- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 06:00:36

Regressione dell'aterosclerosi e stabilizzazione della placca: obiettivi terapeutici a confronto

Sergio D'Addato, Claudio Borghi

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Scienze Nefrologiche, Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi, Università degli Studi, Bologna

Key words:
Antihypertensive drugs; Atheromatous plaque regression; Atherosclerosis; Lipid-lowering drugs.

Atherosclerosis is a systemic disease where atheromatous plaque is the basic lesion. A number of studies have shown that atherosclerotic lesions progress over time, when risk factors such as arterial hypertension and hyperlipidemia are present. Many clinical trials have been conducted in the last decade, both with antihypertensive and lipid-lowering drugs. These trials demonstrated that progression of atherosclerosis can be halted and even regression can be achieved. In studies with lipid-lowering drugs, the best results were achieved with a dramatic decrease in LDL cholesterol levels, obtained with statins, particularly when combined with a concomitant increase in HDL cholesterol. The treatment of hypertension provided better results on the endpoint atheromatous plaque with antihypertensive drugs belonging to the class of angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers or calcium antagonists. Some studies were conducted both with antihypertensive and lipid-lowering drugs, and a better control of lesion progression, together with its partial regression, was obtained.

The best approach seems to be achieved with the combination of a specific intervention on lipid profile together with a targeted control of blood pressure.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (11-12 Suppl 3): 13S-17S)

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Sergio D'Addato

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e Scienze Nefrologiche Azienda Ospedaliera Universitaria S. Orsola-Malpighi Università degli Studi Via Massarenti, 9 40138 Bologna E-mail: sergio.daddato@unibo.it

L'aterosclerosi è una malattia sistemica la cui lesione fondamentale è costituita dalla placca ateromasica. Numerosi studi epidemiologici e clinici hanno dimostrato una netta correlazione tra lo sviluppo dell'aterosclerosi e quindi della placca ateromasica e vari fattori di rischio e fattori protettivi, che ne facilitano o ne ostacolano la formazione e la progressione. La progressione della placca ateromasica sembrava essere un processo irreversibile e inevitabile in rapporto alla presenza dei fattori di rischio ma anche semplicemente all'aumento dell'età. Di contro, la regressione di queste lesioni poteva essere dimostrata, in particolare in modelli animali, se questi fattori di rischio venivano eliminati[1]. Nell'uomo la dimostrazione della regressione sembrava più difficile. Nell'arco degli ultimi anni sono stati conclusi numerosi trial clinici, disegnati per verificare l'ipotesi di una possibile stabilizzazione o regressione. Questi studi si sono principalmente centrati sulla riduzione della colesterolemia LDL e sul controllo dell'ipertensione arteriosa.

Nello studio REVERSAL (Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering)[2], 654 soggetti con malattia coronarica sintomatica e ≥20% di stenosi alla coronarografia sono stati randomizzati a ricevere atorvastatina 80 mg/die o pravastatina 40 mg/die. Le lesioni, documentate con ecografia intravascolare (IVUS), sono state stabilizzate nel gruppo atorvastatina, che aveva raggiunto un livello di LDL in trattamento di 79 mg/dl. Nel gruppo pravastatina vi era stata una progressione dello 0.4% e il livello di LDL raggiunto era di 110 mg/dl. Inoltre vi era una riduzione del 36% dei livelli di proteina C-reattiva nel gruppo atorvastatina rispetto ad una riduzione del 5% nel gruppo pravastatina.

In una metanalisi di studi sulla regressione della placca coronarica valutata con IVUS sono stati inclusi 9 studi per un totale di 985 pazienti trattati con varie statine per una media di 9.8 mesi. I soggetti in terapia con statine che avevano raggiunto valori di LDL <100 mg/dl dimostravano una riduzione del volume della placca coronarica di 7.88 mm^3; in quelli che avevano raggiunto LDL >100 mg/dl la riduzione era di 4.22 mm^3. La placca rimaneva fondamentalmente inalterata in quelli che non assumevano statine[3]. Una analisi *post-hoc* ha preso in considerazione 4 studi randomizzati, che hanno coinvolto 1455 pazienti con coronaropatia angiograficamente dimostrata. I soggetti erano sottoposti a terapia con statine per un periodo di 18 o 24 mesi. La valutazione iniziale e dopo terapia è stata fatta con IVUS. Nei soggetti che avevano ridotto l'LDL a valori <87.5 mg/dl e aumentato del 7.5% i valori di HDL si è dimostrata una riduzione del 5% del volume dell'ateroma. Non si sono avute differenze significative nella riduzione degli eventi clinici[4].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 06:00:36

