

Modulare la placca aterosclerotica per ridurre gli eventi cardiovascolari

Impatto del trattamento con rosuvastatina

Atherosclerotic plaque modulation to reduce cardiovascular events Impact of rosuvastatin treatment

Summary

The link between cholesterolaemia and the cardiovascular risk is now well established. Clinical trials and meta-analyses based on statin therapy have shown that the reduction of risk is proportional to the decrease in LDL, regardless of the baseline level of serum LDL-cholesterol. Furthermore a series of recent studies has shown that the decrease in clinical events occurs through stabilization of the atherosclerotic plaques achieved using statins, some of which are more able to reduce the size of the plaques themselves than others. Nevertheless, recent studies have shown that the decrease in cardiovascular risk also depends on the anti-inflammatory effect. Again in this case, few statins, such as rosuvastatin, have been found to be more efficient than others in causing a decrease in CRP. To sum up, recent studies have confirmed the effectiveness of statins in modulating atherosclerotic plaques and that the effects on LDL and inflammation are greater for some more powerful types of statins than others.

E. Manzato, S. Urbinati. Atherosclerotic plaque modulation to reduce cardiovascular events. Impact of rosuvastatin treatment. *Trends Med* 2009; 9(1):9-18.

© 2009 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Enzo Manzato¹, Stefano Urbinati²

¹Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Padova

²Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Bellaria, Bologna

Key words:
cholesterol
residual risk
HDL
rosuvastatin
event*

✉ Enzo Manzato

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche
Università degli Studi
Via Giustiniani, 2
35128 Padova

L'aterosclerosi è una degenerazione *infiammatoria* ad andamento cronico delle arterie elastiche, caratterizzata dal progressivo accumulo di materiale lipidico negli spazi sub-endoteliali^{1,2}. Tali alterazioni si realizzano nei Paesi con stili di vita occidentalizzati sin dall'adolescenza, con la formazione di placche aterosclerotiche nei principali vasi arteriosi^{3,4}. Il numero e le dimensioni delle placche nel letto vascolare costituiscono il cosiddetto *carico aterosclerotico* (atherosclerotic burden). Fino ad alcuni anni fa si riteneva che il carico aterosclerotico fosse l'unico predittore di eventi clinici, secondo il principio *molte placche molti eventi*: in realtà le informazioni provenienti da studi di fisiopatologia, da valutazioni anatomopatologiche *post mortem*

e dall'impiego delle tecniche di visualizzazione intravascolare diretta con ultrasuoni (IVUS) suggeriscono che, mentre dimensioni e posizione delle placche correlano assai bene con *l'angina stabile*, il rischio di andare incontro ad un evento cardiocircolatorio acuto (ictus, infarto, etc) è determinato anche da altri fattori, oltre dimensione e posizione della placca, di cui due importanti:

1. la propensione *della placca* alla rottura^{5,6};
2. la propensione *del paziente* agli eventi^{7,8}.

In sintesi, benché il numero e le dimensioni delle placche correlino con il rischio di eventi acuti, perché questi si verifichino è necessario *anche* che le placche siano instabili, ovvero propense alla rottura.

La maggiore o minore propensione alla rottura è determinata dalla presenza di molteplici fattori, di natura generalmente infiammatoria tendenti ad assottigliare la capsula esterna e ad *infarcire* il nucleo lipidico centrale, creando una condizione di grande instabilità. Questa visione dinamica della placca ed il ruolo svolto dai fattori di destabilizzazione è in grado di spiegare l'intero spettro delle manifestazioni cliniche nel paziente con vasculopatia aterosclerotica, dall'angina stabile (AS) alle sindromi coronariche acute (SCA)⁹⁻¹¹.

Stabilizzare la placca per ridurre gli eventi

Una grande quantità di studi ha dimostrato che la riduzione della colesterolemia totale, ed in particolare della frazione LDL (LDL-C), è in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari, indipendentemente dalla misura adottata (dieta, statine, fibrati, etc.). Fra i farmaci testati, le statine si sono dimostrate la classe più efficace e maneggevole e, dopo oltre 20 anni di studi clinici e sperimentali, si può affermare che esse siano fra le molecole più studiate in medicina.

Effetti "pleiotropici" delle statine

Tutti gli studi di intervento con statine hanno dimostrato che esse riducono il rischio aterosclerotico interferendo con alcuni parametri lipidici (LDL, HDL, ApoA, etc). L'efficacia nel ridurre gli eventi è proporzionale all'efficacia nell'interferire con la sintesi di questi lipidi. Benchè questi effetti, mediati dall'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril Coenzima A reduttasi (HMG-

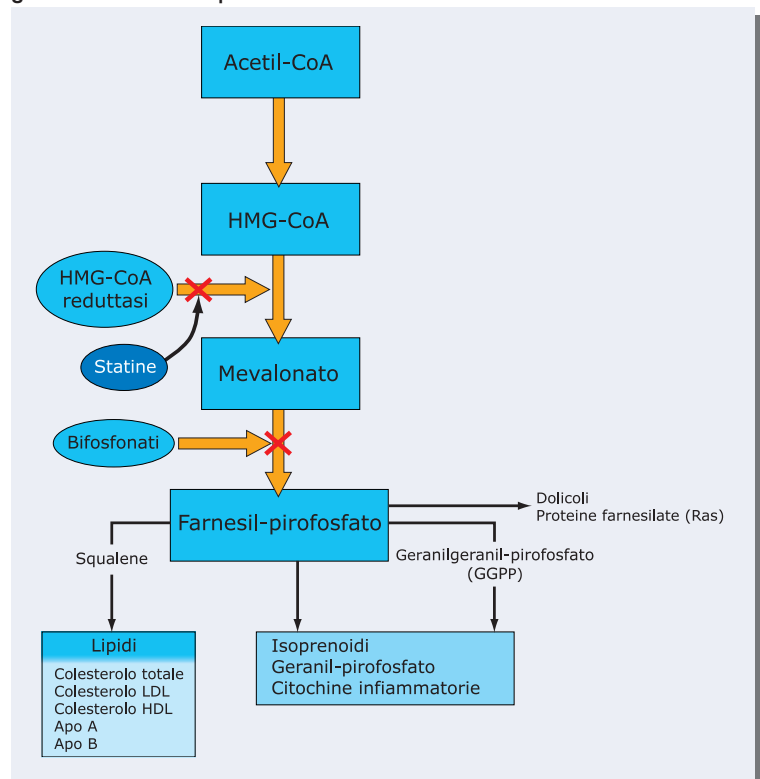
CoA reduttasi), siano stati i primi ad essere scoperti, studi successivi hanno evidenziato che una quota dei benefici clinici associati al trattamento con statine poteva essere riconducibile ad alcuni effetti extra-lipidici, detti anche *effetti pleiotropici*^{12,13}. E' oggi noto che la maggior parte degli effetti pleiotropici è riconducibile all'attivazione di una seconda via metabolica responsabile dell'inibizione di quei mediatori infiammatori che tanta parte giocano nel rendere instabile la placca (figura 1). Anche gli effetti *extra-lipidici* sono effetti di classe ed appartengono a tutte le statine ma, esattamente come quelli lipidici, hanno ampiezza diversa per ciascuna statina. I benefici extralipidici delle statine, per esempio sulla componente in-

