

# Instabilità di placca ed eventi aterotrombotici

## Parte 2. Opportunità terapeutiche

### Plaque instability and atherothrombotic events

#### Part 2. Therapeutic opportunities

##### Summary

Our previous review broadly considers the importance of plaque instability and plaque complications in causing acute coronary syndromes, and then underlines the key role of individual systemic vulnerability in their development. It has been demonstrated that antithrombotic therapy is effective in reducing the incidence of cardiovascular events in acute coronary syndromes, and that its efficacy is greater the sooner it is started. In addition, new evidences suggest that an early administration of secondary prevention drugs may provide a better outcome. Our aim is to concentrate on the molecular, biochemical and physiopathological mechanisms by means of which all the therapeutic tools favour plaque stabilisation and consequently prevent the clinical events.

Lina D, Paoli G, Menozzi A, et al. *Plaque instability and atherothrombotic events. Part 2. Therapeutic opportunities.* Trends Med 2006; 6(2):117-126.

© 2006 Pharma Project Group srl

**Daniela Lina, Giorgia Paoli,  
Alberto Menozzi, Diego  
Ardissino**

Divisione di Cardiologia  
Ospedale Maggiore  
Parma

##### Key words:

**plaque  
acute coronary syndrome(s)  
rupture  
treatment  
prevention**

Nella prima parte della trattazione sono state descritte le caratteristiche morfologiche e istochimiche delle placche aterosclerotiche con caratteristiche di instabilità, con particolare riferimento alle placche dell'albero coronarico. Nella trattazione che segue abbiamo cercato di riportare i dati più salienti circa i farmaci impiegati nella terapia delle sindromi coronariche acute che hanno un effetto stabilizzante sulle placche coronariche.

##### Statine

Le statine svolgono un ruolo fondamentale nella terapia cronica dei pazienti con cardiopatia ischemica o ad alto rischio di svilupparla, avendo dimostrato un significativo beneficio in termini di riduzione della mortalità e degli eventi cardiovascolari<sup>1-4</sup>. Recentemente trials clinici

prospettici randomizzati hanno valutato tale terapia nella fase acuta delle sindromi coronariche per verificare l'efficacia di questi farmaci nel ridurre il rischio di eventi cardiovascolari nelle settimane immediatamente successive all'evento acuto.

Il Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) trial<sup>5</sup> ha confrontato il trattamento con atorvastatina ad elevato dosaggio (80 mg) *versus* placebo in pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. La terapia è stata iniziata entro 24-96 ore dall'ospedalizzazione con un follow-up di 16 settimane. In questo periodo l'uso di atorvastatina ha dimostrato rispetto al placebo una riduzione significativa ( $p=0.048$ ) dell'endpoint primario combinato rappresentato da morte, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco e



**Daniela Lina**

Divisione di Cardiologia, Ospedale  
Maggiore  
Via Gramsci, 14  
43100 Parma  
E-mail: danielalina@libero.it  
tel: 338 9345244

ischemia miocardica sintomatica ricorrente. Tale effetto è apparso in gran parte correlato ad una minore incidenza di ischemia cardiaca sintomatica ricorrente.

Il Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy (PROVE-IT) trial<sup>6</sup> ha valutato pravastatina a dosaggio standard (40 mg) versus atorvastatina a dosaggio elevato (80 mg) in pazienti con sindrome coronarica acuta con o senza soprasslivellamento del tratto ST arruolati entro 10 giorni dall'ospedalizzazione. Il trattamento con statine ad elevato dosaggio si è dimostrato più efficace ( $p=0.005$ ) rispetto ad un regime standard nel ridurre l'incidenza dell'endpoint primario combinato (infarto miocardico; angina instabile; rivascolarizzazione dopo almeno 30 giorni dall'arruolamento; ictus; morte per ogni causa). Il beneficio della terapia a dosaggio elevato è risultato evidente già a partire dal 30° giorno, mantenendosi per tutta la durata del follow-up (18-36 mesi).

La fase Z dell'Aggrastat to Zocor (A to Z) trial<sup>7</sup> ha randomizzato pazienti con sindrome coronarica acuta con o senza soprasslivellamento del tratto ST in due gruppi: al primo è stato somministrato placebo per 4 mesi e in seguito 20 mg/die di simvastatina, al secondo sono stati somministrati 40 mg/die di simvastatina nel primo mese ed in seguito simvastatina a 80 mg/die. Il periodo di follow-up è stato di 6-24 mesi. Il precoce inizio della terapia con statina ad elevato dosaggio ha evidenziato un trend verso la riduzione di eventi cardiovascolari rispetto ad una terapia a dosaggio inferiore e iniziata a distanza dall'evento acuto, ma la differenza non è risultata statisticamente

significativa ( $p=0.14$ ) considerato tutto il periodo di follow-up. Va tuttavia sottolineato che la riduzione di eventi cardiovascolari ottenuta con simvastatina ad alto dosaggio è risultata significativa ( $p=0.02$ ) dal quarto al ventiquattresimo mese di follow-up; diversi fattori legati all'impostazione dello studio possono giustificare l'assenza di un risultato significativo nella prima fase del trial.

L'ipotesi biologica che ha motivato la conduzione di trials in fase acuta è che le statine intervengano nella stabilizzazione della placca complicata che sta alla base degli eventi acuti. Infatti, sono sempre maggiori le evidenze che documentano gli effetti pleiotropici delle statine indipendentemente dalla riduzione dei livelli sierici di colesterolo.