Nello studio ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden)[5,6] 349 soggetti sono stati sottoposti a IVUS prima e dopo un periodo di 24 mesi di trattamento con rosuvastatina 40 mg/die. I livelli di LDL a 24 mesi erano di 60.8 mg/dl (53.2% di riduzione) e i livelli di HDL erano di 49 mg/dl con un incremento del 14.7%. Il volume totale dell'ateroma si è ridotto del 6.8% con una riduzione assoluta media di -14.7 mm^3. In questo studio, così come nell'analisi di Nicholls et al.[4], appare evidente come sia importante non solo la riduzione dei livelli di LDL ma anche l'aumento dell'HDL.

Questa evidenza era già comparsa in uno studio precedente, HATS (HDL-Atherosclerosis Treatment Study)[7], che ha preso in esame 160 soggetti di entrambi i sessi che presentavano una malattia coronarica (pregresso infarto miocardico, pregressa procedura coronarica, angina) e almeno tre stenosi coronariche del 30% o una stenosi del 50%. I soggetti sono stati trattati con placebo, con simvastatina + niacina, con vitamine antiossidanti o con simvastatina + niacina + vitamine antiossidanti; lo studio è durato in media 3 anni. I livelli lipidici raggiunti durante lo studio hanno dimostrato una riduzione delle LDL di 8.6%, 43%, 4.5% e 36.3% rispettivamente nei quattro gruppi. L'HDL è aumentato nei quattro gruppi rispettivamente di 6.25%, 22%, 3% e 16%. La percentuale di stenosi nelle arterie prossimali nei soggetti in trattamento con placebo ha dimostrato un incremento del 3.9%; nei soggetti trattati con vitamine si è avuto un incremento dell'1.8%; il gruppo simvastatina + niacina ha dimostrato una riduzione dello 0.4%; il gruppo simvastatina + niacina + vitamine ha dimostrato un incremento dello 0.7%. Analogo andamento hanno avuto gli endpoint clinici (morte, infarto non fatale, rivascolarizzazioni, ospedalizzazioni per ischemia) con una riduzione significativa rispetto al placebo del solo gruppo in trattamento con simvastatina + niacina. Lo studio conferma quindi l'efficacia del trattamento con simvastatina associata a niacina in cui si ha un aumento significativo dell'HDL. Viene inoltre confermata l'inutilità della terapia con vitamine antiossidanti, che paiono inoltre far peggiorare il risultato sul quadro sia coronarico che clinico quando associate a simvastatina e niacina.

Altri studi hanno preso in considerazione la placca e/o l'ispessimento medio-intimale a livello carotideo. Queste lesioni hanno dimostrato in numerosi studi un'ampia correlazione con gli eventi cardiovascolari in generale[8-11].

Lo studio ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression)[12] ha comparato l'assunzione di atorvastatina 80 mg/die vs simvastatina 40 mg/die in 325 soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare. L'endpoint era la regressione dell'ispessimento medio-intimale a livello carotideo. Nel gruppo atorvastatina, che ha raggiunto un livello di LDL di 3.88 mmol/l (149 mg/dl), si è dimostrata una regressione di 0.031 mm in 2 anni. Nel gruppo simvastatina, in cui si è raggiunto un livello di LDL di 4.81 mmol/l (185 mg/dl), si è avuta una progressione delle lesioni di 0.036 mm nello stesso periodo di tempo.

