

I trials con statine: che cosa abbiamo imparato?

TERJE R. PEDERSEN

Chief, Preventive Medicine Clinic,
Ullevål University Hospital, Norvegia

Le malattie cardiovascolari quali infarto, scompenso di circolo, ictus ed arteriopatia periferica sono condizioni la cui incidenza e prevalenza, vuoi per l'aumento della popolazione esposta a fattori di rischio, vuoi per il progressivo aumento della vita media e l'aumentata sopravvivenza dopo un evento acuto, sono in progressivo aumento.

A partire dagli anni '50 è stata raccolta una vastissima quantità di dati, sia osservazionali che sperimentali, che hanno permesso di identificare i principali fattori di rischio cardiovascolare, quali iper-

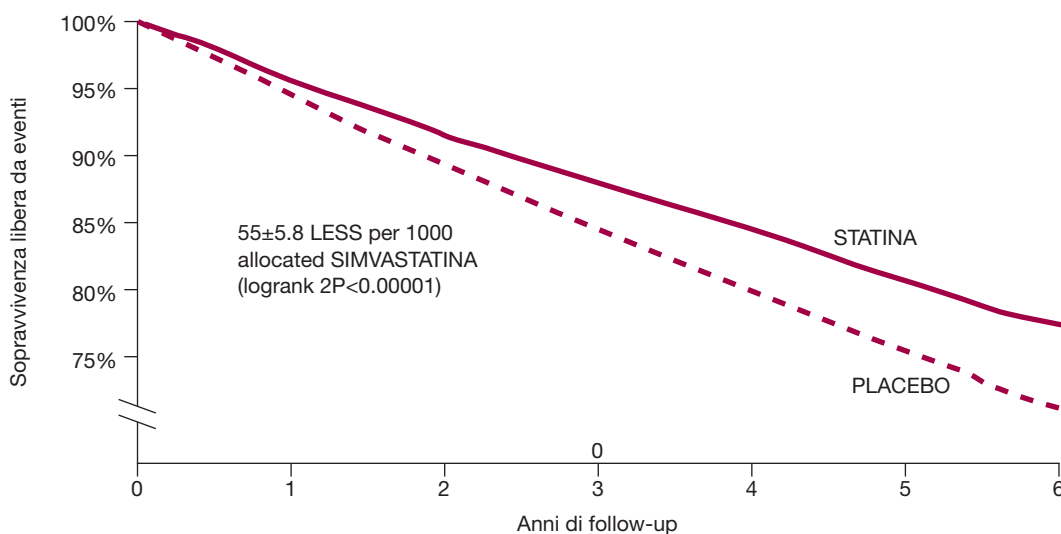
tensione arteriosa, diabete mellito, dislipidemia, sovrappeso corporeo, fumo di sigaretta, stile di vita sedentario (comunemente definiti "modificabili"), età, sesso e familiarità (fattori di rischio "non modificabili").

Esistono, inoltre, una serie di parametri (ad esempio i marcatori dell'infiammazione), che sono stati denominati nuovi fattori di rischio, o fattori di rischio emergenti, poiché associati, con vario grado di significatività statistica, alla presenza o al rischio di sviluppare malattia aterosclerotica.

La qualità della gestione del paziente cardiovascolare è sicuramente progredita con l'aumento delle conoscenze fisiopatologiche, a livello molecolare, ed epidemiologiche. Nel corso degli ultimi 10 anni è stata posta, infatti, sempre maggiore enfasi sul concetto di rischio cardiovascolare globale, inteso come rischio individuale di sviluppare un evento cardiovascolare maggiore, a distanza di 10 anni, prendendo in considerazione numero e gravità dei fattori di rischio coesistenti in quel soggetto.

Fra i fattori di rischio precedentemente ricordati l'ipercolesterolemia gioca sicuramente un ruolo centrale e numerosi studi clinici di intervento, a partire dagli anni '90 hanno confermato l'ipotesi sperimentale che la riduzione della colesterolo-

Figura 1 Simvastatina: eventi cardiovascolari al follow-up



lemia potesse condurre ad una riduzione della morbidità e della mortalità per cause cardiovascolari, e sulle fila dei risultati che andremo a ricordare l'attenzione della comunità scientifica si è diretta in misura sempre maggiore nei confronti delle terapie ipolipemizzanti, nella fattispecie nei confronti degli inibitori dell' HMGCoA-reduttasi (statine), che sono oggi i farmaci ipolipemizzanti più efficaci.

Sulla base di quanto precedentemente ricordato i valori "desiderabili" di colesterolo totale ed LDL ed i target terapeutici per i soggetti portatori di fattori di rischio multipli o in prevenzione secondaria sono stati progressivamente ridotti fino i valori suggeriti dall'ultima revisione dell' Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Educational Program. (Figura 1)

Trials clinici con statine

Il capostipite nell'ambito degli studi di intervento farmacologico con statine è senza dubbio lo studio 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*), il cui obiettivo è stato quello di valutare il beneficio di interventi farmacologici atti a ridurre i valori di colesterolemia in pazienti affetti da cardiopatia ischemica con elevati valori di colesterolo plasmatico; 4.444 pazienti con angina o storia di pregresso infarto del miocardio sono stati assegnati ad assumere una statina (simvastatina) o placebo, con un follow-up medio di 5,4 anni.

Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad una riduzione del 25% del colesterolo totale e del 35% del colesterolo LDL; il trattamento con simvastatina ha, inoltre, ridotto gli eventi coro-

Figura 2 Follow-up a 10 anni dello studio 4S

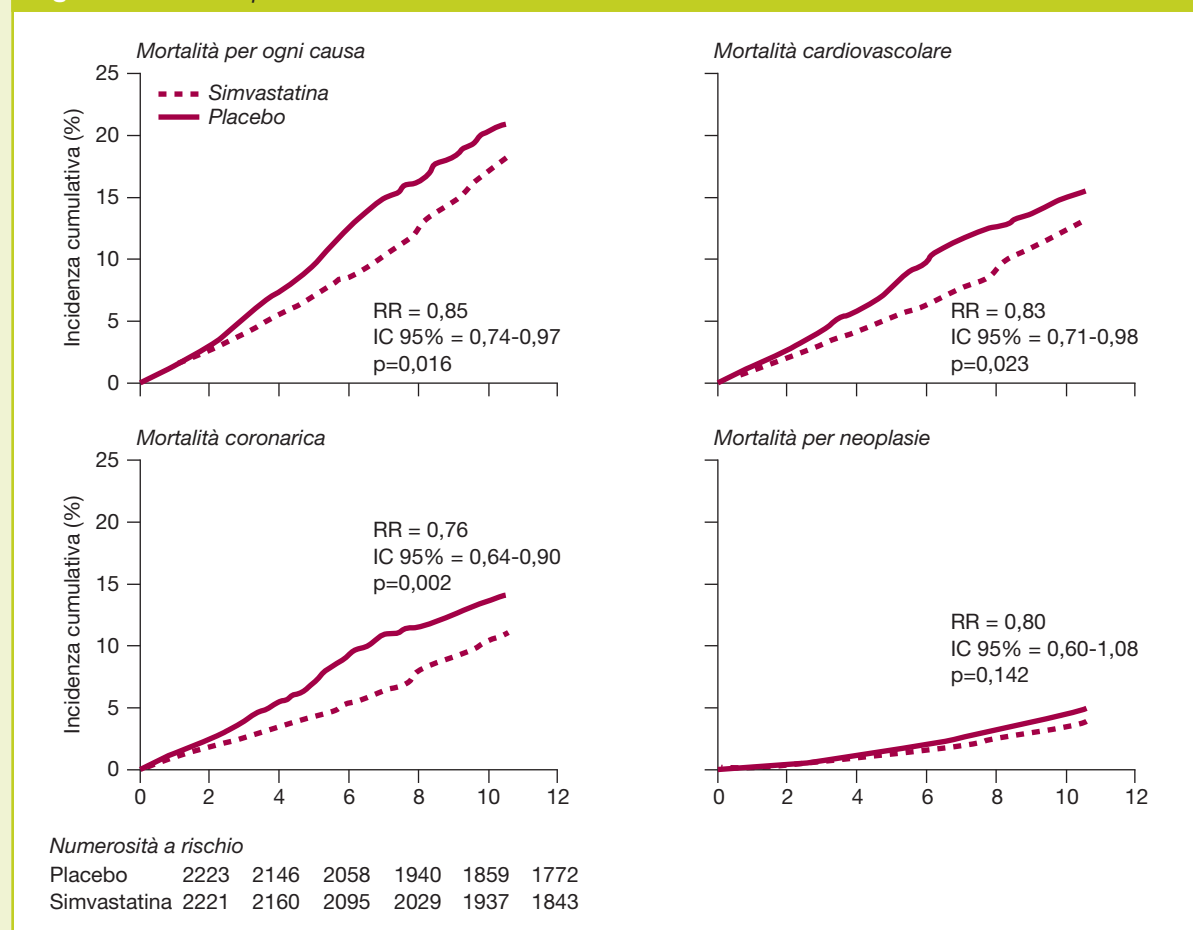


Tabella 1 Follow-up a 10 anni dello studio AS

Tipo di neoplasia	Placebo	Simvastatina
Gastro-intestinale	57	45
Polmonare	32	25
Cutanea (non mel.)	28	29
Melanoma	7	9
Mammella	5	7
Prostata	55	51
Vescica	19	17
Sangue/linfatiche	19	17
Altre	27	27
Tutte le neoplasie	248	227

narici (morte per cause coronariche, infarto del miocardio; RR = 0,66), la morte per cause coronariche (RR = 0,58) e la mortalità totale (RR = 0,70). Inoltre la terapia ha ridotto la necessità di interventi di rivascolarizzazione coronarica mediante by-pass o angioplastica coronarica (RR = 0,63) (Figura 2). I dati relativi al follow-up a 10 anni hanno confermato le osservazioni precedenti, evidenziando una riduzione della mortalità totale (RR=0,85; p=0,016), della mortalità cardiovascolare (RR=0,83; p=0,023), della mortalità coronarica (RR=0,76; p=0,002), confermando la sostanziale buona tollerabilità del farmaco e l'eguale incidenza di neoplasie nel gruppo di soggetti trattati ed in quello randomizzato a placebo (Figura 2 e Tabella 1).

Nell'analisi per sottogruppi è di grande interesse notare che l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori ad un anno è risultata significativamente minore nei soggetti che raggiungevano livelli di LDL plasmatiche inferiori, sia nel gruppo placebo che in quello trattato con farmaco, fino a circa 80 mg/dL.

Già nei primi anni '90 quindi, grazie ai risultati ottenuti nell'ambito dello studio 4S, il goal terapeutico di colesterolemia LDL fu fissato a 120 mg/dL per i soggetti in prevenzione secondaria.

Proseguendo nel corso degli anni '90 fu pubblicato lo studio WOSCOPS, che ha indagato il ruolo della terapia ipolipemizzante in soggetti iperco-

lesterolemici senza una storia clinica di malattia cardiovascolare; furono arruolati 6595 soggetti di età compresa fra 45 e 64 anni e casualmente assegnati ad assumere pravastatina (40 mg/die) o placebo, con un follow-up medio di 4,9 anni. Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad una riduzione del 20% del colesterolo totale e del 26% del colesterolo LDL.

Sebbene sia stato uno studio di "prevenzione primaria" (ovvero atto a prevenire un primo evento cardiovascolare), i soggetti arruolati presentavano un rischio elevato di eventi cardiovascolari, con colesterolemia totale media di 270 mg/dL, indice di massa corporea elevato ($26 + 3,1 \text{ kg/m}^2$) e più di un terzo fumava.

La terapia con pravastatina ha ridotto gli eventi coronarici del 31%, le procedure di rivascolarizzazione del 37% e la mortalità per cause cardiovascolari del 32%; non si è assistito a modificazioni significative della mortalità per cause non cardiovascolari e la riduzione della mortalità totale (22%) si è posizionata ai limiti della significatività statistica. I dati dello studio, ed in particolare l'importante riduzione degli eventi avversi cardiovascolari, indicano che pazienti ipercolesterolemici ad elevato rischio cardiovascolare e senza una storia clinica di cardiopatia ischemica possono trarre grandi benefici dalla terapia ipolipemizzante.

