

FARMACOLOGIA CLINICA

TRATTAMENTO IPOLIPEMIZZANTE PRECOCE NELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE: STUDIO COMPARATIVO ATORVASTATINA VS EZETIMIBE/SIMVASTATINA

LUCA MIRCOLI^{1,2}, IRINA ARENDAR³, MARCO NEGRINI⁴, GIUSEPPE PROTASONI⁴, CARLO TURRI⁴, ROMANO SEREGNI⁴

¹Divisione di Cardiologia, Ospedale "A. Manzoni", Lecco; ²Divisione di Cardiologia, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, Milano; ³Divisione di Cardiologia, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano; ⁴Divisione di Cardiologia, Ospedale Fatebenefratelli, Milano

SOMMARIO

Premesse: le statine riducono la mortalità in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA). Se tale vantaggio dipenda dalla riduzione del colesterolo (COL) o da altri effetti "non lipidici" non è tuttavia ancora determinato.

Obiettivi: confrontare due differenti strategie farmacologiche con analogo effetto ipolipemizzante somministrate precocemente in pazienti affetti da SCA valutando la proteina C reattiva ultrasensibile (hsCRP) come biomarcatore "non lipidico".

Metodi: 40 pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto S-T (STEMI) o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto S-T/angina instabile ad alto rischio (NSTEMI/UA) e sintomatologia insorta entro 24 ore sono stati assegnati alternativamente a trattamento con Atorvastatina 40 mg vs Ezetimibe 10 mg/Simvastatina 20 mg. In pronto soccorso sono stati valutati COL totale e hsCRP. COL totale, hsCRP, COL LDL, COL HDL, trigliceridi (Tg) sono stati rivalutati dopo 24 ore, 6 giorni, 1 mese, 6 mesi. Sono stati inoltre considerati i dati di mortalità e recidive cardiache non fatali.

Risultati: I gruppi (Atorvastatina vs Ezetimibe/Simvastatina) erano omogenei per età (61,1 vs 62,6 anni), sesso (M/F, 13/7 vs 14/6), quadro d'esordio (STEMI 8 vs 8, NSTEMI/UA 12 vs 12), COL totale (225,6±43,3 vs 230,8±41,9 mg/dl, media±DS, p=ns), LDL (127,2±20,5 vs 122,4±28,6 mg/dl, media±DS, p=ns), HDL (46,6±8,3 vs 40,8±7,9 mg/dl, media±DS, p=ns), hsCRP (4,9±2,0 vs 5,0±2,2, mg/l, media±DS, p=ns), Tg (143,8±34,9 vs 152,2±20,4 mg/dl, media±DS, p=ns). Dopo 30 giorni COL totale, COL LDL erano similmente e significativamente ridotti nei due gruppi (-35% vs -39% e -27% vs -30%, rispettivamente) così come hsCRP (-68% vs -70%) e rimanevano bassi dopo 6 mesi. HDL e Tg non hanno mostrato significative variazioni. Nessun evento fatale né differenze tra trattamenti sulle recidive nel follow up.

Conclusioni: COL totale, COL LDL e hsCRP vengono similmente e drasticamente ridotti con entrambe le strategie ipolipemizzanti. L'effetto "non lipidico" appare vincolato alla riduzione assoluta di colesterolo, indipendentemente dalla strategia farmacologica utilizzata.

Parole chiave: Sindrome coronarica acuta, atorvastatina, simvastatina/ezetimibe, colesterolo totale, colesterolo LDL, hsCRP.

Indirizzo per la corrispondenza

Dott. Luca Mircoli
Divisione di Cardiologia, Ospedale "A. Manzoni"
Via dell'Eremo, 9/11 - 23900 Lecco
E-mail: lucamircoli@yahoo.it

Premesse

Il termine sindrome coronaria acuta (SCA) definisce un ampio spettro di patologie cardiache il cui denominatore comu-

ne è l'ischemia miocardica acuta dovuta alla formazione di un trombo intracoronarico che determina l'interruzione parziale o completa del flusso di sangue al tessuto miocardico tributario di quel vaso (1, 2). Secondo le attuali linee guida ESC/AHA (3, 4) tale definizione include l'infarto miocardico con sopraslivellamento S-T (STEMI), l'infarto miocardico senza sopraslivellamento S-T e l'angina instabile (NSTEMI/UA).