Nello studio ARBITER (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol)[13] si è valutata in 161 soggetti l'efficacia di 80 mg/die di atorvastatina vs pravastatina 40 mg/die sulla riduzione dell'ispessimento medio-intimale carotideo. I livelli di LDL raggiunti dopo 12 mesi di trattamento erano di 76 mg/dl per il gruppo atorvastatina e di 110 mg/dl per il gruppo pravastatina. L'ispessimento medio-intimale è regredito di 0.0038 mm nel gruppo atorvastatina ed è progredito di 0.021 mm nel gruppo pravastatina.

Un dato apparentemente contraddittorio ci viene dallo studio ENHANCE (Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhances Atherosclerosis Regression)[14]. Questo studio ha preso in esame 720 soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare. L'endpoint principale era la modificazione dello spessore intima-media carotideo. Il trattamento prevedeva simvastatina 80 mg/die da sola o associata a ezetimibe 10 mg/die. I risultati sui parametri lipidici hanno dimostrato una riduzione del colesterolo LDL del 39.1% e del 55.6% rispettivamente nei gruppi simvastatina e simvastatina + ezetimibe con una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi. Il colesterolo HDL è aumentato del 7.8% nel gruppo simvastatina e del 10.2% nel gruppo che assumeva l'associazione. La differenza tra i due gruppi non era significativa. I risultati sull'endpoint principale non hanno dimostrato un'efficacia maggiore del trattamento di associazione sul trattamento con la sola simvastatina. Lo studio può essere criticabile in particolare sui criteri di arruolamento. La popolazione in studio per l'80% era già in terapia con statine; inoltre i soggetti, con età media bassa (45-46 anni), pur avendo una patologia importante che li portava ad avere livelli di colesterolemia LDL decisamente elevati (>300 mg/dl) dimostravano un ispessimento medio-intimale medio di soli 0.7 mm, testimonianza di un'efficace terapia precedente. Inoltre la brevità dello studio (2 anni) può avere impedito il raggiungimento dell'endpoint principale. Confrontando questo studio con lo studio ASAP si nota che: l'età (tra i 30 e i 70 anni) nello studio ASAP era maggiore rispetto allo studio ENHANCE; i livelli di LDL all'inizio dello studio erano simili (>300 mg/dl) a quelli dell'ENHANCE e la percentuale di riduzione è stata del 50.5% nel gruppo in trattamento intensivo e del 41.2% nel gruppo con simvastatina 40 mg/die. Anche i livelli di HDL erano simili nei due studi (ASAP: 45.7 mg/dl; ENHANCE: 47 mg/dl). L'aumento dell'HDL è stato del 13.2% nel gruppo atorvastatina e del 13.4% nel gruppo simvastatina con aumenti lievemente maggiori rispetto all'ENHANCE. Lo studio ASAP ha dimostrato una riduzione dello spessore intima-media (0.031 mm) nel gruppo in trattamento con atorvastatina e un aumento (0.036 mm) nel gruppo in trattamento con simvastatina con una variazione statisticamente significativa. La differenza tra i due studi si poneva sullo spessore intima-media di partenza (0.7 mm nell'ENHANCE vs 0.9 mm nell'ASAP) che risulta statisticamente significativa. Questo potrebbe sottolineare una differenza nell'efficacia del trattamento in ragione dell'entità dello spessore iniziale. Nel caso dell'ENHANCE, dove lo spessore era modesto/normale, il trattamento ha portato ad una stabilizzazione dell'ispessimento in quanto probabilmente non era possibile una regressione. Nell'ASAP, dove lo spessore cominciava ad essere significativo[15], si è avuta una regressione con il trattamento più intensivo e una stabilizzazione con il trattamento meno intensivo.

Lo studio METEOR (Measuring Effects on intima media Thickness: an Evaluation Of Rosuvastatin)[16] ha la prerogativa di aver arruolato soggetti apparentemente sani con ri-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 06:00:36

schio a 10 anni per malattie coronariche <10%, con livelli di LDL relativamente bassi (150 mg/dl). L'ispessimento massimo medio-intimale carotideo era però di 1.5/1.7 mm. I soggetti sono stati trattati con rosuvastatina 40 mg/die o placebo. La colesterolemia LDL si è ridotta del 49% e la colesterolemia HDL è aumentata dell'8% nel gruppo in trattamento con statina. Nel gruppo rosuvastatina si è assistito dopo 2 anni di trattamento ad una riduzione media dell'ispessimento di 0.0014 mm, mentre nel gruppo placebo si è avuta una progressione di 0.0131 mm. Lo studio dimostra quindi come sia possibile indurre una significativa, seppur modesta, regressione delle lesioni anche in soggetti con bassi livelli di LDL ma con un significativo ispessimento medio-intimale.

