al.* Factors of risk in the development of coronary artery disease: six-years follow-up experience. *Ann Int Med* 1961; 55:33-50.
11. Wouter TM, Arno WA, Rutgers D *et al.* Peripheral erterial disease in the elderly. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:185-192.
12. Meijer WT, Hoes AW, Rutgers D, *et al.* Peripheral arterial disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:185-192.
13. Crea F, Biasucci LM, Buffon A, *et al.* Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80 (5A):10E-16E.
14. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation

- as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl K):12-16.
15. **Kuo C-c, Campbell LA, Grayson JT.** Is infections with *Chlamydia pneumoniae* a causative agent in atherosclerosis? *Mol Med Today* 1998; 4:426-430.
 16. **Yamashita K, Ouch K, Shirai M, et al.** Distribution of *Chlamydia pneumoniae* in the atherosclerotic artery stenosis. *Stroke* 1998; 29:773-777.
 17. **Ramirez JA, for the Chlamydia pneumoniae/Atherosclerosis Study Group.** Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *Ann Int Med* 1996; 125:979-982.
 18. **Morrow DA, Ridker PM.** C-reactive protein, inflammation and coronary risk. *Med Clin North Am* 2000; 84:149-161.
 19. **Mayr M, Metzler B, Kiechl S, et al.** Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*. Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between infection and atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99:1560-1564.
 20. **Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF.** The endothelium in coronary artery disease. *Cardiology* 1997; 88(Suppl 3): 3-19.
 21. **Cacciapuoti F.** Trombolitici, anti-trombotici, anticoagulanti. Cuzzolin Edizioni. Napoli, 2001.
 22. **Davies M.** A macroscopic and microscopic view of coronary thrombi. *Circulation* 1990; 82:252-262.
 23. **Chesebro JH, Rauch U, Fuster V, et al.** Pathogenesis of thrombosis in coronary artery disease. *Haemostasis* 1999; 27 (suppl. 1):12-18.
 24. **Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.** Randomized trial of cholesterol lowering in 4.444 patients with coronary artery disease. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
 25. **Ballantyne CM, McKenney J, Trippe BS.** Efficacy and safety of an extended-release formulation of fluvastatin for once-daily treatment of primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2000; 86:759-763.
 26. **Ballantyne CM, Pazzucconi F, Pinto X, et al.** Efficacy and tolerability of fluvastatin extended-release delivery system: a pooled analysis. *Clin Ther* 2001; 23:177-192.
 27. **Weissberg P.** Mechanism modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147 (suppl. 1):S3-S10.
 28. **Ridker M, Rifai N, Pfeffer MA, et al.** Inflammation, pravastatin and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with overage cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Event (CARE) Investigator.* *Circulation* 1998; 98:839-844.
 29. **Braunwald E.** Presentazione orale ESC 2000.
 30. **Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, et al.** Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischaemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 99; 3227-3233, 1999
 31. **Serruys PW, Foley DP, Jackson G, et al.** A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 20; 58-69:1999.
 32. **Schwartz GG, Oliver MF, Ezekowitz MD, et al.** Rationale and design of the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study that evolves atorvastatin in unstable angina pectoris and in non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 81:578-581.
 33. **Olsson AG, Schwartz GG, for the MIRACL investigators and study committee.** Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering: MIRACL rationale and results. *AHA* 2001.
 34. **Hotline Presentation in European Society of Cardiology.** XXII Annual Congress, Amsterdam, Holland, August 2000.
 35. **Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al.** Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med* 1991; 151:43-49.
 36. **Cacciapuoti F.** Fluvastatin: a new HGM-CoA reductase inhibitor. *Journ Cardiovasc Diagn & Proc* 1997; 14:43-48.
 37. **Ballantyne CM, et al.** XIV Drug Affecting Lipid Metabolism Congress. New York, Sept. 2001
 38. **Cicero AFG, D'Addato S.** Statine. *Momento Med Edizioni* 2001.
 39. **Corsini A, Bellosta S, Baetta R, et al.** New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* 1999; 84:413-428.
 40. **Gruer PJ, Vega JM, Mercuri MF, et al.** Concomitant use of cytochrome P450 3A4 inhibitors and simvastatin. *Am J Cardiol* 1999; 84: 811-815.
 41. **Maltz HC, Balog DL, Cheigh JS.** Rhabdomyolysis associated with concomitant use of atorvastatin and cyclosporine. *Ann Pharmacother* 1999; 33:1176-1179.

pubblicità Eskim



L. Minoli

Infezioni batteriche in geriatria

Il paziente anziano presenta un elevato rischio di infezioni ed una maggiore mortalità. Le infezioni respiratorie ed urinarie sono le più frequenti, ma non devono essere sottovalutate le batteriemie, le meningiti e le infezioni di alcuni organi interni.

Volume di circa 180 pagine in formato 17x24 a quattro colori.

Gennaio
2003



**M. Averna, L. Cattin, F. De Caterina, P. Fratino,
C. Gazzaruso, A.P. Maggioni, E. Manzato**

Omega-3

Dalla supplementazione nutrizionale alla prevenzione coronarica

L'introduzione dei PUFA omega-3 nel trattamento delle ipertrigliceridemie e nella prevenzione della morte cardiaca improvvisa si preannuncia come una delle maggiori acquisizioni cliniche degli ultimi anni. L'Autore illustra come si sia passati dalla supplementazione alimentare alla prevenzione coronarica.

Volume di 80-100 pagine in formato 17x24 a quattro colori.

Gennaio
2003



C. De Dominicis

Urologia clinica illustrata

L'urologia come viene vissuta quotidianamente al letto del malato. Gli aspetti, le tecniche classiche e le più recenti acquisizioni diagnostiche e terapeutiche sono presentate in modo accattivante ed esauriente. Un riferimento agile e di facile consultazione.

Volume di circa 300 pagine in formato 20x27 a quattro colori.

Dicembre
2002



Autori Vari

Trattare le infezioni in Medicina Generale

Il trattamento delle infezioni costituisce uno degli aspetti più rilevanti in Medicina Generale. Un manuale pratico per impostare terapie efficaci sotto il profilo clinico ed economico.

Volume di circa 300 pagine in formato 17x24 a due colori.

Maggio
2003

Per informazioni immediate sui volumi contattare:

Michela Solbiati - tel: 02 96702708 - E-mail: pharmaproject@libero.it