Nel corso dell'anno successivo è stato pubblicato lo studio CARE (*Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators*), condotto su 4159 soggetti con storia di infarto del miocardio (quindi in "prevenzione secondaria") e livelli medi di colesterolemia totale di 200 mg/dL circa, assegnati a trattamento con pravastatina o placebo.

Nel gruppo trattato con farmaco attivo si è assistito ad una riduzione del 20% della colesterolemia totale e del 28% del colesterolo LDL; inoltre la terapia con pravastatina ha ridotto l'end point primario (morte coronarica e infarto del miocardio non fatale) del 24%.

In questo studio non è stata riscontrata una differenza significativa fra mortalità totale, mortalità cardiovascolare e mortalità non cardiovascolare fra i soggetti trattati e quelli non trattati; al contrario il numero di infarti del miocardio non fata-

li è stato grandemente ridotto dalla terapia farmacologica, così come le manovre di rivascolarizzazione ed i casi di ischemia cerebrale.

Nei tardi anni '90 lo studio LIPID (*Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease*) ha enfatizzato l'importanza della terapia ipolipemizzante nella prevenzione secondaria; 9014 pazienti con storia di infarto del miocardio e angina instabile, con colesterolemia totale al base-line compresa fra 154 mg/dL e 270 mg/dL, sono stati assegnati ad assumere pravastatina o placebo, e seguiti per un tempo medio di 6,1 anni.

La mortalità coronarica è risultata ridotta del 24% nel gruppo in terapia con farmaco attivo; la mortalità totale è risultata ridotta del 22%; si è inoltre assistito ad una significativa riduzione degli eventi coronarici maggiori (morte coronarica ed infarto non fatale) del 24%, interventi di rivascolarizzazione del 20% ed eventi ischemici cerebrali del 19%.

Nello stesso anno sono stati pubblicati i risultati dello studio AFCAPS/TexCAPS (*Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels*), in cui sono stati valutati gli effetti di una terapia ipolipemizzante con lovastatina su una popolazione con rischio cardiovascolare medio e colesterolemia media di 220 mg/dL. 5.608 uomini e 997 donne sono stati randomizzati all'assunzione del farmaco attivo o del placebo; dopo un periodo di osservazione medi di 5,2 anni gli eventi coronarici maggiori (infarto del miocardio, angina instabile, morte improvvisa) sono risultati significativamente ridotti nel gruppo trattato (RR = 0,63).

Sebbene non siano stati registrati effetti avversi nel gruppo trattato con statina, la mortalità totale nei due gruppi è risultata sovrapponibile, e più dei 2/3 delle morti totali è stato imputato a cause non cardiovascolari.

Tutti questi dati supportano l'evidenza che la selezione di pazienti ad elevato rischio cardiovascolare in prevenzione primaria può condurre a migliori risultati e contribuire al contenimento dei costi.

Più recentemente lo studio HPS (*Heart Protection Study*), ha esaminato l'effetto del trattamento con Simvastatina, alla dose di 40 mg/die, su

un grande numero di soggetti (20.536, di ambo i sessi e con età compresa fra 40 e 80 anni), ad alto rischio di eventi cardiovascolari futuri per la presenza di diabete e di altri fattori di rischio, o già portatori di segni clinici di malattia aterosclerotica (pregresso infarto miocardico, pregresso ictus cerebrale o TIA, arteriopatia obliterante degli arti inferiori). I soggetti, randomizzati all'assunzione di simvastatina o placebo, sono stati seguiti, in media, per circa 5 anni, con end-point primari costituiti da mortalità e da eventi vascolari fatali e non fatali, con un'analisi secondaria relativa all'incidenza di neoplasie e di altre cause principali di morbilità. Questo studio, seguendo il concetto di rischio cardiovascolare globale, non prevedeva la necessaria presenza di ipercolesterolemia: il criterio di ingresso, infatti, era costituito semplicemente da un valore della colesterolemia totale superiore a 135 mg/dL. La colesterolemia totale media della popolazione arruolata nello studio è stata di 227 mg/dL; la colesterolemia LDL di 131 mg/dL.

Il trattamento somministrato ha ridotto la colesterolemia totale ed LDL del 20% e del 29%, rispettivamente. Durante lo studio i soggetti in trattamento attivo con simvastatina hanno avuto un numero significativamente inferiore di eventi coronarici maggiori (-27%). Anche la mortalità per qualunque causa si è ridotta in modo significativo (-13%). L'effetto del trattamento si è reso manifesto dopo circa un anno di studio, e si è poi mantenuto per tutta la durata dello stesso. La riduzione del rischio relativo è stata simile e significativa in tutti i sottogruppi trattati (diabetici, pazienti con arteriopatia periferica, soggetti oltre 70 anni di età all'arruolamento). È interessante notare che la differenza di colesterolemia osservata tra i due gruppi al termine dello studio è risultata ridotta, probabilmente di circa 1/3, dal fatto che, anche nel gruppo in trattamento con il placebo, numerosi pazienti, su indicazione del proprio medico, hanno iniziato ad assumere con regolarità una statina durante lo studio.

Questi risultati dimostrano che l'aggiunta di simvastatina ad altri trattamenti esistenti produce un addizionale effetto benefico in un'ampia gamma di pazienti ad alto rischio, a prescindere dalle loro

concentrazioni plasmatiche di colesterolo iniziali. L'assunzione di 40 mg di simvastatina riduce di circa un quarto la frequenza di infarto del miocardio, di ictus e di interventi di rivascolarizzazione. Si viene quindi a confermare che l'ampiezza assoluta del beneficio dipende in gran parte dal rischio globale di ogni individuo di avere un evento vascolare maggiore, piuttosto che dalla sua sola colesterolemia.

Da ricordare, inoltre, che nell'ambito dell'HPS è stata effettuata un'interessante sotto-analisi dei soggetti diabetici partecipanti allo studio, che sono risultati in numero maggiore (quasi 6.000) rispetto ad ogni altro trial precedentemente pubblicato.