Nello studio SANDS (Stop Atherosclerosis in Native Diabetics Study)[17] sono stati arruolati soggetti diabetici. I soggetti sono stati divisi in due gruppi. In un gruppo è stato attuato un trattamento intensivo con lo scopo di raggiungere un livello di LDL ≤70 mg/dl e una pressione arteriosa ≤115/70 mmHg. In un secondo gruppo i *target* terapeutici erano meno aggressivi: LDL ≤100 mg/dl e pressione arteriosa ≤130/80 mmHg. Al fine di raggiungere i *target* più aggressivi di LDL i soggetti venivano trattati con statina da sola o statina + ezetimibe. Nei soggetti è stato valutato lo spessore medio-intimale carotideo all'inizio dello studio e dopo 36 mesi. In totale sono stati randomizzati 204 soggetti in trattamento standard e 223 in trattamento aggressivo. Nei soggetti in trattamento standard si è registrato un incremento dello spessore intima-media di 0.038 mm; nel gruppo in trattamento aggressivo con ezetimibe + statina un decremento di 0.012 mm. Appare quindi in questo studio come sia importante il trattamento aggressivo sia dell'LDL ma anche dell'ipertensione arteriosa.

Nello studio ARBITER 6-HALTS (Extended-Release Niacin or Ezetimibe and Carotid Intima-Media Thickness)[18], 208 soggetti sono stati trattati con statina + ezetimibe o statina + niacina, l'endpoint principale era lo spessore medio-intimale carotideo. Lo studio è stato interrotto precocemente per manifesta superiorità del trattamento con niacina. A 14 mesi nei soggetti in trattamento con niacina si è ottenuto un aumento dell'HDL di circa il 18% vs una riduzione del 5% nel gruppo in trattamento con ezetimibe. L'LDL si è ridotto del 13% nel gruppo in trattamento con niacina e del 20% nel gruppo in trattamento con ezetimibe. La trigliceridemia a 14 mesi si è ridotta del 16% nel gruppo niacina e non vi sono state modificazioni nel gruppo ezetimibe. Questi risultati sul profilo lipidico hanno determinato una riduzione significativa dello spessore intima-media (-0.0142 ± 0.0041 mm) nel gruppo niacina a fronte di una riduzione non significativa nel gruppo ezetimibe (-0.0007 ± 0.0035 mm). Il gruppo niacina ha dimostrato anche una significativa, minore incidenza di eventi cardiovascolari maggiori che non costituiva però un endpoint principale.

Anche il trattamento dell'ipertensione arteriosa è stato valutato nei confronti della progressione delle lesioni aterosclerotiche. In genere questi studi sono di confronto tra due trattamenti attivi. Il livello di pressione arteriosa raggiunto nei due gruppi di trattamento era simile.

Nello studio PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial)[19] è stato valutato il trattamento dell'ipertensione arteriosa con amlodipina vs placebo. Lo studio ha preso in considerazione come endpoint la modificazione del minimo diametro medio di un segmento coronarico con il 30% di stenosi determinato angiograficamente. Inoltre è stato considerato l'ispessimento medio-intimale a livello carotideo. Il trattamento ha interessato 825 soggetti per una durata di 36 mesi. Lo studio ha dimostrato una mancanza di effetto sul minimo diametro medio coronarico. L'ispessimento medio-intimale carotideo ha dimostrato nel gruppo placebo un incremento di 0.033 mm, nel gruppo in trattamento con l'antipertensivo si è avuto, al contrario, un decremento di 0.0126 mm (p = 0.007).