Il substrato patogenetico è l'instabilizzazione della placca aterosclerotica coronarica (5). Tra i numerosi fattori biologici implicati nel favorire tale fenomeno, il colesterolo plasmatico ed in particolare quello contenuto nelle lipoproteine a bassa densità (LDL), ha dimostrato un ruolo determinante (6, 7).

L'approccio farmacologico più promettente e con i maggiori risultati di efficacia sull'evoluzione naturale della malattia aterosclerotica (8) e sulla stabilizzazione della placca coronarica (9) è infatti la terapia con le statine.

Alcuni studi ne hanno valutato l'effetto precoce nei pazienti con SCA dimostrando che esiste un vantaggio della somministrazione di alti dosaggi (10-12) indipendentemente dai valori di colesterolo basale (13). Sono pertanto stati ipotizzati meccanismi protettivi "non lipidici" (14, 15) come il miglioramento della funzione endoteliale, l'effetto antitrombotico e anti-infiammatorio.

Un effetto evidente delle statine è infatti quello di ridurre il livello plasmatico della Proteina C reattiva valutata con metodica ultrasensibile (hsCRP, 16, 17) marker infiammatorio associato a prognosi peggiore nei pazienti con SCA (18) e in pazienti sottoposti a PTCA elettiva (19).

Le statine tuttavia non sono l'unico presidio farmacologico efficace nella riduzione di colesterolo e hsCRP. Esistono infatti

due fonti principali di formazione del colesterolo nell'organismo: la sintesi endogena e l'assorbimento intestinale. Le statine inibiscono la sintesi epatica, ma non l'assorbimento intestinale del colesterolo. L'ezetimibe è un inibitore selettivo della proteina NPC1L1 (Niemann-Pick C1 Like 1 protein) che è cruciale per l'assorbimento del colesterolo attraverso l'enterocita (20).

L'effetto è la riduzione dell'assorbimento del colesterolo a livello intestinale, sia di origine biliare sia alimentare (21). È relativamente recente l'idea di associare questo farmaco alle statine al fine di ottenere un potente effetto ipocolesterolemizzante utilizzando dosi più basse di statina. Tale associazione ha già dimostrato estrema efficacia nella riduzione dei valori di colesterolo LDL (22) e della hsCRP (23).

Ciò che è ancora oggetto di studio è se tale differente strategia ipolipemizzante abbia una sovrapponibile efficacia farmacologica e clinica anche nel setting clinico delle SCA.

Il presente studio ha valutato, in pazienti affetti da STEMI e NSTEMI/UA ad alto rischio, definito come Grace risk score >140 (3) con indicazione alla esecuzione di coronarografia nelle prime 24 ore dalla diagnosi, l'effetto su colesterolo e hsCRP di due diversi trattamenti ipolipemizzanti (Atorvastatina 40 mg vs Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg) somministrati precocemente al momento dell'accettazione in Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC).

I valori di colesterolo totale, delle frazioni lipidiche e di hsCRP sono stati valutati in fase acuta, dopo 6 giorni, 1 mese e 6 mesi dall'evento indice. Sono stati inoltre valutati la mortalità, i nuovi eventi cardiaci, e la tollerabilità alle terapie somministrate.

Materiali e metodi

Popolazione dello studio e criteri di arruolamento

Abbiamo programmato uno studio monocentrico, prospettico, in aperto. Sono stati arruolati 40 pazienti con diagnosi di SCA: 24 pazienti con diagnosi di Angina Instabile/Infarto Miocardio Acuto senza sopraslivellamento del tratto ST ad alto rischio (UA/NSTEMI, GRACE risk score >140) e 16 pazienti con diagnosi di Infarto Miocardio Acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Tutti pazienti erano giunti al Pronto Soccorso (PS) dell'Ospedale Fatebenefratelli di Milano dal Settembre 2007 ad aprile 2008.

I criteri di inclusione erano i seguenti:

- Diagnosi di SCA (UA/NSTEMI ad alto rischio o STEMI).
- Ottenimento del consenso informato sul trattamento.

I criteri di esclusione erano i seguenti:

- Età <18 o >80 anni.
- Trattamento con statine in corso.
- Grave comorbidità concomitante (insufficienza renale, patologie neoplastiche terminali, severo scompenso cardiaco, presentazione in shock cardiogeno).

All'arrivo in PS ogni paziente era sottoposto a valutazione anamnestica, esame obiettivo, ECG, ecocardiogramma con valutazione frazione di eiezione (FE) e volumi sistole/diastolici del ventricolo sinistro, esami di laboratorio che comprendevano valutazione del Colesterolo Totale e della hsCRP.