L'analisi del sottogruppo dei pazienti diabetici ha confermato i benefici apportati dalla terapia con simvastatina precedentemente ricordati, con una riduzione del 20% della mortalità coronarica e del 37% di infarto del miocardio non fatale, una riduzione del 28% di ictus ischemico, una riduzione del 17% delle procedure di rivascolarizzazione e del 24% di eventi cardiovascolari maggiori (eventi coronarici, ictus e procedure di rivascolarizzazione nel loro insieme).

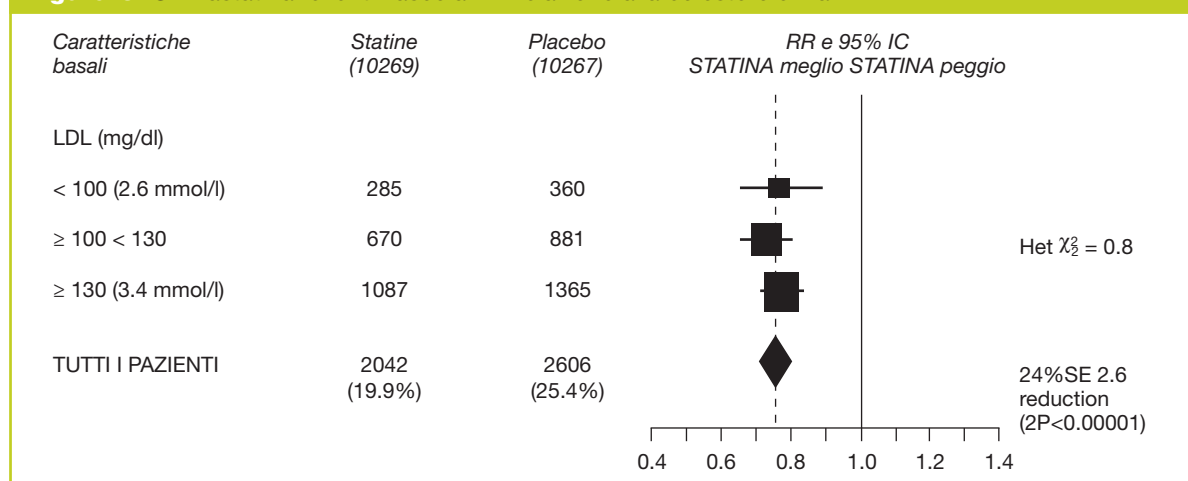
La riduzione proporzionale del rischio fra tutti i 5.963 soggetti diabetici sembra, inoltre, essere indipendente dall'età, dal sesso, dalla funzionalità renale, dalla terapia antipertensiva assunta e dall'indice di massa corporea al momento del run-

in (dato confermato anche analizzando i 2.912 diabetici in prevenzione primaria).

Come precedentemente ricordato in base agli studi di osservazione e di intervento, era stata postulata l'esistenza di un valore soglia per i livelli di colesterolo LDL, pari a circa 120 mg/dL (3,2 mmol/L), al di sotto del quale un ulteriore abbassamento della colesterolemia non avrebbe fornito alcun beneficio addizionale di riduzione del rischio. Al contrario, in questo studio è stato dimostrato che abbassare il colesterolo LDL fino a valori di circa 70 mg/dL riduce ulteriormente il rischio di patologie vascolari ed il beneficio è risultato essere indipendente dai livelli di colesterolo LDL per trattamento (Figura 3).

Lo Adult Treatment Panel (ATP III) del Programma Nazionale di Educazione al Colesterolo degli Stati Uniti ha recentemente raccomandato che i livelli di colesterolo LDL delle persone a rischio elevato a causa di preesistenti coronaropatie vengano ridotti a valori inferiori a 100 mg/dL, o addirittura a valori inferiori a 70 mg/dL in pazienti con livello di rischio molto alto (per esempio per la concomitanza della malattia diabetica). Nello studio HPS quasi 3.500 partecipanti avevano già livelli di colesterolo LDL, al momento dell'arruolamento, al di sotto del livello di LDL pari a 100 mg/dL. Anche tra di questi soggetti, la riduzione dei livelli medi di colesterolo LDL durante lo studio da 100 mg/dL a 65 mg/dL ha

Figura 3 Simvastatina: eventi vascolari in relazione alla colesterolemia LDL



prodotto una riduzione del rischio della stessa entità (in termini di riduzione del rischio relativo) di quella osservata tra i pazienti con i più alti livelli iniziali di colesterolo LDL.

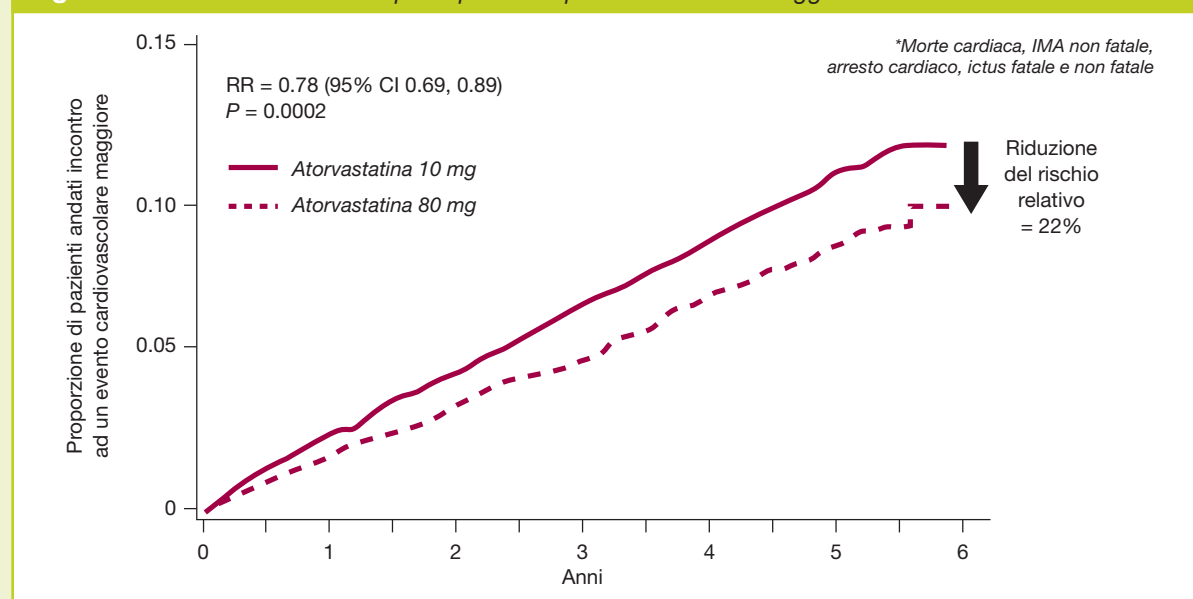
Questi risultati supportano fortemente l'ipotesi originale dello studio che il valore soglia al di sotto del quale l'abbassamento dei livelli di colesterolo LDL non riduce in modo sicuro il rischio sia a concentrazioni molto più basse (<77 mg/dL per il colesterolo LDL e <135 mg/dL per il colesterolo totale) di quelle normalmente misurate nella popolazione Occidentale, le quali sembrano essere fortemente condizionate dall'influenza ambientale (alimentazione, stile di vita) esercitata su un background genetico che probabilmente prevederebbe livelli plasmatici di colesterolo molto più bassi.