Nello studio ELVERA [Effects of Amlodipine and Lisinopril on Left Ventricular Mass and Diastolic Function (E/A Ratio)][20] sono stati reclutati 166 soggetti ipertesi di nuova diagnosi di età compresa tra i 60 e i 75 anni, trattati per 2 anni con amlodipina 5-10 mg o lisinopril 10-20 mg. È stato valutato lo spessore medio-intimale sia carotideo che femorale. Entrambi i trattamenti hanno dimostrato una regressione dello spessore medio-intimale sia a livello carotideo che femorale senza differenza tra i due trattamenti.

Nello studio VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study)[21] è stata valutata l'efficacia di verapamil vs clortalidone nella progressione delle lesioni aterosclerotiche a livello carotideo. Lo studio ha dimostrato una non differenza tra i due gruppi di trattamento. Il risultato migliore, in termini di una minore progressione, si è avuto nei soggetti con placche rispetto a quelli con ispessimento <1.5 mm. La differenza tra i due farmaci si è avuta su endpoint clinici come eventi fatali e non fatali ed eventi cardiovascolari maggiori e minori, con un risultato migliore nei soggetti trattati con verapamil.

Nello studio SECURE (Study to Evaluate Carotid Ultrasound changes in patients treated with Ramipril and vitamin E)[22], sottostudio del trial HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), è stata valutata la progressione dello spessore intimale carotideo in soggetti in terapia con ramipril 2.5 mg/die o 10 mg/die associato a vitamina E vs placebo. Nei soggetti in terapia con ramipril 10 mg/die si è avuta una minore progressione dello spessore medio-intimale rispetto al placebo. Anche nel gruppo trattato con ramipril 2.5 mg/die si è avuta una minore progressione dell'ispessimento medio-intimale anche se la differenza vs placebo non ha raggiunto la significatività statistica. L'aggiunta di vitamina E al ramipril o la vitamina E da sola non ha comportato nessun vantaggio rispetto al solo ramipril o al placebo.

Lo studio ELSA (European Lacidipine Study on Atherosclerosis)[23] ha confrontato, in pazienti ipertesi, un calcioantagonista, la lacidipina, vs un betabloccante, l'atenololo, sulla progressione media dello spessore massimo medio-intimale a livello della carotide comune o della biforcazione. Lo studio ha dimostrato una minore progressione delle lesioni nei trattati con lacidipina (0.0145 mm/anno nei soggetti trattati con atenololo vs 0.0087 mm/anno nei trattati con lacidipina). Una pubblicazione successiva basata sui dati dello studio ELSA ha dimostrato una correlazione tra lo spessore medio-intimale, sia di base che in trattamento, con gli eventi cardiovascolari con eccezione dell'ictus[24].

Nello studio PHYLLIS (Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study)[25] 508 soggetti ipertesi e ipercolesterolemici sono stati randomizzati in quattro bracci di tratta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 06:00:36

mento: a) idroclorotiazide, b) fosinopril, c) idroclorotiazide + pravastatina, d) fosinopril + pravastatina. L'endpoint primario era il cambiamento dello spessore medio-intimale carotideo. Lo spessore è progredito significativamente (+0.010 mm/anno) nel gruppo A, ma non nei restanti gruppi. I valori di pressione arteriosa non erano differenti nei gruppi di trattamento, mentre vi era una significativa riduzione dei livelli di LDL.

Alcuni trial hanno posto in confronto antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (sartani) con altri trattamenti nell'azione di inibizione della progressione della placca aterosclerotica. Lo studio LAARS (Losartan Vascular Regression Study)[26] ha posto in confronto losartan al dosaggio di 50 mg/die vs atenololo al dosaggio di 50 mg/die. Sono stati randomizzati 280 soggetti con ipertensione arteriosa. Il trattamento prevedeva il raggiungimento in entrambi i gruppi di valori pressori <140/90 mmHg; per far ciò al trattamento di base poteva venire aggiunto idroclorotiazide 12.5 mg/die o raddoppiato il dosaggio del losartan o dell'atenololo o aggiunto un calcioantagonista in maniera sequenziale. L'endpoint principale era la modificazione annuale dello spessore intima-media carotideo a livello della carotide comune dopo 2 anni di trattamento. Entrambi i trattamenti hanno prodotto una simile riduzione della pressione arteriosa. Anche lo spessore intima-media si è ridotto in maniera uguale in entrambi i gruppi [-0.038±0.004 mm/anno ($p \leq 0.001$) per il losartan e -0.037±0.004 mm/anno ($p \leq 0.001$) per atenololo] senza differenze significative tra i due trattamenti.