### **Statine e infiammazione**

Le statine favoriscono la stabilizzazione della placca complicata riducendo l'intensa attività infiammatoria che caratterizza la fase acuta delle sindromi coronariche. E' stato infatti osservato che già dopo un breve periodo di trattamento, le statine sono in grado di ridurre i livelli circolanti di proteina C-reattiva (CRP), che è un marker di infiammazione e un indice prognostico indipendente di eventi cardiovascolari, come ampiamente discusso nella prima parte della review. In due recenti studi sono stati rilevati i livelli di CRP in pazienti con sindrome coronarica acuta al momento della ospedalizzazione; gli stessi pazienti sono quindi stati randomizzati al trattamento con statina o placebo. A distanza di pochi giorni, i livelli di CRP erano ridotti o sovrapponibili rispetto ai valori di partenza nel gruppo trattato, mentre erano

notevolmente incrementati nel gruppo di controllo<sup>8,9</sup>. In accordo con questi dati un sottostudio del MIRACL<sup>10</sup> ha dimostrato come il trattamento per 16 settimane con atorvastatina riduca significativamente i livelli di CRP rispetto al placebo.

Inoltre è stato evidenziato come le statine siano in grado di modulare lo stato infiammatorio locale a livello della placca, riducendo il numero di leucociti in essa presenti. In uno studio condotto su 24 pazienti in attesa di endoarterectomia carotidea, 11 sono stati trattati con pravastatina per 3 mesi prima dell'intervento e 13 non hanno ricevuto alcun trattamento. La successiva analisi istologica e immunohistochimica della placca ha rilevato nel gruppo trattato una significativa riduzione nel numero dei macrofagi, dei linfociti T, dell'espressione delle metalloproteinasi ed un concomitante incremento del contenuto di collagene e di inibitore tissutale della metalloproteinasi-1<sup>11</sup>.

L'effetto antinfiammatorio delle statine è in parte legato alla riduzione dei livelli circolanti di colesterolo. Infatti attraverso la riduzione del tempo di permanenza delle LDL in circolo, le statine diminuiscono la disponibilità del substrato per la generazione di LDL ossidate, che rappresentano uno dei principali stimoli per lo sviluppo ed il mantenimento del processo infiammatorio alla base dell'aterogenesi e delle sue complicanze. La diminuita disponibilità di LDL ossidate mediante la modulazione dell'attivazione endoteliale e di tutta la cascata infiammatoria che da questa prende avvio, determina, come effetto ultimo, la riduzione dell'espressione delle metalloproteinasi e l'incremento del contenuto di collagene; questi processi incre-

mentano la resistenza del cappuccio fibroso e quindi la stabilizzazione della placca<sup>12</sup>.

Le statine modulano inoltre il processo infiammatorio attraverso la riduzione dell'attivazione di proteine coinvolte nel processo flogistico. Infatti l'inibizione dell'enzima idrossi-metil-glutaril-coenzima A (HMGCoA) riduttasi determina la riduzione dei livelli cellulari di mevalonato, precursore non solo del colesterolo ma anche dei derivati isoprenoidi, molecole non steroidee fondamentali per la maturazione funzionale di diverse proteine cellulari, fra cui Rho. Questa è una proteina ad attività GTPasica che, quando prenilata, determina l'attivazione di un fattore di trascrizione ad attività proinfiammatoria (NF- $\kappa$ B), l'adesione dei monociti alle cellule endoteliali e l'inibizione della produzione endoteliale di ossido nitrico (NO). Risulta pertanto plausibile che la riduzione della prenilazione della proteina Rho da parte delle statine possa attenuare l'infiammazione vascolare<sup>13,14</sup>.

Infine le statine esercitano attività antinfiammatoria anche indipendentemente dall'inibizione dell'enzima HMGCoA riduttasi, in particolare influenzando direttamente il reclutamento dei leucociti da parte della parete vasale. *In vitro* è stato infatti rilevato come l'impiego di diverse statine inibisca l'adesione dei leucociti alla proteina endoteliale ICAM-1, verosimilmente attraverso il legame delle statine stesse ad un sito di regolazione di LFA-1, molecola della membrana leucocitaria che funge da recettore per ICAM-1<sup>14</sup>.

### **Statine e funzione endoteliale**

La disfunzione endoteliale fornisce un contributo fondamen-

tale allo sviluppo degli eventi cardiovascolari favorendo l'infiammazione, la trombosi, il vasospasmo e riducendo la riserva coronarica. Il principale marker della disfunzione endoteliale è la ridotta vasodilatazione endotelio-dipendente mediata dall'ossido nitrico.

Stante la capacità delle statine di incrementare la sintesi endoteliale di ossido nitrico<sup>15</sup>, è logico aspettarsi che il precoce inizio del trattamento con questi farmaci dopo un evento coronarico acuto migliori la funzione endoteliale. Sebbene i dati clinici a sostegno di questa ipotesi siano ancora pochi, il Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium (RECIFE) trial<sup>16</sup> ha dimostrato un significativo miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente quando il trattamento con statine è iniziato precocemente dopo un evento coronarico acuto. In questo studio, 60 pazienti ipercolesterolemici con infarto miocardico acuto o angina instabile sono stati randomizzati a pravastatina o placebo entro una settimana dall'evento acuto. In base alla precedente dimostrazione di un'ottima correlazione fra la funzione endoteliale del distretto coronarico e di quello brachiale, la funzione endoteliale è stata valutata rilevando la dilatazione flusso-mediata a livello brachiale mediante ultrasuoni dopo somministrazione di trinitrina sublinguale. Le valutazioni sono state eseguite prima della randomizzazione e dopo sei settimane di trattamento. Ciò che si è osservato è che la dilatazione endotelio-dipendente flusso-mediata dell'arteria brachiale era aumentata del 42% ( $p=0.02$ ) nei pazienti trattati con statina ma non nei controlli. L'incremento della disponibilità di ossido ni-

trico indotta dalle statine è in primo luogo conseguente alla up-regulation diretta dell'enzima responsabile della sintesi di NO da parte delle statine stesse. Anche la riduzione dei livelli di LDL contribuisce a questo effetto, in considerazione del fatto che le LDL ossidate costituiscono uno stimolo inibitorio per la sintesi dell'enzima ossido nitrico sintetasi<sup>17</sup>.