I pazienti con diagnosi di SCA venivano ricoverati presso l'UTIC dove venivano assegnati alternativamente (1:1) a trattamento con Atorvastatina 40 mg/die (Atorva) vs associazione Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg/die (Eze/Simva). La terapia

veniva immediatamente somministrata al momento del ricovero.

I pazienti venivano tutti sottoposti a procedura coronarografica entro 24 ore con grado di urgenza dipendente dalla diagnosi di esordio secondo il timing suggerito dalle linee guida in funzione della diagnosi (3, 4).

Protocollo

Parametri ematochimici: la determinazione dei valori di colesterolo totale e hsCRP veniva eseguita in ogni paziente prima della assegnazione alla terapia in occasione del prelievo standard di pronto soccorso per emocromo, creatinina, troponina I, creatin chinasi (CPK), glutammato-ossalacetato transaminasi (GOT), glutammato-piruvato transaminasi (GPT), glicemia. Dopo l'inizio dei trattamenti, il mattino successivo veniva ripetuto il prelievo in cui si valutava, in aggiunta agli stessi parametri, il colesterolo frazionato (LDL, HDL) e i trigliceridi.

Un prelievo per valutazione di hsCRP, colesterolo totale, LDL, HDL, trigliceridi, emocromo, creatinina, CPK, GOT, GPT, veniva programmato dopo 6 giorni e dopo 1 e 6 mesi. Il target per valutare l'efficacia clinica della terapia somministrata era il valore di colesterolo LDL <100 mg/dl.

Parametri angiografici: lo studio delle stenosi coronariche riscontrate durante angiografia eseguita in fase acuta veniva effettuato mediante Analisi Quantitativa Computerizzata (QCA, 24). Venivano incluse nell'osservazione tutte le stenosi trattate mediante angioplastica coronarica percutanea (PTCA) considerando il numero di lesioni trattate, il numero di Stent e la lunghezza complessiva degli Stent per singolo paziente.

Follow up clinico: per ciascun paziente sono state eseguite 2 visite di follow up con ECG. Sono stati raccolti i dati relati-

vi a mortalità totale, nuovi eventi cardiaci, nuove procedure di rivascularizzazione, ricoveri per ogni causa, necessità di sospensione del trattamento per intolleranza o tossicità.

Analisi statistica

In ciascun gruppo di trattamento è stata calcolata la frequenza relativa del genere (maschile o femminile), della presenza di diabete, di ipertensione arteriosa, di storia di ipercolesterolemia e/o ipertrigliceridemia non trattata e di tabagismo in corso o pregresso, della diagnosi di esordio (UA/NSTEMI, STEMI). È stata riportata inoltre la frequenza relativa di mortalità per ogni causa, mortalità cardiaca, ricovero per sindrome coronarica o IMA, ricovero per cause non cardiache, sospensione del trattamento per intolleranza o tossicità. Le differenze tra gruppi per variabili non continue sono state comparate mediante test χ^2 . L'età, il numero di lesioni trattate, il numero e la lunghezza di Stent per paziente sono espressi come Media \pm Deviazione Standard (DS) in entrambi i gruppi e comparata mediante test τ di Student per dati non appaiati.

La comparazione dei dati ematochimici è stata valutata mediante analisi della varianza (ANOVA) ed eventuale test τ per osservazioni ripetute.

Risultati

Le popolazioni assegnate ai due gruppi di trattamento erano omogenee (Tab. 1).

Non si sono evidenziate infatti differenze tra gruppi nell'età media e nella distribuzione delle frequenze relative dei sessi. Erano equamente rappresentati nei due gruppi i principali fattori di rischio: diabete, ipercolesterolemia (Col totale >200 mg/dl) e/o ipertrigliceridemia (triglice-

Tabella 1 - Dati relativi all'età e alle frequenze relative (con valore percentuale) di sesso, prevalenza dei fattori di rischio, ipercolesterolemia (colesterolo totale >200 mg/dl), ipertrigliceridemia (trigliceridi >170 mg/dl), ipocolesterolemia HDL (Col HDL <40 mg/dl nei maschi e <45 mg/dl nelle femmine), quadro clinico di esordio e modalità di trattamento interventistico nella popolazione studiata. L'analisi statistica non ha verificato differenze significative tra gruppi per nessuna delle variabili considerate.