fiammatoria attraverso la riduzione della PCR, sono stati ben evidenziati sia negli studi di placca (REVERSAL, METEOR) sia negli studi con end-point clinici, in particolare nel PROVE-IT^{14,15}. Allo stato dei fatti si può affermare che tutte le statine agiscono con gli stessi meccanismi (*lipidici ed extra-lipidici*), ma che l'ampiezza delle azioni varia da statina a statina.

Lipidi→placca→eventi

La capacità di ridurre gli eventi clinici è stata dimostrata per tutte le statine con ampiezza proporzionale alla loro capacità di ridurre le LDL. Alcuni studi hanno anche consentito di valutare gli effetti del trattamento sulla placca, dimostrando anche in questo caso

Figura 1. Effetti biologici delle statine: agli effetti lipidici si associano quelli extra-lipidici (pleiotropici) provenienti dall'inibizione del geranyl- e farnesil-pirofosfato.



che i benefici (blocco o rallentamento della crescita dell'ateroma) variavano in relazione alla capacità di ridurre le LDL, e che per ottenere l'arresto della placca probabilmente è necessario portare le concentrazioni plasmatiche di LDL a valori assai minori (~70 mg/dL) rispetto a quelli fissati dalle Linee Guida per la prevenzione secondaria (≤ 100 mg/dL)^{16,17}.

Ad esempio rosuvastatina, con gli studi ASTEROID (A Study To Evaluate the Effect of ROsuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma burden) e METOR (Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin) ha dimostrato di bloccare significativamente il processo di aterogenesi (80% dei trattati) e, in percentuali importanti di pazienti (10-15%), addirittura di invertire il fenomeno aterogenetico, *svuotando* la placca^{18,19}. Questi risultati confermano quanto è stato osservato nello studio REVERSAL con ator-

vastatina ad alto dosaggio, in cui una strategia "aggressiva" risultava vantaggiosa rispetto ad una strategia "usual care" con la somministrazione di pravastatina 40 mg, e sono di straordinaria importanza per almeno tre ragioni: 1) evidenziano per la prima volta che l'aterogenesi può essere interrotta o invertita; 2) indicano che tale effetto si può raggiungere a partire da un valore soglia delle LDL ben identificato e raggiungibile *solo* con una statina molto efficace a dosaggio massimale ($< 60-70$ mg/dL); 3) questo target lipidico particolarmente ambizioso correla bene sia con la regressione del volume delle placche coronariche osservate nell'ASTEROID sia con la riduzione degli eventi aterotrombotici.

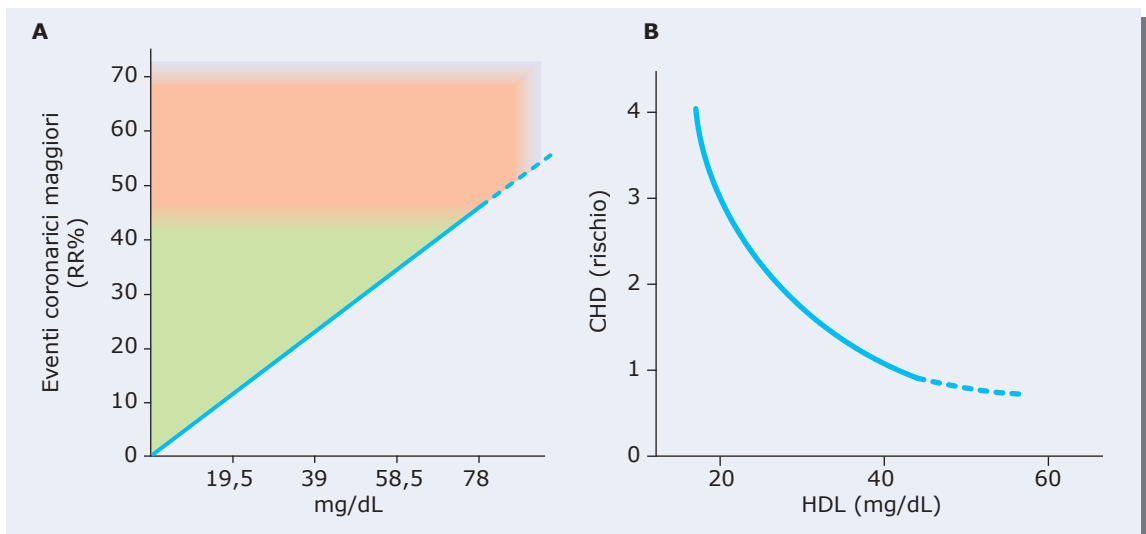
Oltre le LDL

I grandi trial condotti con statine hanno evidenziato che le LDL, pur essendo un target irrinunciabile di qualunque terapia ipolipemizzante, non

possono essere l'unico obiettivo se si vogliono massimizzare i risultati clinici. In questo contesto non può essere infatti trascurato, come purtroppo è accaduto per molto tempo, il ruolo delle HDL. La riduzione del rischio relativo (RR) è infatti proporzionale *sia* alla riduzione delle LDL *sia* all'incremento delle HDL, secondo una relazione precisa (figura 2).