Osservazioni recenti suggeriscono inoltre che le statine favoriscano la riendotelizzazione a livello del sito di rottura della placca, in quanto promuovono la migrazione e la proliferazione nelle aree disepitelizzate di cellule endoteliali e dei loro progenitori circolanti più immaturi<sup>12</sup>.

### **Statine e trombogenesi**

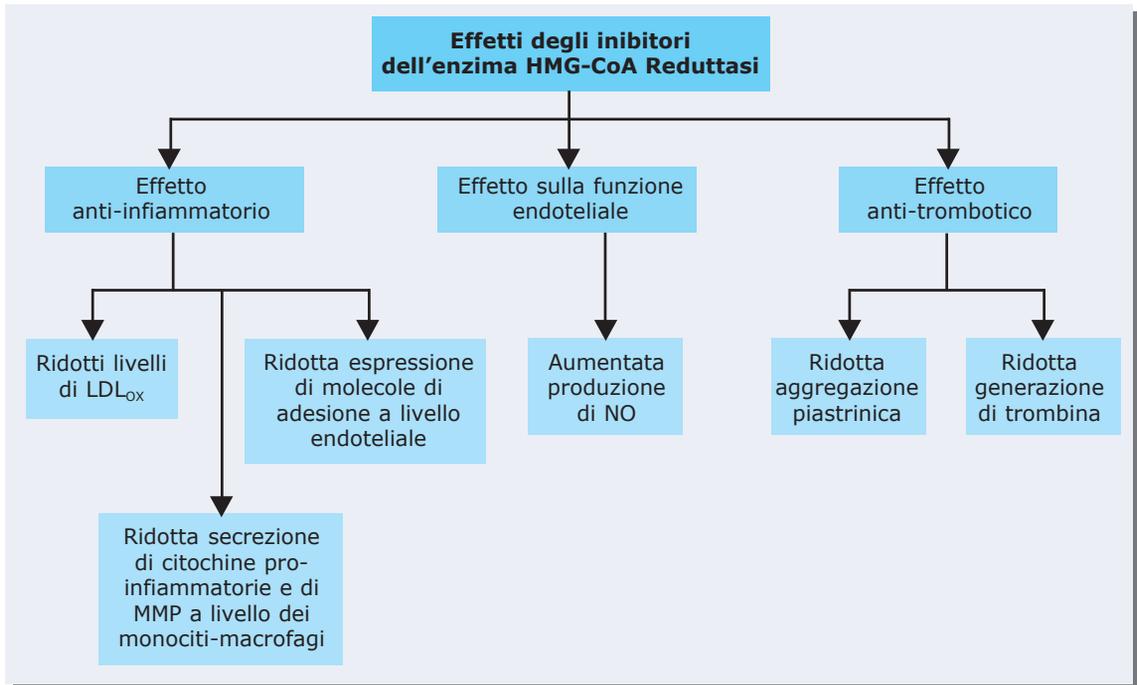
L'attivazione del processo trombotico innescato dalla rottura della placca è modulato dalle statine attraverso l'inibizione dell'aggregazione piastrinica e il mantenimento di un favorevole equilibrio fra meccanismi protrombotici e profibrinolitici.

Il trattamento con statine riduce l'aggregazione piastrinica diminuendo la produzione di trombano A2 (TXA-2) e la quantità di colesterolo presente a livello della membrana piastrinica, due meccanismi fondamentali alla base dell'iperaggregabilità piastrinica nell'ipercolesterolemia<sup>18</sup>.

Le statine hanno inoltre la capacità di ridurre la generazione di trombina attraverso effetti su diversi fattori della cascata coagulativa: diminuiscono l'espressione di fattore tissutale da parte dei monociti, l'attività del Fattore VII, l'attivazione del Fattore V e l'attivazione del Fattore XIII<sup>14</sup>.

In conclusione, le statine sono in grado di "raffreddare" anche

**Figura 1.** Principali effetti pleiotropici delle statine (MMP=metalloproteinasi, NO=ossido nitrico, LDL<sub>ox</sub>=LDL ossidate).



indirettamente il processo trombotico, in quanto, migliorando globalmente la funzione endoteliale, prevengono il rilascio di quei mediatori protrombotici sintetizzati dall'endotelio disfunzionale.

### Acido acetilsalicilico (ASA)

L'efficacia clinica dell'ASA nella terapia delle sindromi coronariche acute in termini di riduzione di mortalità e di recidive ischemiche è stata da tempo ampiamente documentata in numerosi trials clinici<sup>19-23</sup>.