	ATORVA (n=20)	EZE/SIMVA (n=20)	p
Femmine	7 (35%)	6 (30%)	ns
Maschi	13 (65%)	14 (70%)	ns
Età	61.1 \pm 14.0	62.6 \pm 12.1	ns
Diabete	6 (30%)	6 (30%)	ns
Iperensione	14 (70%)	15 (75%)	ns
Ipercolesterolemia	10 (50%)	10 (50%)	ns
Ipertrigliceridemia	12 (60%)	9 (45%)	ns
Dislipidemia mista	9 (45%)	8 (40%)	ns
Ipocolesterolemia HDL	6 (30%)	6 (30%)	ns
Fumo attivo	12 (60%)	9 (45%)	ns
STEMI	8 (40%)	8 (40%)	ns
NSTEMI/UA	12 (60%)	12 (60%)	ns
PTCA singolo vaso	16 (80%)	15 (75%)	ns
PTCA multivaso	4 (20%)	5 (25%)	ns

ridi >170 mg/dl) non trattate farmacologicamente, ipocolesterolemia HDL (Col HDL <40 mg/dl nei maschi e <45 mg/dl nelle femmine), ipertensione arteriosa, tabagismo. Sostanzialmente analoga anche la frequenza del tipo di diagnosi clinica di ammissione: STEMI (40% in entrambi i gruppi) e NSTEMI/UA ad alto rischio (60%). Simili erano anche le frequenze relative e le caratteristiche del trattamento interventivo mediante PTCA eseguite sulla popolazione (Tab. 1).

L'effetto ipocolesterolemizzante dei trattamenti è riportato in figura 1. Sia Atorvastatina sia l'associazione Ezetimi-

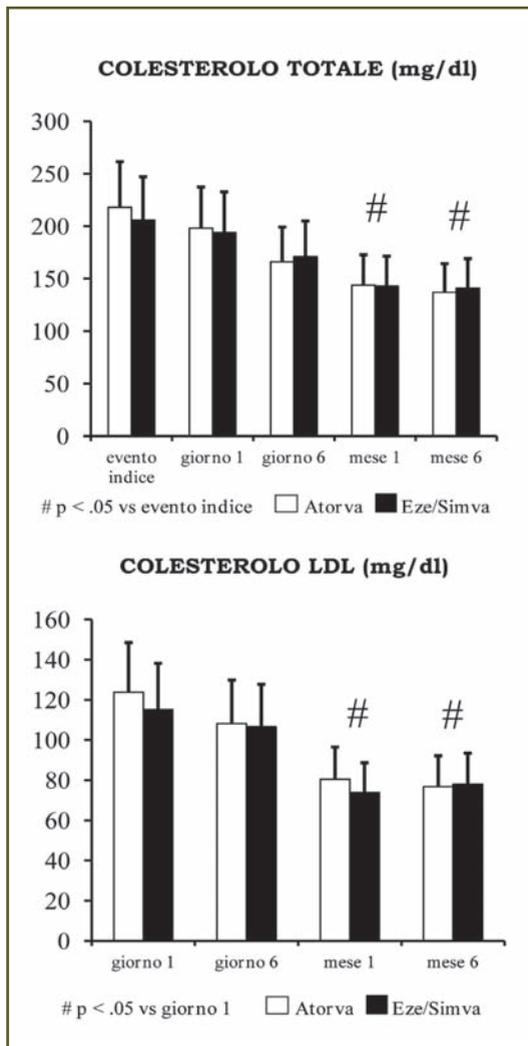


Figura 1 - Valori medi di colesterolo totale (in alto) e colesterolo LDL (in basso) osservati nei due gruppi di trattamento all'ingresso in pronto soccorso (evento indice), durante il giorno 1 e 6 di ricovero, dopo 1 mese e dopo 6 mesi di follow-up. Per entrambi i parametri la riduzione più significativa si è evidenziata dopo 1 mese indipendentemente dalla strategia terapeutica utilizzata.