Negli ultimi anni numerosi studi di intervento hanno dimostrato che esiste un limite oltre il quale la riduzione del rischio clinico non è più apprezzabile, ovvero i pazienti ancorchè trattati in modo "ottimale" continuano ad andare incontro ad eventi: tale rischio è definito *rischio residuo* e può essere considerato come il limite dell'attuale approccio ipolipemizzante^{20,21}. Si pone quindi il problema se, per incidere ulteriormente sul rischio residuo non si debbano raggiungere riduzioni delle LDL ancora maggiori, come suggerito per i pazienti ad alto

Figura 2. Effetto della riduzione delle LDL (mg/dL) sugli eventi: nel pannello (A) relazione fra riduzione delle LDL in valore assoluto (mg/dL) ed eventi coronarici maggiori; nel pannello (B) relazione fra incremento delle HDL e rischio di CHD. L'area colorata sovrastante la curva del pannello (A) corrisponde al rischio residuo nei pazienti trattati, e quindi all'area di guadagno della risposta ancora disponibile.



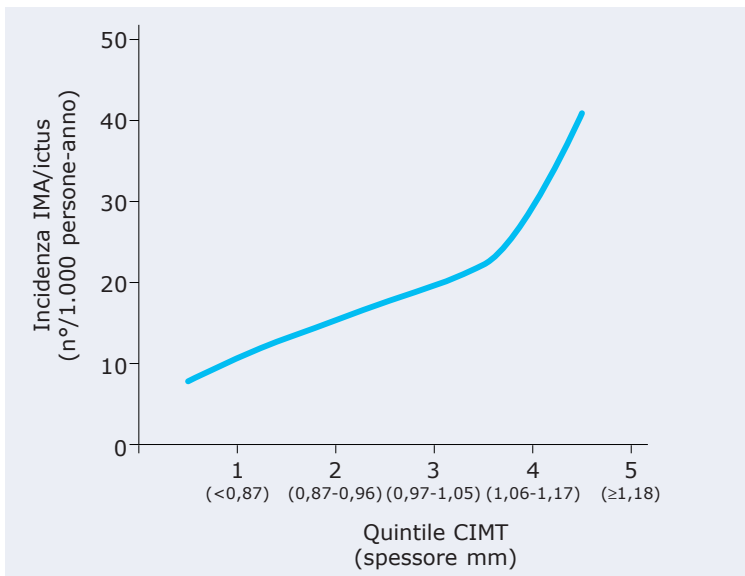
rischio, e se non sia quindi necessario impiegare una statina capace di agire più efficacemente su tutti i parametri coinvolti nell'aterogenesi, non solo su LDL ed HDL, con *un approccio globale*, ma anche sui fattori extra-lipidici di destabilizzazione della placca (fibrinogeno, PCR, etc).

E' possibile osservare una regressione della placca?

Numerosi studi di popolazione hanno dimostrato l'esistenza di una relazione diretta fra l'entità dello spessore intima-media misurato a livello della carotide (CIMT), e la presenza di placche coronariche e gli eventi cardiocircolatori. In una coorte del Cardiovascular Health Study (CHS), 4.476 individui sono stati seguiti per 6,2 anni dopo valutazione ecografica CIMT al basale e stratificazione in 5 gruppi con CIMT crescente²². La registrazione del numero di infarti ed ictus durante il follow-up (267 nuovi IMA e 284 nuovi ictus) ha evidenziato che il rischio di eventi aumentava progressivamente con l'ispessimento intimo-mediale e che fra gli eventi registrati nei soggetti appartenenti al quintile più basso (RR=2,7) e quelli appartenenti al quintile più alto (RR=5,5) vi era un incremento del rischio di 3,87 volte dopo aggiustamento per età e sesso (figura 3).

I risultati di questo studio sono interessanti perchè correlano bene l'aterosclerosi carotidea non solo agli eventi cerebrali, come sarebbe lecito attendersi, ma anche agli eventi coronarici, con la stessa efficacia e significatività statistica ($p < 0.001$). Inoltre, è stato

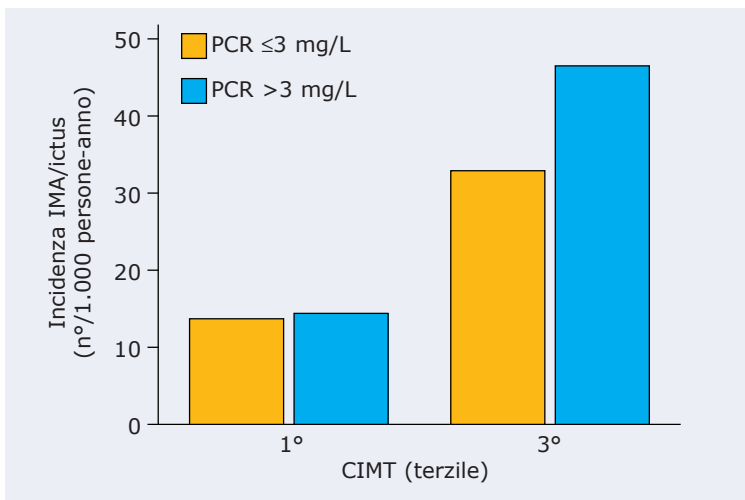
Figura 3. Relazione fra CIMT, calcolato come valore medio su carotide comune e carotide interna, ed eventi cardiovascolari (IMA o ictus). (Dati da O'Leary D 1999²²).