Il principale beneficio apportato dalla somministrazione di ASA è chiaramente riconducibile al suo effetto antiaggregante. Nelle piastrine l'acido acetilsalicilico riduce infatti la sintesi di trombassano A2 in quanto inibisce irreversibilmente l'enzima cicloossigenasi di tipo 1 (COX1) mediante acetilazione<sup>24</sup>. Le piastrine attivate liberano

inoltre numerosi mediatori dell'infiammazione; è pertanto verosimile concludere che l'ASA, inibendo l'attivazione piastrinica, influenzi indirettamente anche il reclutamento e l'attivazione dei leucociti, contrastando così sia il processo infiammatorio che trombotico<sup>25-27</sup>. Nella stessa direzione, alcuni dati suggeriscono che l'ASA possa avere un effetto antinfiammatorio diretto anche a basso dosaggio. In effetti, in corso di sindrome coronarica acuta i livelli circolanti di CRP sono generalmente più bassi nei pazienti pretrattati con ASA<sup>28</sup>, e nell'angina stabile è stato dimostrato come l'ASA riduca i livelli di CRP e di citochine proinfiammatorie<sup>29</sup>. Infine, indipendente dall'inibizione della cicloossigenasi, è stato documentato che l'ASA è in grado di prevenire l'ossidazione delle LDL<sup>30</sup> e di inibire l'attivazione di NF-kB<sup>31,32</sup>, fattore che regola la trascrizione di molecole proinfiammatorie in

diversi tipi cellulari, fra cui le cellule endoteliali.

### Tienopiridine

I derivati tienopiridinici, ticlopidina e clopidogrel, sono agenti antiaggreganti che bloccano in modo competitivo e irreversibile il legame dell'adenosina difosfato (ADP) al recettore piastrinico di membrana P2Y12 inibendo l'attivazione e l'aggregazione piastrinica<sup>33</sup>.

La duplice terapia antiaggregante con ASA e tienopiridine costituisce da oltre un decennio il gold standard per la profilassi della trombosi intra-stent a seguito di procedure di rivascolarizzazione percutanea. Nella pratica clinica, la maggiore rapidità nell'insorgenza dell'effetto del clopidogrel rispetto alla ticlopidina, unitamente alla minore gravità dei possibili effetti indesiderati, ha indotto a preferire l'impiego del clopidogrel nella terapia antiaggregante combinata<sup>34</sup>.

Più recentemente è stato evidenziato che nelle sindromi coronariche acute, l'aggiunta precoce di clopidogrel all'ASA determina un migliore outcome dei pazienti sia a breve che a lungo termine. Nel Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) trial<sup>35</sup> è stato confrontato il trattamento con ASA e clopidogrel (300 mg subito seguiti da 75 mg/die) *versus* ASA e placebo in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST. I pazienti sono stati randomizzati entro 24 ore dall'insorgenza della sintomatologia e la terapia è stata continuata per 3-12 mesi. Non è stata imposta alcuna limitazione all'impiego di altri farmaci e ad eventuali procedure di rivascolarizzazione. Nel gruppo trattato con clopidogrel è stata evidenziata una riduzione pari al 20% ( $p < 0.001$ ) del primo endpoint primario combinato (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus) rispetto al gruppo di controllo. Anche il secondo endpoint primario (costituito dai singoli eventi del primo endpoint primario o da ischemia refrattaria), ha avuto un'incidenza inferiore nel gruppo trattato con clopidogrel ( $p < 0.001$ ). Va sottolineato che i benefici del clopidogrel sono stati rilevati già 24 ore dopo l'inizio della terapia e si sono mantenuti per tutta la durata del follow-up (media di 9 mesi). Allo stesso modo nel Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY-TIMI 28) trial<sup>36</sup>, pazienti con sindrome coronarica acuta ad ST soprasslivellato (STEMI) sono stati randomizzati in fase acuta a ricevere clopidogrel o placebo in associazione a fibrinolitico e ASA. Entro 48-192 ore sono stati sottoposti a stu-

dio coronarografico: il trattamento con clopidogrel è stato associato ad una riduzione pari al 6,7% ( $P < 0,001$ ) nell'incidenza di morte, infarto miocardico ricorrente prima dell'angiografia e di evidenza angiografica di occlusione della coronaria responsabile dell'evento acuto (end-point primario combinato clinico-angiografico). L'efficacia della terapia combinata con ASA e clopidogrel nel favorire un migliore outcome dei pazienti è stata recentemente evidenziata anche nel Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction (COMMIT) trial<sup>37</sup>. In questo studio, pazienti con sospetto infarto miocardico sono stati randomizzati a ricevere, in associazione all'ASA, clopidogrel (75 mg) o placebo entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi fino al termine dell'ospedalizzazione, per un periodo massimo di 4 settimane. L'incidenza dell'endpoint primario combinato che comprendeva morte, re-infarto miocardico e ictus cerebrali avvenuti entro la fine del trattamento, è stata significativamente inferiore ( $p = 0.002$ ) nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto al gruppo trattato con placebo. La maggiore efficacia della terapia combinata con clopidogrel e ASA è chiaramente riconducibile esclusivamente ad un'azione indipendente e sinergica dei due farmaci nel prevenire la trombosi coronarica.

### **Rivascolarizzazione percutanea e inibitori GP IIb/IIIa**

L'angioplastica con impianto di stent rappresenta la strategia di immediata stabilizzazione meccanica della placca coronarica. Nei pazienti con STEMI, l'angioplastica primaria, se eseguita

entro 90 minuti dal primo contatto medico da parte di un'equipe esperta, rappresenta la migliore strategia terapeutica, consentendo di ripristinare il flusso nella coronaria colpevole in modo completo e persistente<sup>38</sup>. In caso di sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST in pazienti a rischio medio-elevato, diversi studi clinici<sup>39-41</sup> hanno evidenziato come il trattamento migliore sia una strategia invasiva che preveda lo studio coronarografico e la conseguente ed eventuale rivascolarizzazione percutanea entro 24-48 ore dall'evento; tale strategia deve essere affiancata da un intenso trattamento antiaggregante ed anticoagulante che permetta di esaltarne l'efficacia riducendo le complicanze ischemiche.