Nello studio MORE (Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation)[27] 165 soggetti sono stati randomizzati a ricevere 50-100 mg di atenololo o 20-40 mg di olmesartan per 2 anni. L'endpoint primario era la modificazione dello spessore intima-media carotideo e il volume totale della placca. A parità di controllo pressorio nei due trattamenti si è avuta una riduzione di 0.09 e 0.082 mm dello spessore intima-media rispettivamente nei bracci olmesartan e atenololo senza differenze significative tra i due trattamenti. Il volume della placca ha dimostrato una variazione di -4.4 μl nel gruppo olmesartan e +0.1 μl nel gruppo atenololo senza differenze significative. Nel sottogruppo di soggetti con un volume di placca ≥33.7 μl si è dimostrata una variazione di -11.5 μl nel gruppo trattato con olmesartan e di +0.6 μl nel gruppo trattato con atenololo. La differenza tra i due valori raggiungeva la significatività statistica.

In una metanalisi[28] in cui sono stati inclusi 22 trial per un totale di 3329 soggetti è stata analizzata l'efficacia del trattamento antipertensivo con: inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), calcioantagonisti, sartani vs diuretici o betabloccanti sull'ispessimento medio-intimale carotideo. Lo studio ha dimostrato una migliore efficacia nel rallentamento della progressione dell'ispessimento dei nuovi farmaci rispetto ai betabloccanti e/o ai diuretici. Nel confronto calcioantagonisti vs ACE-inibitori è stato dimostrato un miglior risultato dei calcioantagonisti.

Sembra che vi possano essere anche differenze tra gli ACE-inibitori sull'efficacia della riduzione dello spessore medio-intimale, come dimostrato da un piccolo studio in cui si è confrontato zofenopril vs enalapril[29].

La malattia aterosclerotica appare quindi non più come si riteneva in passato, lentamente e irrestabilmente progressiva. Gli studi hanno dimostrato che non solo è possibile stabilizzare la placca aterosclerotica, sia a livello coronarico che a livello carotideo, ma è possibile anche una sua regressione. L'effetto è ottenibile agendo sui principali fattori di rischio. L'azione appare più incisiva quando si giunge ad un contemporaneo controllo sia della pressione arteriosa che dei livelli di colesterolemia LDL. In particolare i migliori risultati si ottengono riducendo la pressione con i "nuovi" farmaci (ACE-inibitori, sartani, calcioantagonisti) e riducendo la colesterolemia LDL con le statine che contemporaneamente determinano, oltre alla riduzione delle LDL, un aumento significativo dell'HDL.

Riassunto

L'aterosclerosi è una malattia sistemica la cui lesione fondamentale è costituita dalla placca ateromasica. Numerosi studi hanno dimostrato come in presenza di fattori di rischio, quali ad esempio l'ipertensione arteriosa e l'iperlipidemia, le lesioni aterosclerostiche progrediscano nel tempo. Nell'ultimo decennio si sono succeduti numerosi trial clinici con farmaci sia antipertensivi che ipolipemizzanti. Questi trial hanno dimostrato come sia possibile arrestare la progressione e anche far regredire l'aterosclerosi. In particolare per gli studi con ipolipemizzanti i risultati migliori si sono avuti con la riduzione drastica dei livelli di LDL ottenuta con le statine, specie quando si associava ad un aumento della colesterolemia HDL. Il trattamento dell'ipertensione dava migliori risultati sull'endpoint placca aterosclerotica quando venivano utilizzati antipertensivi delle classi degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, dei sartani o dei calcioantagonisti. Alcuni studi sono stati condotti sia con farmaci antipertensivi che con ipolipemizzanti ottenendo un miglior controllo della progressione delle lesioni e una loro parziale regressione.

Appare comunque che il miglior risultato si ottenga con la combinazione di un'azione incisiva sul profilo lipidico associato a un controllo mirato della pressione arteriosa.