Altri due studi di intervento hanno confermato i dati finora discussi; lo studio PROVE-IT (*Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators; Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes*) ha valutato 4.162 soggetti ospedalizzati per sindrome coronarica acuta nel corso dei 10 giorni precedenti, randomizzati all'assunzione di pravastatina 40 mg/die o atorvastati-

na 80 mg/die. Dopo un follow-up medio di 24 mesi i livelli medi di colesterolemia LDL sono risultati significativamente più bassi nei soggetti trattati con atorvastatina 80 mg/die (62 mg/dL vs 95 mg/dL, $p < 0,001$); l'endpoint primario composito (morte per ogni causa, infarto del miocardio, angina instabile, interventi di rivascularizzazione, ictus) ha visto una riduzione del RR del 16% a favore del gruppo trattato con atorvastatina ($p = 0,005$; IC=95%).

Lo studio TNT (*Treating to new target: intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease*) ha valutato l'efficacia su endpoint cardiovascolari della riduzione del colesterolo LDL al di sotto dei 100 mg/dL in soggetti affetti da cardiopatia ischemica in fase di stabilità clinica. Sono stati arruolati 10.001 soggetti con storia clinica di cardiopatia ischemica e colesterolemia LDL < 130 mg/dL, i quali sono stati randomizzati all'assunzione di atorvastatina 10mg/die o 80mg/die. Dopo un follow-up di 4,9 anni i valori medi di colesterolemia LDL sono stati pari a 77 mg/dL nel gruppo trattato con atorvastatina 80 mg e 101 mg/dL nel gruppo trattato con atorvastatina 10mg; l'end-point primario (evento cardiovascolare maggiore definito come morte cardiaca, infarto non fatale, arresto cardia-

Figura 4 Misurazione dell'end-point primario: primo evento CV maggiore*



ca, ictus fatale o non fatale) ha visto una riduzione del 2,2% nel gruppo trattato con atorvastatina 80 mg (RR=0,78; IC=0,69-0,89; $p<0,001$) (Figura 4).

Le attuali conoscenze, quindi, sembrano indicare che non esista un livello minimo di colesterolemia (totale ed LDL) al di sotto del quale non possa sussistere un'ulteriore riduzione del rischio cardiovascolare, a sostegno del concetto "massima riduzione, massimo beneficio", sia nella fase subito successiva un evento cardiovascolare acuto, sia nella cardiopatia ischemica "stabile".

Lo studio IDEAL (*Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*) è stato disegnato al fine di valutare l'efficacia di due differenti strategie ipolipemizzanti (una più aggressiva, l'altra più conservativa) in soggetti in prevenzione secondaria.

Lo studio, prospettico, randomizzato, in aperto con end-point in cieco, ha previsto l'arruolamento di 8.888 soggetti di età inferiore ad 80 anni, con storia di pregresso infarto del miocardio, i quali sono stati randomizzati all'assunzione di simvastatina 20 mg/die (titolato a 40 mg in caso di colesterolemia totale superiore a 200 mg/dL dopo periodo di terapia con simvastatina 20 mg; i dosaggi

20 e 40 mg costituiscono, insieme, più del 70% delle prescrizioni di simvastatina nei soggetti in prevenzione secondaria nel Regno Unito) o atorvastatina 80 mg/die (che poteva essere ridotta a 40 mg/die); al termine dello studio circa l'86% dei soggetti assunti atorvastatina stavano assumendo la dose di 80 mg/die, così come può del 76% dei soggetti assunti simvastatina stava assumendo la dose programmata di 20 mg/die.

I criteri di esclusione prevedevano trigliceridi plasmatici superiori a 600 mg/dL, terapia in corso con simvastatina a dosaggi superiori a 20 mg/die, presenza di controindicazioni all'assunzione di statina.

L'end-point primario è consistito nell'incidenza di nuovi eventi coronarici maggiori, intesi come morte coronarica, infarto del miocardio non fatale ed arresto cardiocircolatorio.

Al termine del trattamento il livello medio di colesterolemia LDL è risultato di 104 mg/dL nel gruppo randomizzato a simvastatina e di 81 mg/dL nel gruppo assegnato ad atorvastatina (differenza statisticamente significativa).