L'angioplastica coronarica con impianto di stent, pur non influenzando di per se la composizione della placca, ne permette la stabilizzazione attraverso una serie di interventi meccanici, quali la compressione e la ridistribuzione assiale lungo la parete vasale, il ripristino di un lume adeguato e la stabilizzazione della pervietà attraverso il posizionamento di uno stent<sup>42</sup>. In tal senso il ruolo dello stent coronarico è fondamentale al fine di prevenire l'occlusione acuta del vaso, temibile complicanza dell'angioplastica con solo pallone, dovuta alle conseguenze della rottura traumatica dell'endotelio e della placca medesima in seguito alla dilatazione meccanica.

Lo stent coronarico infatti previene il ritorno elastico ("recoil") vascolare, fa aderire alla parete vasale eventuali dissezioni endoteliali e rotture di placca ed incrementa il flusso ematico attraverso il lume vasale dilatato, favorendo così la dispersione del

trombo e in tal modo riducendo significativamente il rischio di un'occlusione coronarica acuta<sup>43</sup>. In questo modo viene facilitata la progressiva guarigione della lacerazione intimale attraverso un processo di riparazione endoteliale, che si esaurisce entro 30 giorni e che porta alla stabilizzazione della placca coronarica.

L'angioplastica con stent deve però essere eseguita nel contesto di un efficace trattamento medico antiaggregante (ASA, tienopiridinici e inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa) e anticoagulante (eparina o bivalirudina), per impedire la sovrapposizione trombotica sulla lesione e ridurre il rischio di complicanze ischemiche<sup>44</sup>. In particolare, nei trenta giorni successivi alla procedura, periodo in cui si completa il processo di riparazione endoteliale, è di fondamentale importanza la duplice terapia antiaggregante (ASA e clopidogrel), per prevenire la trombosi intrastent<sup>45,46</sup>.

Va inoltre sottolineato come, nei pazienti a più alto rischio trombotico, i farmaci inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa apportino un contributo fondamentale ai fini della stabilizza-

zione della placca e della riduzione delle complicanze trombotiche nell'ambito della rivascolarizzazione percutanea. Questi benefici sono dovuti al ruolo chiave delle piastrine nella fisiopatologia della trombosi arteriosa e, quindi, delle complicanze acute che possono verificarsi durante e dopo angioplastica coronarica.

Questa classe di farmaci ha un potente e rapido effetto inibitore sulle piastrine, bloccando la via finale dell'aggregazione piastrinica attraverso l'inibizione del recettore glicoproteico IIb/IIIa di membrana, impedendo così la formazione di ponti di fibrinogeno tra le piastrine<sup>47</sup>.

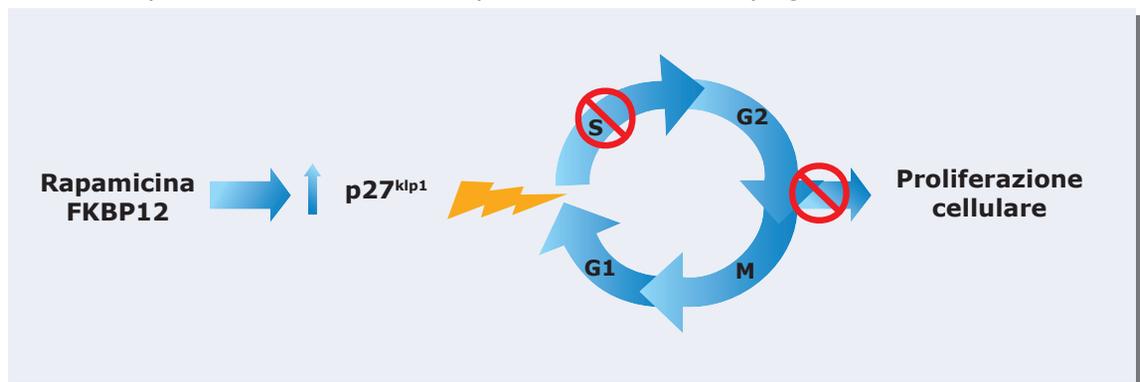
La principale complicanza a distanza dell'angioplastica coronarica è costituita dalla restenosi intra-stent. Il processo di restenosi è dovuto ad un'eccessiva proliferazione neointimale nell'ambito del fisiologico e necessario processo di riparazione endoteliale che segue all'angioplastica<sup>48</sup>. Quando il grado di restenosi diviene critico, il vantaggio apportato a breve termine dall'angioplastica è annullato dalla proliferazione intimale e dal conseguente restringimento del lume vasale; molto raramen-

te ad essa consegue una re-instabilizzazione della lesione coronarica.

Negli ultimi anni, l'introduzione di stent a rilascio di farmaco (stent medicati) ha fornito al cardiologo un presidio in grado di combattere molto efficacemente il fenomeno delle restenosi<sup>49</sup>. Tali stent presentano un rivestimento polimerico attraverso il quale il farmaco viene rilasciato nel giro di alcune settimane. Attualmente gli stent medicati in commercio utilizzano due farmaci, la rapamicina e il taxolo, che ostacolano l'iperplasia intimale esercitando un'azione antinfiammatoria e antiproliferativa (figura 2)<sup>50,51</sup>.