possibile osservare che per 1 mm di incremento di CIMT, il rischio di eventi tende a raddoppiare. In una valutazione più recente condotta sempre su una coorte del CHS, 5.020

pazienti sono stati stratificati in tre terziili sulla base del CIMT e ciascun gruppo è stato inoltre valutato in relazione ai valori di PCR al basale (PCR ≤ 3 mg/L o PCR > 3

Figura 4. Effetto congiunto dell'ispessimento CIMT e della PCR sul tasso di eventi cardiovascolari: con bassi valori di PCR (≤ 3 mg/L) il rischio di eventi aumenta di 2,4 volte nei pazienti con maggior carico aterosclerotico (III terzile) rispetto a quelli con minor carico (I terzile); quando però aumenta l'infiammazione subclinica (PCR ≥ 3 mg/L), il rischio fra i due gruppi aumenta sensibilmente: questa eccedenza è dovuta esclusivamente alla presenza di elevati valori di PCR. (Dati da Cao JJ 2003²³).



mg/L)²³. Dopo 12 anni di follow-up sono stati registrati sia i decessi cardiovascolari sia la mortalità totale: per valori di PCR >3 mg/L si è registrato un incremento di eventi cardiovascolari fatali (IMA, ictus) *indipendentemente* dallo spessore intima-media carotideo (figura 4).

PCR e modulazione della placca

Le concentrazioni di PCR sono quindi associate agli eventi clinici in modo progressivamente crescente con il carico aterosclerotico. Questa relazione dimostra che il carico aterosclerotico a livello delle carotidi riflette bene l'aterosclerosi generale ed è un predittore sensibile di eventi cardiocircolatori. Lo studio ci dice inoltre che se le placche carotidee sono immerse in un contesto infiammatorio (PCR >3 mg/L), la probabilità che esse trombizzino è molto più elevata. Gli Autori dello studio hanno calcolato che valori di PCR >3 mg/L conferiscono una eccedenza di RR di eventi cardio- e cerebrovascolari pari al 54%: ciò significa che una terapia capace di ridurre significativamente le concentrazioni di PCR può ridurre il rischio di eventi in misura ampia, ed *indipendentemente* dalla riduzione delle LDL. D'altra parte le statine non hanno tutte la stessa efficacia nel sopprimere la componente infiammatoria.

Molto recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio RISCA (Recurrence and Inflammation in the Acute Coronary Syndromes) che ha evidenziato come la PCR misurata con tecniche ad alta sensibilità (PCRhs) è un efficace marcatore prognostico in pa-

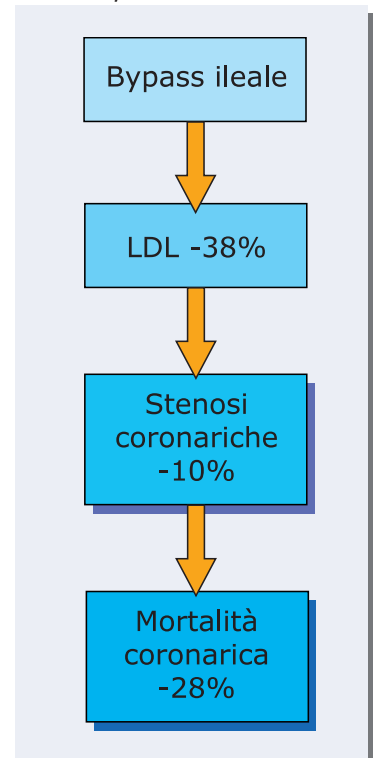
zienti con SCA recentemente dimessi²⁴. Sempre recentemente è stato osservato che elevati valori pre-operatori di PCRhs misurati in pazienti sottoposti a bypass coronarico correlavano bene con gli indici di mortalità a medio termine (9 mesi)²⁵. Il ruolo della PCR sulla modulazione della placca è apparso evidente nel REVERSAL, dove anche quando il trattamento "usual care" (pravastatina 40 mg/die) ha raggiunto gli stessi livelli di LDL del trattamento intensivo (atorvastatina 80 mg/die), non si è osservato il medesimo beneficio sulla placca, suggerendo che altri fattori abbiano concorso nel bloccare la progressione nel braccio intensivo: l'ampia riduzione della PCR è stata indicata come il candidato più probabile, data la maggior riduzione della PCR nei trattati con atorvastatina (37%) rispetto a pravastatina (5%)¹⁵. Questa osservazione è coerente con i recenti risultati dello studio JUPITER (Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin)²⁶. In questo contesto è utile osservare che i pazienti inclusi nello JUPITER presentavano valori di LDL basale pari a ~110 mg/dL e valori di PCRhs pari a ~4,2 mg/L. Ad esclusione della quota di pazienti con sindrome metabolica, questi pazienti possono essere considerati a rischio basso-moderato. Il trattamento con rosuvastatina (20 mg/die) per 1,9 anni ha ridotto la PCRhs del 37% e le LDL del 50% con effetti rilevanti sugli eventi cardiovascolari maggiori (RR -47%)^{27,28}. Sul ruolo della PCR come marker di instabilità di placca non sembrano esservi più dub-

bi, ed in tal senso vanno intese anche le raccomandazioni congiunte CDC/AHA²⁹.