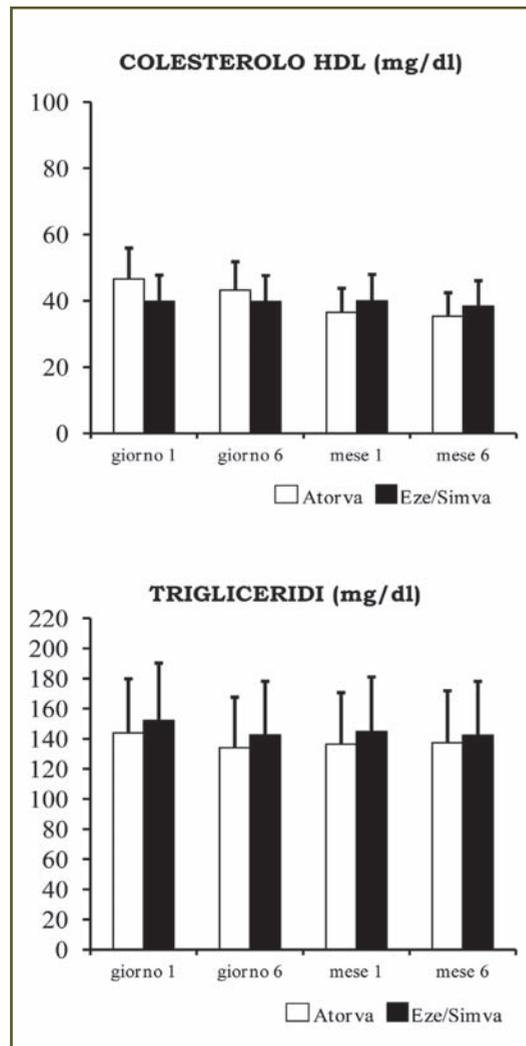


Figura 2 - Valori medi di colesterolo HDL (in alto) e Trigliceridi (in basso) osservati nei due gruppi di trattamento il giorno 1 e il giorno 6 di ricovero, dopo 1 mese e dopo 6 mesi di follow-up. Per entrambi i parametri non si sono evidenziate significative modificazioni indotte dalle terapie.

be/Simvastatina mostravano un effetto significativo dopo un mese con una riduzione media del colesterolo totale e del colesterolo LDL rispettivamente del 35% e 27% nel gruppo Atorvastatina e del 39% e 30% nel gruppo Ezetimibe/Simvastati-

na (p=ns). I valori erano sostanzialmente sovrapponibili dopo 6 mesi. La *figura 2* riporta gli effetti dei trattamenti su colesterolo HDL e trigliceridi: nessun effetto significativo si è evidenziato sui valori di colesterolo HDL (mg/dl, media±DS) che

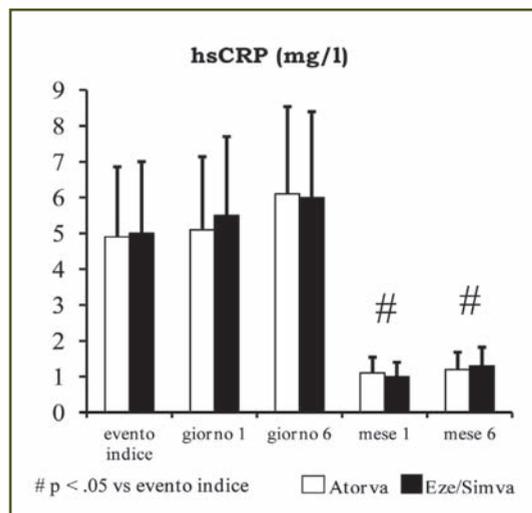


Figura 3 - Valori medi di Proteina C reattiva (hsCRP) osservati nei due gruppi di trattamento all'ingresso in PS (evento indice), il giorno 1 e il giorno 6 del ricovero, dopo 1 mese e dopo 6 mesi di follow-up. La riduzione è ben evidente dopo 1 mese in maniera simile per entrambe le strategie terapeutiche utilizzate.

sono passati nel primo mese da $46,6 \pm 8,3$ a $43,2 \pm 7,1$ (-7%) nel gruppo Atorvastatina e da $40,8 \pm 7,9$ a $39,7 \pm 7,2$ (-3%) nel gruppo Ezetimibe/Simvastatina ($p=ns$) né sui valori di trigliceridi (mg/dl, media \pm DS) che sono passati nel primo mese da $143,8 \pm 34,9$ a $134,1 \pm 30,2$ (-7%) nel gruppo Atorvastatina e da $152,2 \pm 22,3$ a $142,6 \pm 20,4$ (-6%) nel gruppo Ezetimibe/Simvastatina ($p=ns$). I valori erano sostanzialmente sovrapponibili dopo 6 mesi. Dopo il primo mese il target di LDL <100 mg/dl è stato raggiunto nel 100% dei pazienti, mentre il target di LDL <70 mg/dl è stato raggiunto nel 55% dei pazienti trattati con Atorvastatina e nel 68% dei pazienti trattati con Ezetimibe/Simvastatina ($p=ns$).