L'incidenza di un evento coronarico maggiore (come definito dall'end-point primario) è risultata del 10,4% e del 9,3% rispettivamente nei gruppi trattati con simvastatina ed atorvastatina

Figura 5 Eventi coronarici maggiori. Morte c. vascolare, IMA non fatale, arresto

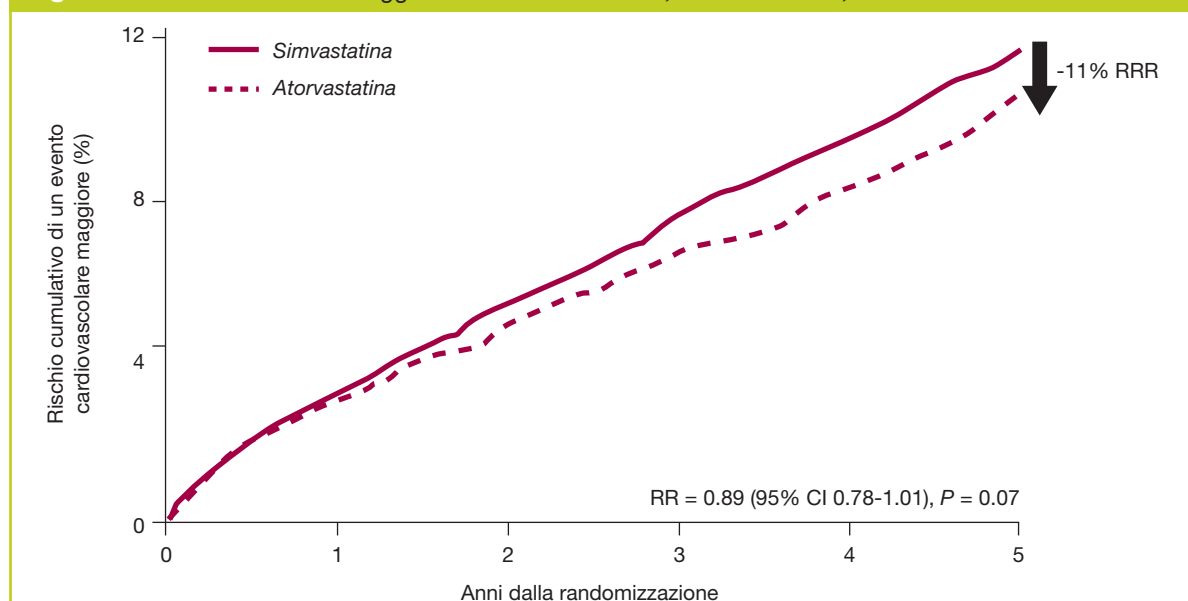


Tabella 2 End-point primario

	Simvastatina n=4449 No. (%)	Atorvastatina n=4439 No. (%)	HR	P
Eventi coronarici maggiori	463 (10.4)	411 (9.3)	0.89	.07
Morte cardiaca	178 (4.0)	175 (3.9)	0.99	.90
IMA non fatale	321 (7.2)	267 (6.0)	0.83	.02
Arresto cardiaco	7 (0.2)	10 (0.2)	-	-

(RR=0,89; p=0,07 – all’analisi post-hoc aggiustata per età, sesso, precedente assunzione di statine, tempo intercorso dal momento dell’infarto, colesterolemia totale e colesterolemia HDL); l’incidenza di nuovi casi di infarto del miocardio non fatale è risultata, rispettivamente, del 7,2 e 6,0% (RR=0,83; p=0,02) mentre gli altri 2 componenti dell’end-point primario non hanno dimostrato differenze significative, conducendo alle differenze ai limiti della significatività per quanto riguarda la loro combinazione (Figura 5 e Tabella 2).

L’incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (eventi coronarici maggiori + ictus) è risultata significativamente minore nel gruppo assegnato ad atorvastatina (RR=0,87; p=0,02), confermando, quin-

di, quanto osservato nell’ambito dello studio TNT (Figura 6). L’incidenza di ogni evento coronarico (eventi coronarici maggiori + rivascolarizzazione + angina instabile) è risultata significativamente minore nel gruppo trattato con atorvastatina (RR=0,84; p<0,001), mentre la mortalità per causa non cardiovascolare e la mortalità totale sono risultate sovrapponibili fra i due gruppi in esame.

Anche il rischio di ogni evento cardiovascolare (ogni evento coronarico + scompenso di circolo + arteriopatia periferica + ictus) è risultato significativamente minore (RR=0,84; p<0,0001) nel gruppo trattato con atorvastatina.

I dati dello studio IDEAL sono sovrapponibi-

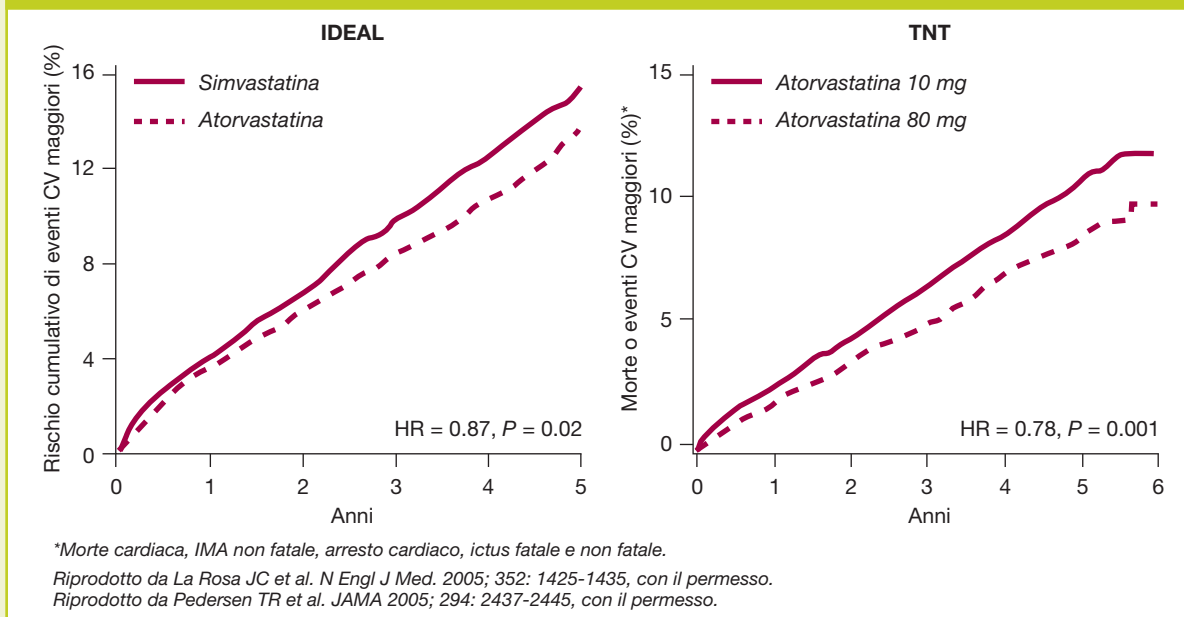
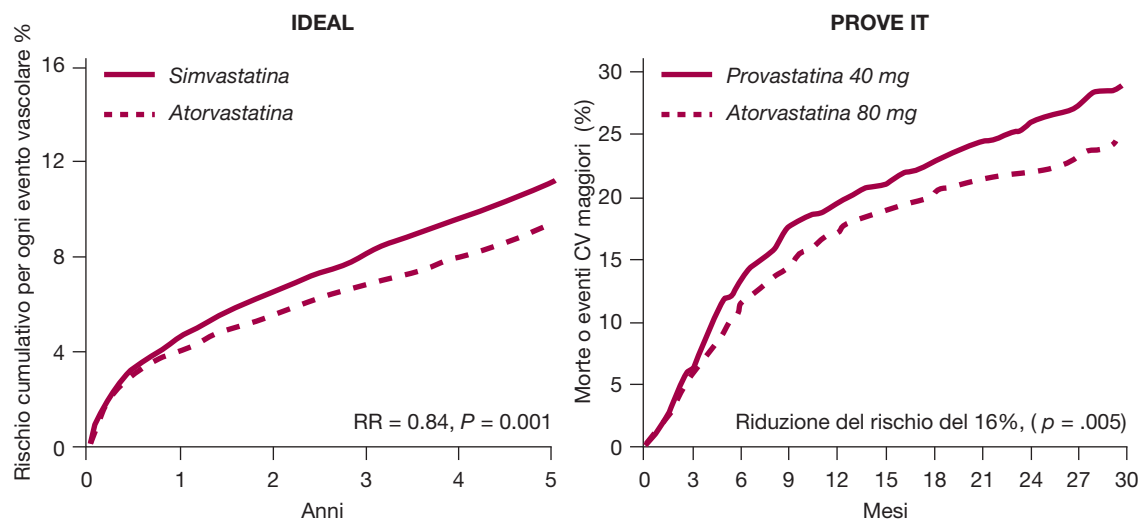
Figura 6 I risultati sono in linea con quelli del TNT