Placca ed eventi negli studi clinici

I dati sul rapporto fra LDL e progressione della placca registrati negli studi osservazionali sono stati confermati dagli studi di intervento con statine o altri trattamenti ipolipemizzanti. Il primo studio che ha evidenziato come alla riduzione delle LDL corrispondeva una parallela riduzione delle stenosi coronariche, e che a questo effetto sulla placca corrispondeva una riduzione degli eventi, è stato il PrOgram on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH), nel quale pazienti obesi con dislipidemia familiare sono sta-

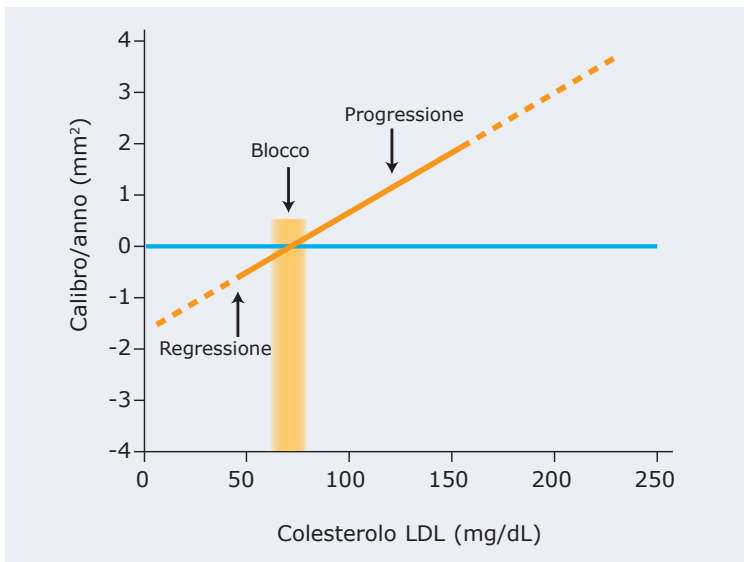
Figura 5. Relazione fra riduzione delle LDL, stenosi coronariche e mortalità coronarica nello studio POSCH. (Dati da Buchwald H 1992³⁰).



ti sottoposti a resezione ileale parziale³⁰. A fronte di una riduzione delle LDL del 38% si osservò *sia* una riduzione delle stenosi coronariche a tre anni *sia* una riduzione della mortalità coronarica pari al 28% (figura 5).

Questi risultati sono stati successivamente confermati da altri studi di intervento, nei quali ad un rallentamento della progressione si è associata una riduzione degli end-point clinici, in particolare lo studio HATS¹⁶. In pochi casi tuttavia il trattamento con statine, anche ad alte dosi, ha bloccato la progressione della placca o ha invertito il processo aterogenetico. Nella maggior parte degli studi clinici il trattamento intensivo ha solo rallentato la progressione, ciò probabilmente a causa dell'efficacia inadeguata delle statine utilizzate fino ai primi anni 2000 per raggiungere la soglia critica di LDL al di sotto della quale il flusso lipidico verso la placca eguaglia il flusso in uscita, bloccandone l'accrescimento. Gli unici studi che hanno dimostrato di bloccare o invertire il processo in percentuali ampie di pazienti sono stati quelli con rosuvastatina o con atorvastatina ad alto dosaggio. Fino alla pubblicazione dei dati di von Birgelen, non era

Figura 6. Variazione del lume coronarico in rapporto alla riduzione delle LDL. Il valore soglia oltre il quale l'accrescimento della placca si interrompe è situato fra 70 e 75 mg/dL. (Dati da von Birgelen 2003³¹).



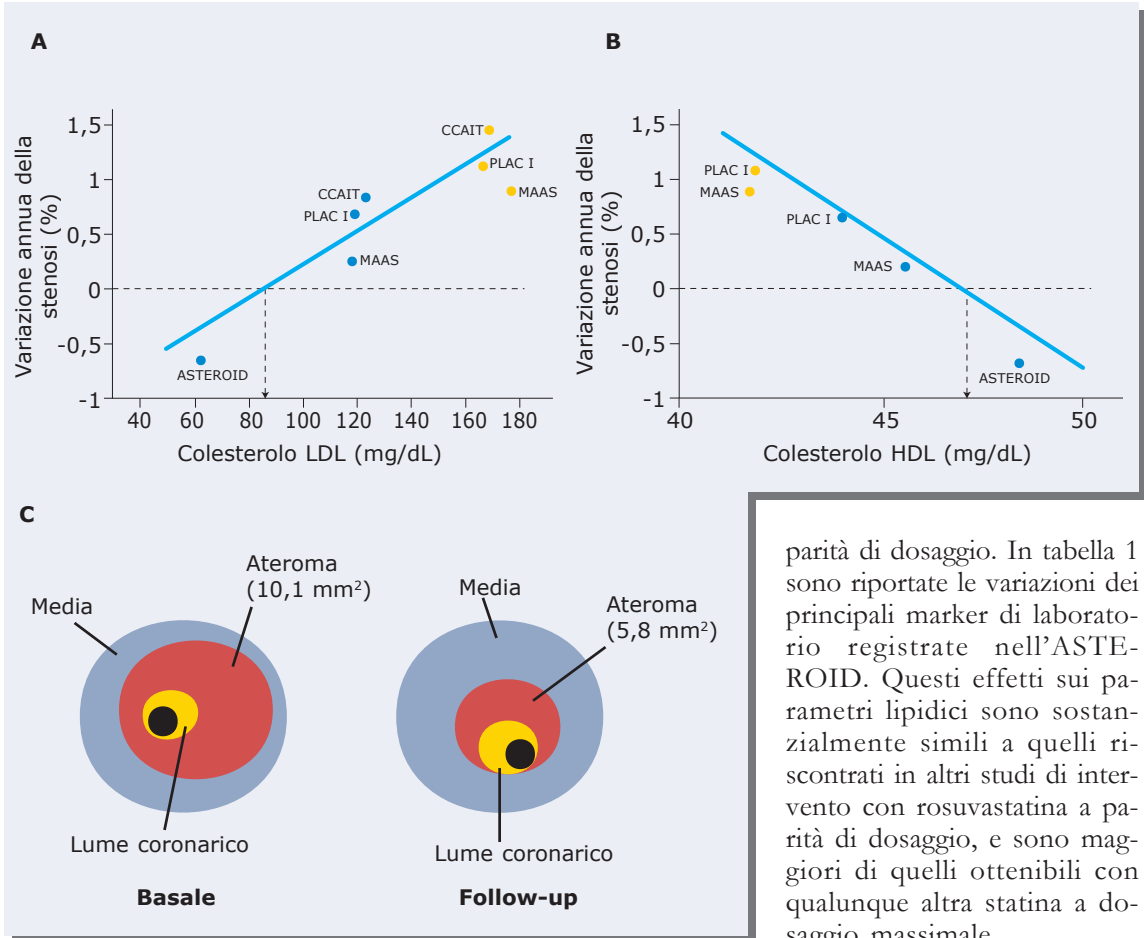
neppure certo che il processo di accrescimento potesse essere bloccato, nè quale fosse il valore soglia di LDL da raggiungere per interrompere l'accrescimento ed iniziare la regressione³¹. In questo studio pionieristico la valutazione IVUS di 60 coronarie sinistre dopo 12 mesi di trattamento aggressivo permise di porre su una curva i dati di rallentamento della progressione in relazione alle concentrazioni LDL raggiunte, con un cut-off per il blocco della progressione intorno a 70 mg/dL (figura 6).