Parole chiave: Antipertensivi; Aterosclerosi; Ipolipemizzanti; Regressione della placca aterosclerotica.

Bibliografia

1. Wissler RW, Vesselinovitch D. Studies of regression of advanced atherosclerosis in experimental animals and man. Ann N Y Acad Sci 1976; 275: 363-78.
2. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al, for the REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071-80.
3. Rodriguez-Granillo GA, Agostoni P, Garcia-Garcia HM, et al. Meta-analysis of the studies assessing temporal changes in coronary plaque volume using intravascular ultrasound. Am J Cardiol 2007; 99: 5-10.
4. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. JAMA 2007; 297: 499-508.
5. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006; 295: 1556-65.
6. Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al, for the ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiogra-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.2 Thu, 10 Jul 2025, 06:00:36

phy: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008; 117: 2458-66.
7. 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: 1583-92.
8. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146: 483-94.
9. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX, et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Am J Epidemiol 2000; 151: 478-87.
10. Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. Circulation 1997; 96: 1432-7.
11. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK Jr. 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.
12. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. Lancet 2001; 357: 577-81.
13. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. Circulation 2002; 106: 2055-60.
14. Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008; 358: 1431-43.
15. Simon A, Chironi G, Levenson J. Performance of subclinical arterial disease detection as a screening test for coronary heart disease. Hypertension 2006; 48: 392-6.
16. Bots ML, Palmer MK, Dogan S, et al, for the METEOR Study Group. Intensive lipid lowering may reduce progression of carotid atherosclerosis within 12 months of treatment: the METEOR study. J Intern Med 2009; 265: 698-707.
17. Howard BV, Roman MJ, Devereux RB, et al. Effect of lower targets for blood pressure and LDL cholesterol on atherosclerosis in diabetes: the SANDS randomized trial. JAMA 2008; 299: 1678-89.
18. Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ, et al. Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. N Engl J Med 2009; 361: 2113-22.
19. Pitt B, Byington RP, Furberg CD, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. Circulation 2000; 102: 1503-10.
20. Terpstra WF, May JF, Smit AJ, Graeff PA, Meyboom-de Jong B, Crijns HJ. Effects of amlodipine and lisinopril on intima-media thickness in previously untreated, elderly hypertensive patients (the ELVERA trial). J Hypertens 2004; 22: 1309-16.
21. Zanchetti A, Agabiti Rosei E, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. J Hypertens 1998; 16: 1667-76.
22. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, et al, for the SECURE Investigators. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE). Circulation 2001; 103: 919-25.
23. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, et al, for the European Lacidipine Study on Atherosclerosis Investigators. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. Circulation 2002; 106: 2422-7.
24. Zanchetti A, Hennig M, Hollweck R, et al. Baseline values but not treatment-induced changes in carotid intima-media thickness predict incident cardiovascular events in treated hypertensive patients: findings in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). Circulation 2009; 120: 1084-90.
25. Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al, for the PHYLLIS Investigators. Different effects of antihypertensive regimens based on fosinopril or hydrochlorothiazide with or without lipid lowering by pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of PHYLLIS - a randomized double-blind trial. Stroke 2004; 35: 2807-12.
26. Ludwig M, Stapff M, Ribeiro A, et al. Comparison of the effects of losartan and atenolol on common carotid artery intima-media thickness in patients with hypertension: results of a 2-year, double-blind, randomized, controlled study. Clin Ther 2002; 24: 1175-93.
27. Stumpe KO, Agabiti-Rosei E, Zielinski T, et al, for the MORE Study Investigators. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. Ther Adv Cardiovasc Dis 2007; 1: 97-106.
28. Wang JG, Staessen JA, Li Y, et al. Carotid intima-media thickness and antihypertensive treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. Stroke 2006; 37: 1933-40.
29. Napoli C, Bruzzese G, Ignarro LJ, et al. Long-term treatment with sulfhydryl angiotensin-converting enzyme inhibition reduces carotid intima-media thickening and improves the nitric oxide/oxidative stress pathways in newly diagnosed patients with mild to moderate primary hypertension. Am Heart J 2008; 156: 1154.e1-8.