Figura 7 Paragone tra studio IDEAL e prove IT

Riprodotta da Cannon CP et al. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1495-1503, con il permesso.

Riprodotta da Pedersen TR et al. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445, con il permesso.

li, quindi, a quanto riscontrato nell'ambito dello studio PROVE-IT per quanto riguarda l'incidenza di ogni nuovo evento coronarico (Figura 7).

L'analisi dei dati di mortalità totale, per cause cardiovascolari e cause non cardiovascolari non ha evidenziato differenze statisticamente significative fra i due gruppi di trattamento, così come non sono state evidenziate differenze significative per quanto riguarda gli eventi avversi gravi, tuttavia i soggetti assegnati ad atorvastatina hanno presentato, nel complesso, una peggiore compliance terapeutica a causa di effetti collaterali non gravi (adesione totale alla terapia, dopo 5 anni dall'inizio dello studio, pari al 92% ed 86% per simvastatina ed atorvastatina rispettivamente) quali rialzo delle transaminasi, algie muscolari senza rialzo del CPK, alterazioni dell'alvo, algie addominali e nausea (Tabelle 3, 4 e 5).

Riassumendo lo studio ha evidenziato che l'utilizzo di una terapia ipolipemizzante aggressiva con atorvastatina 80 mg/die ha permesso di ottenere un'ulteriore significativa riduzione degli end-point cardiovascolari (eventi coronarici maggiori, infarto del miocardio non fatale, ogni evento coronarico ed ogni evento cardiovascolare) in assenza di effetti collaterali gravi, confermando, come suggerito dai più recenti trial

(sia in fase acuta che in caso di cardiopatia ischemica cronica), che in soggetti ad alto rischio cardiovascolare il limite inferiore di colesterolemia LDL sotto cui non si possa ottenere ulteriore riduzione del rischio sembra potersi identificare in valori prossimi ai 70 mg/dL.

Tabelle 3 Eventi avversi seri

	Simvastatina n=4449 No. (%)	Atorvastatina n=4439 No. (%)	P
E. avversi seri	2108 (47.4)	2064 (46.5)	.42
E. avversi seri (sospensione farmaco)	41 (0.9)	51 (1.1)	.34

Tabelle 4 Sicurezza muscolare ed epatica

	Simvastatina n=4449 No. (%)	Atorvastatina n=4439 No. (%)
Miopatia*	11 (0.25)	6 (0.14)
Rabdomiolisi*	3 (0.07)	2 (0.05)
AST > 3 X ULN X 2	2 (0.04)	18 (0.41)
AST > 3 X ULN X 2	5 (0.11)	43 (0.97)

*Casi riportati dai ricercatori

Tabelle 5 Sospensione per eventi avversi

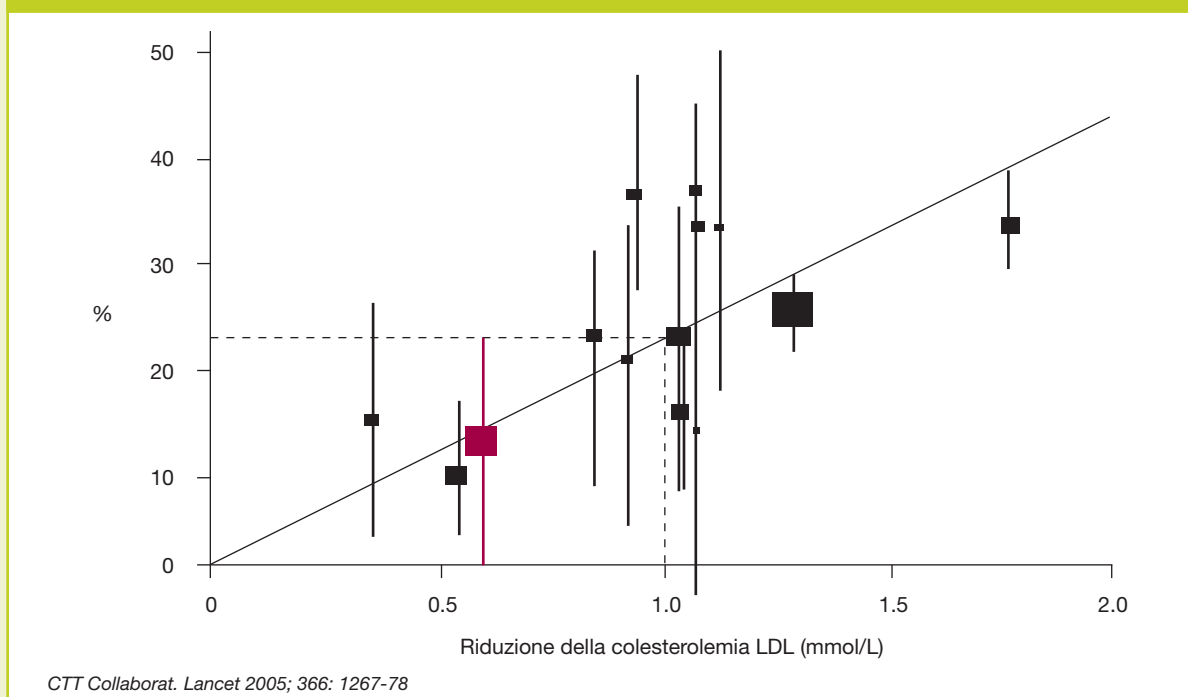
	Simvastatina n=4449 No. (%)	Atorvastatina n=4439 No. (%)
Mialgie	51 (1.1)	97 (2.2)
Diarrea	9 (0.2)	38 (0.9)
Dolori addominali	10 (0.2)	37 (0.8)
Nausea	6 (0.1)	22 (0.5)