I risultati clinici di questi stent nel ridurre la restenosi sono stati eccellenti in tutti i sottogruppi di lesioni in cui sono stati studiati e il loro utilizzo consente di trattare efficacemente anche categorie di lesioni nelle quali il risultato a distanza con gli stent metallici tradizionali è gravato da percentuali di restenosi molto elevate, tra queste le stenosi lunghe e diffuse, le lesioni nei vasi di piccolo calibro, le biforcazioni, le occlusioni e le lesioni nei pazienti diabetici<sup>52,53</sup>.

**Figura 2.** Meccanismo d'azione degli stent medicati. La rapamicina previene la proliferazione dei linfociti T e delle cellule muscolari lisce bloccando la progressione del ciclo cellulare da G1 a S. Il legame del farmaco al suo recettore citosolico (FK506 binding protein 12) inibisce la down-regulation di P27, un inibitore ubiquitario delle chinasi ciclino-dipendenti che attivano la progressione del ciclo cellulare.



## ACE-inibitori

Diversi studi clinici hanno evidenziato una ridotta incidenza di eventi coronarici acuti nei pazienti trattati con ACE-inibitori.

In particolare l'Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) trial<sup>54</sup> ha confrontato il trattamento per 5 anni con ramipril (10 mg/die) versus placebo in pazienti ad elevato rischio di sviluppare eventi cardiovascolari (aventi età maggiore di 55 anni e affetti da patologia vascolare o da diabete mellito con almeno un fattore di rischio cardiovascolare principale aggiuntivo). Nel gruppo trattato con ACE-inibitore è stata rilevata una riduzione pari al 22% nella frequenza dell'endpoint primario combinato che comprendeva infarto miocardico, ictus e morte per causa cardiovascolare. Va sottolineato che il beneficio apportato da ramipril era solo in minima parte riconducibile all'effetto anti-ipertensivo del farmaco, visto che la maggior parte dei pazienti arruolati nello studio non era iperteso e che la riduzione media della pressione arteriosa sistolica è stata pari a 2-3 mmHg.

L'efficacia degli ACE-inibitori nel ridurre l'incidenza degli eventi cardiovascolari è stata altresì dimostrata nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica stabile a basso rischio. Nell'Efficacy of Perindopril in Reduction of Cardiovascular Events Among Patients with Stable Coronary Artery Disease (EUROPE)<sup>55</sup> trial, tutti i pazienti sono stati inizialmente trattati con perindopril per 4 settimane e successivamente randomizzati a ricevere perindopril (8 mg/die) o placebo per un periodo di almeno 3 anni. L'incidenza dell'endpoint primario combi-

nato, che comprendeva morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, e arresto cardiaco, era significativamente ridotta ( $p=0.003$ ) nel gruppo trattato con ACE-inibitore. Il beneficio, evidenziato sia nei soggetti ipertesi che in quelli normotesi, è stato rilevato a partire da 12 mesi dopo l'inizio del trattamento ed è progressivamente aumentato fino alla fine del follow-up.

L'impiego degli ACE-inibitori è stato associato ad un migliore outcome dei pazienti anche nei trials clinici condotti in fase acuta dopo lo sviluppo di infarto miocardico. Nel Fourth International Study of Infarct Survival (ISIS-4)<sup>56</sup>, la somministrazione di captopril è stata associata ad una significativa riduzione della mortalità rispetto al placebo già a partire da qualche giorno dopo l'inizio del trattamento. Proprio la precocità dell'effetto, non spiegabile con l'influenza del rimodellamento ventricolare post-infartuale, suggerisce che questi farmaci possano favorire la stabilizzazione della placca.

In effetti gli ACE-inibitori sono in grado di modulare diverse fasi del processo aterosclerotico, inibendo la formazione dell'angiotensina II e il catabolismo della bradichinina. L'angiotensina II favorisce infatti la disfunzione endoteliale, la proliferazione delle cellule muscolari lisce e la produzione di molecole pro-trombotiche. Viceversa, la bradichinina controbilancia l'effetto dell'angiotensina sull'endotelio, in particolare favorendo la sintesi di ossido nitrico<sup>57-60</sup>.

## Acidi grassi omega-3

Gli acidi grassi omega-3 possono favorire la stabilizzazione della placca aterosclerotica influenzando il processo infiam-

matorio-infiltrativo che caratterizza la placca instabile. È stato infatti dimostrato come gli omega-3 vengano incorporati nella placca determinando una minore espressione di molecole di adesione e di mediatori dell'infiammazione da parte delle cellule endoteliali, dei miociti e dei macrofagi, una minore infiltrazione leucocitaria e un cappuccio fibroso meno sottile<sup>61</sup>. L'ipotesi più plausibile per spiegare tale fenomeno è che si tratti di un processo di modulazione dell'espressione genica. A favore del precoce vantaggio apportato dalla somministrazione degli acidi grassi omega-3 in termini di stabilizzazione della placca, vale la pena ricordare un recente lavoro condotto su soggetti in attesa di endoarterectomia carotidea. I pazienti sono stati randomizzati alla supplementazione dietetica con omega-3 o con omega-6. La successiva analisi delle placche aterosclerotiche ottenute dall'endoarterectomia ha mostrato una riduzione significativa dell'infiltrazione macrofagica e linfocitaria nei soggetti trattati con omega-3 rispetto al gruppo in trattamento con omega-6, in un periodo medio di soli 42 giorni<sup>62</sup>. Tuttavia, nonostante la chiara evidenza del potenziale meccanismo di stabilizzazione della placca da parte degli acidi grassi omega-3, sul piano clinico non sono ancora stati ottenuti risultati indicativi dell'efficacia di queste molecole nella prevenzione di eventi cardiovascolari di tipo ischemico. Nel trial del Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI)<sup>63</sup>, i pazienti sopravvissuti ad un recente infarto miocardico sono stati randomizzati in quattro gruppi ricevendo, per un periodo di 3,5