L'effetto dei trattamenti sulla hsCRP è riportato in *figura 3*.

Sia Atorvastatina sia l'associazione Ezetimibe/Simvastatina mostravano un potente effetto su hsCRP dopo un mese con una

Tabella 2 - Dati relativi alla mortalità, eventi cardiaci, nuovi ricoveri, necessità di rivascolarizzazione, sospensione della terapia nella popolazione studiata. La sospensione dei trattamenti è avvenuta solo a causa di comparsa di dolori muscolari in assenza di incremento significativo delle CPK e/o delle transaminasi. L'analisi statistica non ha verificato differenza significativa tra gruppi per nessuna delle variabili considerate.

	ATORVA (n=20)	EZE/SIMVA (n=20)	p
Mortalità totale e cardiaca	0	0	ns
Eventi cardiaci non fatali	1	1	ns
Nuovi ricoveri	3	2	ns
Necessità di rivascolarizzazione	2	2	ns
Sospensione terapia	3	1	ns

riduzione media del 68% nel gruppo Atorvastatina e del 70% nel gruppo Ezetimibe/Simvastatina ($p=ns$). I valori erano sostanzialmente sovrapponibili dopo 6 mesi.

La *Tabella 2* mostra i dati relativi alla mortalità, eventi cardiaci, nuovi ricoveri, necessità di rivascolarizzazione, sospensione della terapia nella popolazione studiata. Nessun decesso è stato registrato. Sono stati osservati un evento cardiaco non fatale (STEMI) nel gruppo Atorvastatina e un evento cardiaco non fatale nel gruppo Ezetimibe/Simvastatina (NSTEMI). 3 pazienti del gruppo Atorvastatina e 1 paziente del gruppo Ezetimibe/Simvastatina sono usciti dallo studio per comparsa di dolori muscolari in assenza di incremento significativo delle CPK e/o delle transaminasi.

La *Tabella 3* riporta i valori di CPK, GOT e GPT valutati al momento dell'evento indice e nel follow up. Appare sostanzialmente analogo l'andamento delle curve enzimatiche, non si evidenziano differenze tra gruppi nei valori di CPK valutati a 1 e 6 mesi. L'unica differenza tra gruppi di

Tabella 3 - Valori di CPK, GOT e GPT rilevati al momento dell'evento indice e nel follow up (media±DS). L'unica differenza tra gruppi di trattamento statisticamente rilevata appare il valore di GOT al giorno 6 (p<0.05) più basso nel gruppo trattato con Ezetimibe/Simvastatina. I valori divengono tuttavia sovrapponibili ai successivi controlli.

	ATORVASTATINA (n=20)			EZETIMIBE/SIMVASTATINA (n=20)		
	CPK (U/L)	GOT (U/L)	GPT (U/L)	CPK (U/L)	GOT (U/L)	GPT (U/L)
Evento indice	578±202	48±15	39±6	480±257	63±25	43±10
Giorno 1	1034±580	80±36	48±12	1230±422	96±40	50±11
Giorno 6	156±47	33±12	32±7	141±53	22±10#	31±8
Mese 1	122±42	21±5	29±9	114±35	19±7	27±8
Mese 6	141±38	23±6	28±6	124±49	20±9	33±6
# p<0,05 vs Atorvastatina						

trattamento statisticamente rilevata appare il valore di GOT al giorno 6 (p<0,05) più basso nel gruppo trattato con Ezetimibe/Simvastatina. I valori divengono tuttavia sovrapponibili ai successivi controlli. Non si sono evidenziati casi di incremento di CPK o di transaminasi che hanno determinato sospensione del trattamento.

Discussione

Il risultati di questo studio hanno evidenziato che:

- Gli effetti farmacologici dei due trattamenti su hsCRP, colesterolo totale e colesterolo LDL sono massimamente evidenti già dopo un mese di terapia. L'andamento rapido della riduzione del colesterolo totale, della frazione LDL e della hsCRP possono essere considerati del tutto sovrapponibili con entrambe le strategie. Se ipotizziamo di attribuire alla sola statina l'effetto antinfiammatorio evidente sulla hsCRP, il dato suggerirebbe che la presenza di Simvastatina 20 mg (nell'associazione Ezetimibe/Simvastatina 10/20 mg) sia sufficiente ad ottenere l'effetto biologico anti-infiammatorio desiderato, tuttavia è verosimile che l'effetto sia parallelo e, proba-

bilmente, correlato a quello osservato sul colesterolo.