Un altro aspetto cruciale di questo studio è l'aver individuato *anche* una relazione fra HDL e progressione, nonché fra HDL e LDL, con un rapporto ottimale LDL/HDL $\leq 1,3$, il rapporto ottenuto nello studio ASTEROID con rosuvastatina (40 mg/die). Questo rapporto è di enorme importanza, perché indica il ruolo cruciale delle HDL, ma anche l'azione che qualunque statina deve essere in grado di esercitare su questi due parametri contemporaneamente se si vuole realmente bloccare

Tabella 1. Effetti del trattamento con rosuvastatina (40 mg/die) sui principali marker lipidici registrati nello studio ASTEROID. (Dati da Nissen SE 2006¹⁸).

Marker	Valore basale (mg/dL)	Variazione	
		mg/dL	%
LDL	127	-69	-53
HDL	41	+8	+15
TG	135	-26	-14
Apo B100	125	-53	-41
Apo A-1	135	+15	+9
Apo B/Apo A-1 ratio	0,93	0,49	-46
LDL/HDL ratio	3,1	1,3	-58

Figura 7. Relazione fra valori di LDL (A) ed HDL (B) e volume dell'ateroma nei bracci di trattamento (pallina azzurra) o di controllo (pallina gialla) di vari studi clinici. Nel pannello (C) variazione effettivamente registrata dell'area dell'ateroma (da 10,1 a 5,8 mm²) in un paziente incluso nell'ASTEROID. (Dati da Nissen SE 2006¹⁸).



parità di dosaggio. In tabella 1 sono riportate le variazioni dei principali marker di laboratorio registrate nell'ASTEROID. Questi effetti sui parametri lipidici sono sostanzialmente simili a quelli riscontrati in altri studi di intervento con rosuvastatina a parità di dosaggio, e sono maggiori di quelli ottenibili con qualunque altra statina a dosaggio massimale.

I risultati attesi sulla placca sono stati pienamente confermati nello studio ASTEROID: su 319 pazienti valutabili a 24 mesi per il Volume dell'Ateroma (AV) misurato nel segmento (10 mm) più malato, 249 pazienti (78%) hanno evidenziato regressione del volume ed il 22% arresto della progressione o progressione lieve. Lo stesso risultato è stato ottenuto sul Volume Totale dell'Ateroma (TAV) misurato con angiografia coronarica quantitativa: regressione nel 78% dei trattati e blocco o progressione nel rimanente 22%. Se questi dati sono paragonati con quelli ottenuti con pravastatina (40 mg/die) o atorvastatina (80 mg/die)

re il processo aterogenetico. Se per esempio si ipotizza di trattare pazienti con valori basali medi di LDL pari a 135 mg/dL e HDL pari a 45 mg/dL, valori molto comuni nella pratica clinica, per ottenere il blocco della progressione si devono ottenere le seguenti riduzioni:

- LDL -50% (68 mg/dL)
- HDL +15% (52 mg/dL)
- LDL/HDL = 68/52 = 1,30.

Riduzioni di tale ampiezza sono state riscontrate negli studi clinici effettuati con rosuvastatina, e ciò spiega i risultati del METEOR e dell'ASTEROID, mentre nello

studio REVERSAL, il trattamento massimale con atorvastatina (80 mg/die) ha ridotto le LDL di circa il 50% ma ha lasciato inalterate le HDL, con un rapporto LDL/HDL pari ad 1,78, determinando solo un rallentamento della progressione, con pochi pazienti che andarono incontro a una vera e propria regressione della placca¹⁴.

Rosuvastatina: effetti sulla placca

Gli studi con rosuvastatina hanno evidenziato la superiore efficacia della molecola rispetto a tutte le altre statine a

nello studio REVERSAL, si può costruire una retta che evidenzia bene la *superiore capacità* di rosuvastatina di *svuotare* la placca (figura 7).

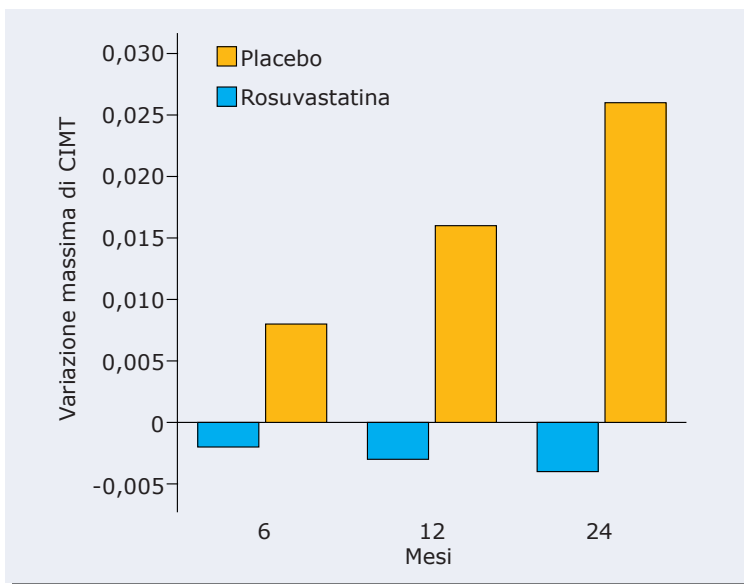
I dati ottenuti nello studio ASTEROID sono stati confermati a livello carotideo dallo studio METEOR, nel quale 984 pazienti a basso rischio coronarico ($\leq 10\%$ a 10 anni) ed aterosclerosi subclinica sono stati trattati per due anni con rosuvastatina 40 mg/die ($n^\circ=702$) o con placebo ($n^\circ=282$)¹⁹. Anche in questo caso le variazioni dei principali parametri lipidici sono risultate sovrapponibili a quelle registrate nell'ASTEROID ad eccezione dell'incremento più modesto delle HDL (+8%). In questo studio l'endpoint primario era costituito dall'incremento CIMT su 12 siti carotidei. Il trattamento con rosuvastatina ha bloccato la progressione del complesso intima-media sin dal sesto mese di trattamento, determinando addirittura una riduzione tendenziale di 0,0014 mm/anno di trattamento. Se però questo dato è comparato con il braccio placebo, nel quale si è registrato un incremento pari a 0,013 mm/anno, la differenza fra i due bracci risulta pari a 0,014 mm, con elevata significatività (figura 8).