anni, un supplemento giornaliero di acidi grassi omega-3, di vitamina E, di entrambi, o nessun supplemento; nel gruppo trattato con omega-3 è stata rilevata una riduzione significativa dell'endpoint primario combinato, che comprendeva morte per qualsiasi causa, infarto miocardico non fatale e ictus non fatale. Tuttavia, tale effetto dipendeva interamente dalla riduzione della mortalità, in quanto non c'era differenza nell'ambito dei diversi gruppi circa l'incidenza di eventi cardiovascolari non fatali. In considerazione di questo risultato e del fatto che la morte improvvisa per cause cardiache è risultata ridotta del 45%, è verosimile ritenere che il beneficio apportato dagli acidi grassi omega-3 sia stato quindi dovuto primariamente alla prevenzione delle morti per aritmia, che sono il 50-60% di quelle che si verificano entro 1 ora dopo

l'infarto, cioè prima che compaia la necrosi miocardica. In effetti, differenti evidenze ottenute *in vitro* e *in vivo* concordano nell'indicare una forte potenzialità antiaritmica degli acidi grassi omega-3, riconducibile ad una complessa modulazione della conduttanza dei canali ionici nella membrana plasmatica delle cellule cardiache<sup>64</sup>.

## Antibiotici

L'associazione fra l'infezione da *Chlamydia pneumoniae* e l'aterosclerosi è suggerita sia da studi epidemiologici, in cui pazienti con coronaropatia hanno frequentemente elevati titoli anticorpali verso tale patogeno, sia dal frequente riscontro a livello dell'ateroma di antigeni di questa specie microbica<sup>65</sup>. Pertanto è stato suggerito che la terapia antibiotica possa favorire la stabilizzazione delle placche atero-

sclerotiche, migliorando la funzione endoteliale e contrastando gli effetti dei patogeni sia all'interno della placca che a livello sistemico<sup>66</sup>.

Numerosi trial clinici hanno valutato se il trattamento dell'infezione da *Chlamydia pneumoniae* sia di beneficio nella prevenzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica sia stabile che instabile. In una recente meta-analisi<sup>67</sup> coinvolgente 19.217 pazienti è stato dimostrato che la terapia antibiotica non esercita nessun effetto sulla riduzione della mortalità o degli eventi cardiovascolari nei pazienti con cardiopatia ischemica. Questo insuccesso potrebbe essere almeno in parte legato alla difficoltà degli agenti antimicrobici di penetrare all'interno dell'ateroma. Tali farmaci non vengono pertanto raccomandati nella terapia routinaria delle sindromi coronariche acute. **TiM**

## Bibliografia

1. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
2. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
3. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-1009.
4. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:106-112.
5. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 285:1711-1718.
6. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
7. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-1316.
8. Correia LC, Sposito AC, Lima JC, et al. Anti-inflammatory effects of atorvastatin (80 mg) in unstable angina e non Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 92:298-301.
9. Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, et al. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 2002; 106:1447-1452.
10. Kinlay S, Schwartz GG, Olsson AG, et al. High-dose atorvastatin enhances the decline in inflammatory markers in patients with acute coronary syndromes in the MIRACL study. *Circulation* 2003; 108:1560-1566.
11. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, et al. Pravastatin treatment increases collagen content and decrease lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid

- plaques. Implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103:926-933.
12. **Rabbani R, Topol EJ.** Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovascular Research* 1999; 41:402-417.
  13. **Sposito AC, Chapman MJ.** Statin therapy in acute coronary syndromes. Mechanistic insight into clinical benefit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22:1524-1534.
  14. **Takemoto M, Liao J.** Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:1717-1719.
  15. **Davignon J, Ganz P.** Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109 (suppl III):27-32.
  16. **Dupruis J, Tardif J-C.** Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. *Circulation* 1999; 99:3227-3233.
  17. **Ray KK, Cannon CP.** Pathological changes in acute coronary syndromes: the role of statin therapy in the modulation of inflammation, endothelial function and coagulation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2004; 18:89-101.
  18. **Rosenson RS, Tangney CC.** Antiatherothrombotic properties of statins. Implication for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279:1643-1650.
  19. **Lewis HD, Davis J, Archibald D, et al.** Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
  20. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction:ISIS-2. ISIS-2 (second international study of infarct survival) collaborative group. *Lancet* 1988 13; 2(8607):349-360.
  21. **Cairns J, Gent M, Singer J, et al.** Aspirin, sulphinpyrazone, or both in unstable angina. *N Engl J Med* 1985;313:1369-75.
  22. **Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al.** Aspirin, heparin or both to treat unstable angina. *N Engl J Med* 1988;319:1105-1111.
  23. **The RISC Group.** Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336:827-830.
  24. **Awtry EH, Loscalzo J.** Aspirin. *Circulation* 2000; 101:1206-1218.
  25. **Libby P, Simon DL.** Inflammation and thrombosis. The clot thickens. *Circulation* 2001; 103:1718-1720.
  26. **Aukrust P, Wæhre T, Damaš JK, et al.** Inflammatory role of platelet in acute coronary syndromes. *Heart* 2001; 86:605-606.
  27. **Hundelshausen P, Weber KSC.** RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. *Circulation* 2001; 103:1772-1777.
  28. **Kennon S, Price CR, Mills PG, et al.** Interaction between aspirin and C-reactive protein release in non ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1266-1270.
  29. **Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al.** Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100:793-798.
  30. **Steer KA, Wallace TM.** Aspirin protects low density lipoprotein from oxidative modification. *Heart* 1997; 77:333-337.
  31. **Maree AO, Fitzgerald DJ.** Aspirin and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2004; 92:1175-1181.
  32. **Tegeder I, Pfeilschifter J.** Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. *The FASEB journal* 2001; 15:2057-2072.
  33. **Quinn MJ, Fitzgerald DJ.** Ticlopidine and clopidogrel. *Circulation* 1999; 100:1667-1672.
  34. **Mehta SR, Yusuf S.** Short and long term oral antiplatelet therapy in acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:79S-88S.
  35. **Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al.** Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events (CURE) trial. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
  36. **Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al** (TIMI Study Group). Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352:1179-1189.
  37. **COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol In Myocardial Infarction Trial) collaborative group.** Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1607-1621.
  38. **The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24:28-66.
  39. **Fragmin and fast revascularization during instability in coronary artery disease investigators.** Invasive compared with non invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study. *Lancet* 1999; 354:708-715.
  40. **Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al.** Invasive versus conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction following treatment with tirofiban: rationale and study design of the international TACTICS-TIMI18 trial. *Treat Angina with aggrastat and determine cost of therapy with an invasive or conservative strategy. Thrombolysis in myocardial infarction. AM J Cardiol* 1998; 82:731-736.
  41. **Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al.** Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Randomized Intervention Trial of Un-*

- stable Angina. *Lancet* 2002; 360:743-751.
42. **Ambrose JA, Martinez EE.** A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation* 2002; 105:2000-2004.
  43. **Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, et al.** Comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:489-495.
  44. **Smith SC, Feldman TE, Hirshfeld JW, et al.** ACC/AHA/SCAI guideline update for percutaneous coronary intervention. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on practice guidelines (ACC/AHA/SCAI writing committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention). *JACC* 2006; 47:e1-e121.
  45. **Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al.** A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339:1665-1671.
  46. **Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P.** Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin after coronary stenting: the clopidogrel aspirin stent international cooperative study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102:624-629.
  47. **Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, et al.** Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1103-1115.
  48. **Birmani R, Farb A.** Pathology of in-stent restenosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999; 10:499-506.
  49. **Abizaid A, Costa MA, Blanchard D, et al.** Ravel Investigators. Sirolimus-eluting stents inhibit neointimal hyperplasia in diabetic patients. Insights from the RAVEL Trial. *Eur Heart J* 2004; 25:107-112.
  50. **Moses JW, Leon MB, Popma JJ, et al.** SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349:1315-1323.
  51. **Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al.** TAXUS-IV Investigators. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350:221-231.
  52. **Ardissino D, Cavallini C, Bramucci E, et al.** SES-SMART Investigators. Sirolimus-eluting vs uncoated stents for prevention of restenosis in small coronary arteries: a randomized trial. *JAMA* 2004; 292:2727-2734.
  53. **Dibra A, Kastrati A, Mehilli J, et al.** ISAR-DIABETES Study Investigators. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353:663-670.
  54. **The Heart Outcomes Prevention Evaluation study investigators.** Effects of an angiotensin converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events, in high risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
  55. **The EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators.** Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362:782-788.
  56. **ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction.** ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345:669-685.
  57. **Candido RA, Jandeleit-Dahm K, Cao Z, et al.** Prevention of accelerated atherosclerosis by angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2000; 106:246-253.
  58. **Vaughan DE, Lazos SA, Tong K, et al.** Angiotensin II regulates the expression of plasminogen activator inhibitor-1 in cultured endothelial cells: a potential link between the renin-angiotensin system and thrombosis. *J Clin Invest* 1995; 95:995-1001.
  59. **Brown NJ, Agirbasli MA, Williams GH, et al.** Effect of activation and inhibition of the renin-angiotensin system on plasma PAI-1. *Hypertension* 1998; 32:1225-1232.
  60. **Hornig B, Kohler C, Drexler H, et al.** Role of bradykinin in mediating vascular effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in humans. *Circulation* 1997; 95:1115-1118.
  61. **De Caterina R, Cybulsky MI, Clinton SK, et al.** The omega-3 fatty acid docosahexaenoate reduces cytokine-induced expression of pro-atherogenic and pro-inflammatory proteins in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1829-1836.
  62. **Thies F, Garry JM, Yaqoob P, et al.** Association of n-3 polyunsaturated fatty acids with stability of atherosclerosis plaques: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:477-485.
  63. **Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.** Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447-455.
  64. **De Caterina R, Madonna R.** Effetti antiaritmici degli acidi grassi omega-3. Una rassegna. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3:297-308.
  65. **Forrester JS.** Prevention of plaque rupture: a new paradigm of therapy. *Ann Intern Med* 2002; 137:823-833.
  66. **Rabbani R, Topol EJ.** Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovascular Research* 1999; 41:402-417.
  67. **Andravs R, Berger JS, Brown DJ, et al.** Effects of antibiotic therapy on outcomes of patients with coronary artery disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293:2641-2647.