- I valori di colesterolo totale in fase acuta non erano molto elevati. Tale rilievo, noto in letteratura, suggerisce che nelle SCA non dovrebbe essere il livello di colesterolo a guidare la decisione di iniziare una terapia ipolipemizzante.
- L'effetto sul profilo lipidico e sulla hsCRP è stato evidente indipendentemente dal quadro clinico di esordio: STEMI, NSTEMI/UA sono infatti manifestazioni della stessa entità fisiopatologica e pertanto dovrebbe essere analogamente considerata valida l'indicazione al trattamento precoce con Atorvastatina 40 o con associazione Ezetimibe/Simvastatina 10/20. Durante il follow-up il target previsto per LDL <100 mg/dl è stato raggiunto nel 100% dei pazienti e non c'è stata necessità di modificare i dosaggi iniziali previsti dal protocollo, né per Atorvastatina 40 né per Ezetimibe/Simvastatina 10/20.
- Non c'è differenza tra i trattamenti in termini di mortalità, eventi cardiaci, nuovi ricoveri, necessità di rivascolarizzazione. Questo dato, di scarso valore statistico per l'esiguità del numero di pazienti arruolati, suggerirebbe però una sostanziale sovrapposizione nel va-

lore clinico dei due approcci farmacologici da noi testati.

- Un drop-out è stato osservato nel gruppo Ezetimibe/Simvastatina per dolori muscolari. 3 Drop-out nel gruppo Atorvastatina ancora per dolori muscolari ($p=ns$). In nessuno dei 40 pazienti studiati c'è stata necessità di sospendere la terapia assegnata per modificazione significativa delle transaminasi o delle CPK. La strategia "precoce" con questi dosaggi è facilmente attuabile e presenta un buon profilo di sicurezza.

Il disegno del nostro studio mostra alcuni concetti innovativi e di un certo interesse speculativo e clinico.

- 1) Abbiamo considerato nello studio solo i pazienti con SCA che sono stati trattati e sottoposti precocemente a PTCA con Stent, quindi con sicura evidenza di coronaropatia caratterizzata da presenza di placca instabile.
- 2) Abbiamo valutato i valori di hsCRP e di colesterolo totale nella presentazione clinica acuta della SCA. Nella grande maggioranza degli studi sull'utilizzo delle statine nella SCA i valori di colesterolo totale e hsCRP pre-trattamento non sono valutati al momento dell'evento indice, ma nei giorni successivi, peraltro con un' estrema variabilità temporale.
- 3) Abbiamo sempre iniziato precocemente la terapia ipolipemizzante (entro 24 ore dall'esordio dei sintomi). Anche questo parametro ha una enorme variabilità negli studi clinici (da 24 ore a 14 giorni).
- 4) Abbiamo confrontato strategie ipolipemizzanti diverse, scelte con l'intento di ottenere una simile riduzione dei valori di colesterolo plasmatico al fine di evidenziare eventuali differenze sugli effetti non-lipidici.

Tuttavia ciò che abbiamo osservato è un analogo effetto biologico anche sull'infiammazione pur utilizzando due approcci farmacologici con differenti statine a dosaggi diversi.

Lo studio presenta alcuni limiti concettuali e pratici:

- a) È uno studio monocentrico, non randomizzato, con basso numero di pazienti arruolati, in aperto. Tutto questo ha comportato una inevitabile perdita di potere statistico. Esiste però una buona omogeneità epidemiologica tra i gruppi osservati ed il disegno sperimentale ha consentito di ottenere alcune interessanti informazioni di carattere biologico e clinico.
- b) Non abbiamo valutato le frazioni del colesterolo ed i trigliceridi in fase acuta. Questi sono stati tuttavia determinati entro le prime 24 ore dall'evento indice. Abbiamo comunque osservato un andamento parallelo sulla riduzione del colesterolo totale ed LDL ben evidente dopo il primo mese e una sostanziale stabilità nei valori dei colesterolo HDL e trigliceridi. Si può supporre pertanto che il dato del colesterolo frazionato e dei trigliceridi in acuto non avrebbe aggiunto informazioni importanti all'interpretazione dei risultati dello studio.
- c) Il confronto tra le strategie ipolipemizzanti così diverse è inusuale. Manca effettivamente, soprattutto per ragioni etiche, un gruppo di controllo (placebo), mancano inoltre un gruppo trattato con sola Simvastatina, come nel disegno dello studio IMPROVE-IT (25) ed un gruppo trattato con sola Ezetimibe. L'intento era tuttavia quello di confrontare l'effetto della riduzione aggressiva del colesterolo plasmatico con due strategie farmacologiche diverse ma con simile efficacia, al fine di osservare eventuali

differenze biologiche legate ad effetti “non-lipidici”.