In merito a tali osservazioni le più recenti revisioni dell'Adult Treatment Panel III hanno proposto tali soglie come goal terapeutico "opzionale" in pazienti a rischio particolarmente elevato (prevenzione secondaria + diabete o multipli fattori di rischio).

L'efficacia di una terapia ipolipemizzante "aggressiva" nella gestione del paziente dislipidemici ad elevato rischio è stata, inoltre, supportata dai dati derivanti da due principali studi. Il primo di essi è lo studio REVERSAL (*Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering*), nel quale è stata valutata l'efficacia

di una terapia ipolipemizzante con pravastatina 40mg vs atorvastatina 80 mg sulla progressione dell'aterosclerosi coronarica, valutata mediante IVUS (Intra Vascular Ultra Sound; Ultrasonografia intravascolare). Dopo 18 mesi di trattamento nel gruppo trattato con atorvastatina si è assistito ad una riduzione della colesterolemia LDL fino a 79 mg/dL, contro i 110 mg/dL nel gruppo trattato con pravastatina ($p<0,001$); allo stesso modo la diminuzione percentuale del volume dell'ateroma è risultata significativamente maggiore nel gruppo sottoposto alla terapia ipolipemizzante più aggressiva.

Più recentemente sono stati pubblicati i dati dello studio ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*), disegnato con l'intento di stabilire se una terapia con rosuvastatina al dosaggio di 40mg/die potesse essere efficace nel ridurre la dimensione delle placche aterosclerotiche coronariche, quantizzate mediante IVUS. Dopo 24 mesi di osservazione i livelli di colesterolemia LDL media sono passati da 130,4 a 60,8 mg/dL (riduzione del 53,2%, $p<0,001$); la colesterolemia

Figura 8 Riduzione degli eventi CV maggiori in rapporto alla riduzione media di LDL

HDL è passata da 43,1 a 49 mg/dL (incremento del 14,7%, $p < 0,001$). La riduzione media del volume percentuale dell'ateroma a carico dell'intero vaso esaminato è stata dello 0,98%, con una mediana dello 0,79% ($p < 0,001$) e la riduzione media del volume dell'ateroma nel tratto di vaso maggiormente colpito è stata di 6,1 mm³ ($p < 0,001$).

Nel loro insieme i dati dei principali trial clinici indicano un beneficio direttamente proporzionale alla riduzione della colesterolemia LDL (Figura 8). Concludendo tutte le evidenze sinora raccolte, di tipo epidemiologico, clinico e le misurazioni "dirette" mediante ultrasonografia intravascolare, sembrano indicare che un approccio "aggressivo" nei confronti della terapia ipolipemizzante, con il fine di raggiungere livelli di colesterolemia LDL prossimi ai 70 mg/dL, possa giovare a tutti quei soggetti con un rischio cardiovascolare particolarmente elevato, in particolare se in prevenzione secondaria.

Tali raccomandazioni sono state recepite anche dalla più recente revisione dell' Adult Treatment Panel III del National Cholesterol Education Program, nell'ambito del quale sono state indicate come "opzionali" nei soggetti a rischio molto elevato.

Bibliografia

Christopher P. Cannon, M.D., Eugene Braunwald, M.D., Carolyn H. McCabe, B.S., Daniel J. Rader, M.D., Jean L. Rouleau, M.D., Rene Belder, M.D., Steven V. Joyal, M.D., Karen A. Hill, B.A., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Allan M. Skene, Ph.D., for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504.

Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. (1998) Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of the AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 279: 1615-1622.

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP)

Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001; 285: 2486-2497.

Franck M. Sacks et al. for the Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.

Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239.

John C. LaRosa, M.D., Scott M. Grundy, M.D., Ph.D., David D. Waters, M.D., Charles Shear, Ph.D., Philip Barter, M.D., Ph.D., Jean-Charles Fruchart, Pharm. D., Ph.D., Antonio M. Gotto, M.D., D.Phil., Heiner Greten, M.D., John J.P. Kastelein, M.D., James Shepherd, M.D., and Nanette K. Wenger, M.D., for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive Lipid Lowering with Atorvastatin in Patients with Stable Coronary Disease. *NEJM* 2005; 352: 1425-35.

MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 5936 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.

Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, Davignon J, Erbel R, Fruchart JC, Tardif JC, Schoenhagen P, Crowe T, Cain V, Wolski K, Goormastic M, Tuzcu EM. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. *JAMA* 2006, Mar 13.

Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, Brown BG, Ganz P, Vogel RA, Crowe T, Howard G, Cooper CJ, Brodie B, Grines CL, DeMaria AN. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Mar 3; 291 (9): 1071-80.

Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333: 1301-1307.

The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group (1998) 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* 339: 1349-1357.

The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383-1389.