Ancora una volta questi dati confermano ciò che fino a pochi anni fa era un'ipotesi teorica non da tutti ritenuta possibile, e che cioè il *processo aterosclerotico può essere invertito*.

Rosuvastatina: effetti sugli eventi in prevenzione primaria

I recentissimi dati del JUPITER ottenuti su una popola-

Figura 8. Effetto del trattamento con rosuvastatina (40 mg/die) dopo due anni di trattamento sullo spessore intima-media carotideo. (Dati da Crouse JR 2007¹⁹).



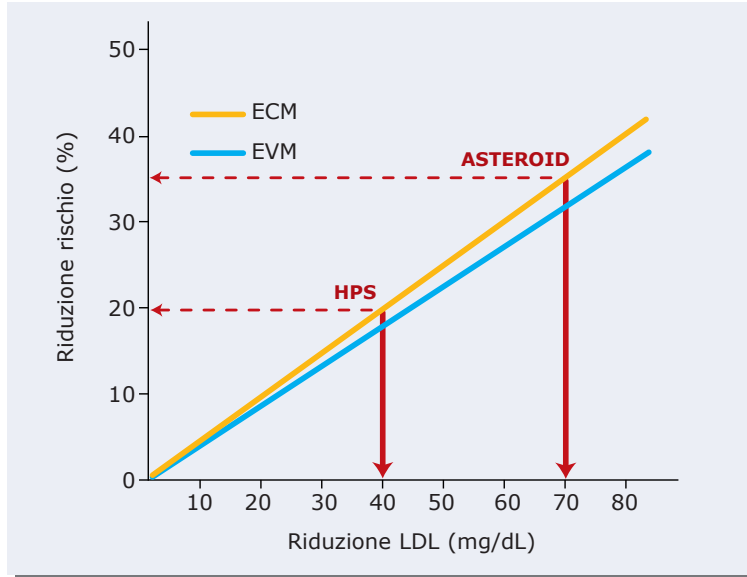
zione con bassi livelli di LDL (~110 mg/dL) ed elevati valori di PCRhs all'inclusione (~4,2 mg/L) sono coerenti con quanto atteso sulla base dei dati sin qui riportati. In questo studio, il trattamento con rosuvastatina (20 mg/die) ha ridotto le LDL di circa il 50% dopo 1,9 anni di follow-up (da 100 mg/dL a 55 mg/dL). Sulla base della previsione di figura 9, ovvero della meta-analisi di Baigent, la riduzione delle LDL di questa entità avrebbe dovuto indurre una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovas-

colari maggiori del 25-30%. In realtà i risultati del JUPITER sono stati quasi doppi rispetto a quelli attesi, con elevata significatività statistica ($p < 0.0002$) (tabella 2). Con una riduzione di RR di eventi cardiovascolari maggiori pari al 47% e per IMA pari al 63%, lo studio JUPITER diviene un punto di riferimento in prevenzione primaria. Sarebbe interessante conoscere i risultati in alcune sottopopolazioni, in particolare quella con SM. La riduzione delle LDL osservata in questo studio è superiore a quella ot-

Tabella 2. Effetti del trattamento con rosuvastatina (20 mg/die) in pazienti senza segni di malattia aterosclerotica e con elevati livelli di PCR. (Dati da Ridker et al 2008²⁶).

End-point	RR (%)
IMA (non fatali)	-67
IMA (tutti)	-63
Ictus (tutti)	-66
IMA+ ictus + decessi CV	-47
Mortalità totale	-20

Figura 9. Tasso di eventi coronarici maggiori (ECM) e vascolari maggiori (EVM) attesi dopo riduzione delle LDL di 1,8 mmol/L (70 mg/dL). La retta è stata costruita sulla meta-analisi di Baigent dopo trattamento con rosuvastatina (40 mg/die) per 1 anno.



tenuta in altri trial di prevenzione primaria e secondaria ma i risultati ottenuti sembrano essere spiegati solo dalla forte riduzione della PCRhs in pazienti con elevati valori basali di questo marker. La maggior incidenza di casi di diabete nei trattati va meglio delucidata, ma non si tratta del primo trial con statine che abbia riportato tale effetto³².

Conclusione

La possibilità di visualizzare l'evoluzione della parete arteriosa dopo trattamento intensivo con una statina in grado

di agire in misura più ampia su più target lipidici contemporaneamente (LDL, HDL ApoB, ApoA-I e relativi rapporti), si prospetta come la nuova frontiera nel trattamento dell'aterosclerosi. Tutti i dati degli studi clinici e numerose meta-analisi suggeriscono che un approccio su più target è indispensabile per ridurre in maniera apprezzabile il rischio residuo dopo trattamento ipolipemizzante con statine. Secondo le acquisizioni più recenti non solo le statine hanno una diversa potenza sulle LDL, ma anche sulla componente infiammatoria e

quindi sulla capacità di modulare la placca aterosclerotica. Lo studio PROVE-IT, che voleva dimostrare che gli effetti pleiotropici sono uguali per le diverse statine, ha visto fallire l'ipotesi per la quale era stato disegnato, e sulla stessa linea va interpretato il recente studio ENHANCE, con l'associazione simvastatina-ezetimibe, dove, pur essendo stato raggiunto un risultato ragguardevole sulla riduzione di LDL (-58%), non è stato osservato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo con simvastatina da sola sull'ispessimento intima-media carotideo³³.