d) I dosaggi dei farmaci scelti sono più bassi di quelli studiati da più grandi trials (10, 11, 25), tuttavia, ancora oggi, le stesse linee guida sul trattamento delle dislipidemie suggeriscono nelle SCA un approccio aggressivo senza definire né una molecola né una dose (26): abbiamo scelto pertanto la dose di Atorvastatina che veniva somministrata routinariamente (40 mg) comparandola con l'associazione Ezetimibe/Simvastatina (10/20) con teorica analoga efficacia ipocolesterolemizzante.

In conclusione il nostro studio, per quanto limitato per l'esiguo numero di pazienti arruolati, suggerirebbe che nelle SCA le strategie ipolipemizzanti con Atorvastatina 40 mg e con Ezetimibe/Simvastatina 10/20 siano egualmente efficaci nel ridurre i valori di colesterolo e hsCRP con un analogo profilo di sicurezza.

La drastica ed analoga riduzione di hsCRP ottenuta in maniera simile da entrambi i trattamenti suggerisce che tale azione non sia correlata ad un effetto “non lipidico” della statina ma piuttosto alla riduzione assoluta di colesterolo, indipendentemente dalla strategia farmacologica utilizzata per ottenerlo.

GLOSSARIO

SCA (sindrome coronarica acuta).

STEMI (infarto miocardico acuto con soprallivellamento del tratto S-T).

NSTEMI/UA (infarto miocardico acuto senza soprallivellamento del tratto S-T/angina instabile).

hsCRP (proteina C reattiva ultrasensibile).

ESC/AHA (European Society of Cardiology/American Heart Association).

UTIC (unità di terapia intensiva coronarica).

PTCA (angioplastica coronarica percutanea).

Bibliografia

1. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 1995; 91(11): 2844-50.
2. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 1995; 92(3): 657-71.
3. R. Scott Wright et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline). *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57: 1920-59.
4. F.G. Kushner et al, 2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update). *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 2205-2241
5. Ross R. Mechanisms of Disease: Atherosclerosis - An Inflammatory Disease *N Engl J Med*. 1999; 340: 115.
6. Romm PA, Green CE, Regan K, Rackley CE. Relation of serum lipoprotein cholesterol levels to the presence and severity of angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991; 67: 479-83.
7. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;103: 1955-60.
8. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344 (8934): 1383-9.
9. Ambrose JA, Martinez EE. A new paradigm for plaque stabilization. *Circulation*. 2002; 105(16): 2000-4.
10. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL Study: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2001; 285: 1711.
11. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive versus a delayed conservati-

- ve simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2004; 292(11): 1307-16.
12. 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(15): 1495-504.
 13. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Braunwald E, 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(14): 1001-9.
 14. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109 (23 Suppl. 1): III39-43.
 15. Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2000; 35(1): 1-10.
 16. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med*. 2001; 344(26): 1959-65.
 17. Paul M Ridker, M.D., Eleanor Danielson, M.I.A., Francisco A.H. Fonseca, M.D. 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.
 18. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes. Not just lipid levels. *JAMA*. 2004; 292: 1365-7.
 19. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation*. 2003; 107(13): 1750-6.
 20. Altmann SW, Davis HR, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201-4.
 21. Mioettinen TA. Cholesterol absorption inhibition: a strategy for cholesterol-lowering therapy. *Int J Clin Pract*. 2001; 5(10): 710-6.
 22. Ballantyne CM et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: The Vytorin Versus Atorvastatin (VYVA) study. *Am Heart J*. 2005; 149: 464-73.
 23. Sager PT et al. Effect of Ezetimibe coadministered with Simvastatin on C-reactive protein in large cohort of hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*. 2005; 179: 361-367.
 24. Fischell TA, Maheshwari A, Mirza RA, et al. Impact of frame selection on quantitative coronary angiographic analysis after coronary stenting. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005; 64(4): 460-7.
 25. Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA, et al. IMPROVE-IT Investigators. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2008; 156(5): 826-32.
 26. Zeljko Reiner, Alberico L. Catapano, Guy De Backer, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *European Heart Journal*. 2011; 32: 1769-818.