Alcune statine, come atorvastatina ad alto dosaggio (80 mg) e soprattutto rosuvastatina 10 mg o 20 mg, si sono dimostrate superiori alle altre non solo nel raggiungimento di riduzioni LDL particolarmente importanti (fino a 50-60 mg/dL), ma anche nella capacità di arrestare o, per la rosuvastatina, anche di fare regredire le lesioni aterosclerotiche e inoltre di agire in misura maggiore anche sugli effetti extralipidici e sulla componente infiammatoria, come dimostrato dalla straordinaria riduzione della PCR e dalla conseguente riduzione degli eventi cardiovascolari osservati con la rosuvastatina nello studio JUPITER. **TiM**

Bibliografia

1. Foin N, Evans P, Krams R. Atherosclerosis: cell biology and lipoproteins - new developments in imaging of inflammation of the vulnerable plaque. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19:98-100.
2. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420:868-874.
3. Simoes C, Bianciardi G, Toti P, et al. World Health Organization

- (WHO) and the World Heart Federation (WHF) Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PBDAY) Study. Lipid and raised lesion distribution in the right coronary artery of young people. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9:277-283.
4. Homma S, Troxclair DA, Zieske AW; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research

- Group. Histological topographical comparisons of atherosclerosis progression in juveniles and young adults. *Atherosclerosis* 2008; 197:791-798.
5. Hackett D, Davies G, Maseri A. Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9:1317-1323.
 6. Lee R, Libby P. The unstable atheroma. *Atheroscler Thromb*

- Vasc Biol 1997; 17:1859-1867.
7. **Naghavi M, Falk E, Hecht HS, et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient—Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006; 98(2A):2H-15H.
 8. **Páramo JA, Rodríguez JA, Orbe J.** Vulnerable plaque versus vulnerable patient: emerging blood biomarkers for risk stratification. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2007; 7:195-201.
 9. **Ohlmann P, Kim SW, Mintz GS, Pregowski J, et al.** Cardiovascular events in patients with coronary plaque rupture and non-significant stenosis. *Am J Cardiol* 2005; 96:1631-1635.
 10. **Hellings WE, Peeters W, Moll FL, et al.** From vulnerable plaque to vulnerable patient: the search for biomarkers of plaque destabilization. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17:162-171.
 11. **Lombardo A, Biasucci LM, Lanza GA, et al.** Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation* 2004; 109:3158-3163.
 12. **Akdim F, van Leuven SI, Kastelein JJ.** Pleiotropic effects of statins: stabilization of the vulnerable atherosclerotic plaque? *Curr Pharm Des* 2007; 13:1003-1012.
 13. **Wang CY, Liu PY, Liao JK.** Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. *Trends Mol Med* 2008; 14:37-44.
 14. **Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al;** REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1071-1080.
 15. **Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al.** C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352:20-28.
 16. **Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al.** Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-1592.
 17. **Schoenhagen P, Tuzcu EM, Apperson-Hansen C, et al.** Determinants of arterial wall remodeling during lipid-lowering therapy: serial intravascular ultrasound observations from the Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Therapy (REVERSAL) trial. *Circulation* 2006; 113:2826-2834.
 18. **Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al;** ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006; 295:1556-1565.
 19. **Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al.** METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297:1344-1353.
 20. **Hausenloy DJ, Yellon DM.** Targeting residual cardiovascular risk: raising high-density lipoprotein cholesterol levels. *Heart* 2008; 94:706-714.
 21. **Superko RH, King S.** Is lowering low-density lipoprotein an effective strategy to reduce cardiac risk? *Circulation* 2008; 117:560-568.
 22. **O'Leary D, Polak JF, Kronmal MA, et al.** Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999; 340:14-22.
 23. **Cao JJ, Thach C, Manolio TA, et al.** C-reactive protein, carotid intima-media thickness, and incidence of ischemic stroke in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 2003; 108:166-170.
 24. **Bogaty P, Boyer L, Simard S, et al.** Clinical utility of C-reactive protein measured at admission, hospital discharge, and 1 month later to predict outcome in patients with acute coronary disease. The RISCA (recurrence and inflammation in the acute coronary syndromes) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:2339-2346.
 25. **Palmerini T, Marzocchi A, Marzocchi C, et al.** Preoperative C-reactive protein levels predict 9-month mortality after coronary artery bypass grafting surgery for the treatment of left main coronary artery stenosis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007; 31:685-690.
 26. **Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH, et al;** for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195-2207.
 27. **Hlatky MA.** Expanding the orbit of primary prevention. Moving beyond JUPITER. *N Engl J Med* 2008; 359:2280-2282.
 28. **Ridker MP.** The time for cardiovascular inflammation reduction trials has arrived: how long to go for hsCRP? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:1222-1224.
 29. **Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al;** PEACE Investigators. Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2007; 115:1528-1536.
 30. **Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, et al.** Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events. Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH) Group. *JAMA* 1992; 268:1429-1433.
 31. **von Birgelen C, Hartmann M, Mintz GS, et al.** Relation between progression and regression of atherosclerotic left main coronary artery disease and serum cholesterol levels as assessed with serial long-term (> or =12 months) follow-up intravascular ultrasound. *Circulation* 2003; 108:2757-2762.
 32. **Sasaki J, Iwashita M, Komo S.** Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. *J Atheroscler Thromb* 2006; 13:123-129.
 33. **Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al.** Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358:1431-1443.