

Il ruolo delle statine. Argomenti contro

Giancarlo Gambelli, Elisabetta Amici, Luciano Aloise*

*Divisione di Cardiologia, Ospedale G.B. Grassi, *Servizio di Cardiologia, Policlinico Portuense, Roma*

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 33S-35S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giancarlo Gambelli
*Divisione di Cardiologia
Ospedale G.B. Grassi
Via G. Passeroni, 20
00122 Roma*

Premesse

Il nuovo atteggiamento di cura della cardiopatia ischemica si esplica fondamentalmente su tre fronti, che interessano: a) l'impiego di procedure interventistiche di rivascolarizzazione diretta delle aree ischemiche; b) l'uso di farmaci antiplastrinici, in particolare dei bloccanti recettoriali, in associazione ad antitrombotici ed eventualmente dosi ridotte di trombolitici; c) l'uso delle statine, ben oltre il loro effetto di riduzione dei livelli di colesterolemia totale ed LDL.

Il ruolo delle statine nel trattamento della cardiopatia ischemica rappresenta dunque un argomento di grande attualità per i numerosi risvolti di interesse scientifico, di impostazione terapeutica routinaria, di ordine economico, di natura preventiva sicuramente secondaria, ma anche primaria in gruppi selezionati ad elevato rischio cardiovascolare.

D'altro canto, la vita media degli esseri umani si allunga e gli italiani sembrano appartenere ai popoli più longevi del pianeta, motivo per cui, nell'ambito delle indiscusse indicazioni all'impiego delle statine emerse con evidenza dai numerosi trial¹, appare giustificato e probabilmente doveroso porsi il problema dell'appropriatezza di una loro indicazione nel numeroso sottogruppo di soggetti anziani, contestata in un passato recente anche per la scarsità dei dati oggettivi di allora^{2,3}. Oggi, al contrario, sembrerebbero esserci elementi che giustificano un'indicazione particolarmente allargata a questo tipo di popolazione. Ci sembra, a questo punto, determinante stabilire quali aspetti morfologici e clinici caratterizzino la cardiopatia ischemica dell'anziano, per valutare quale spazio vi sia ad un trattamento con statine e per raggiungere quali obiettivi.

Aspetti morfologici

L'evoluzione dell'iniziale lesione endoteliale e subendoteliale è stata documentata nell'animale in tutti i suoi vari passaggi fino alla formazione della placca e di questa conosciamo le possibili vie di instabilizzazione che possono condurre alla sua rottura⁴. Sappiamo anche che lesioni analoghe sono presenti nell'uomo fin dalla giovane età e la clinica ce lo dimostra ogni giorno. Tale progressione della malattia, comunque, non avverrebbe tanto seguendo una curva esponenziale in rapporto con l'età, come si riteneva in un passato ancora recente, bensì alternando periodi di riacutizzazione dei processi e periodi di stabilizzazione che possono verificarsi in qualsiasi fascia di età. Ciò non toglie, tuttavia, che con il passare degli anni prevalgano fenomeni di accumulo di calcio e di costituenti proteici ossei nei miociti lisci delle pareti vascolari sotto lo stimolo di citochine, per cui si manifestano calcificazioni più o meno estese nel contesto delle pareti stesse. In tal modo verrebbero a prevalere nei vasi dell'anziano lesioni fibrotiche e calcifiche, meno facilmente instabilizzabili di quelle dei soggetti più giovani².

Meno chiare sembrerebbero invece le dimostrazioni di regressione delle placche ormai evolute e ben definite nella loro organizzazione strutturale, pur senza raggiungere stadi di calcificazione parietale⁵⁻⁸. Una ventilata ipotesi sarebbe quella della mobilitazione di lipidi extracellulari dalla placca e conseguente riduzione del suo volume, soprattutto nel caso di soggetti anziani. La mobilitazione dei lipidi tessutali avverrebbe attraverso le HDL, che, inglobando il colesterolo non esterificato tessutale, lo espone all'esterificazione da parte dell'aciltran-

sferasi. Non essendo solubile, il colesterolo esterificato viene accumulato all'interno delle HDL, che a loro volta assumono una forma sferica e aumentano di volume. Un sistema di lipoproteine si incarica allora di trasportare il colesterolo esterificato a recettori specifici degli epatociti, dove avviene finalmente la liberazione del colesterolo e la sua successiva escrezione con la bile⁶. Osservazioni morfologiche, però, starebbero a dimostrare che le alterazioni anatomiche susseguenti dall'inizio del processo infiltrativo e flogistico della parete vascolare, fino alla costituzione della placca aterosclerotica complicata, passano attraverso una serie di sei stadi di progressiva gravità, ormai ben codificati dall'American Heart Association. Le possibilità di regressione della placca riguardano le alterazioni dei primi quattro stadi, mentre nel quinto e nel sesto, che rappresentano le lesioni più frequenti nei soggetti ultrasettantenni, non ve ne sarebbero più. In questa ottica, pertanto, anche il tipo di lesione da trattare influisce non poco sull'opportunità di servirsi o meno di farmaci adatti ad influenzare un'eventuale regressione. Nell'uomo l'unica possibilità di controllare nel tempo l'andamento di una placca aterosclerotica coronarica, fino a pochi anni fa, era rappresentata dalla verifica angiografica, con tutte le limitazioni metodologiche che il sistema comporta. Oggi si possono avere informazioni più precise ed oggettive dall'ecografia intracoronarica, che però rappresenta ancora una metodica non largamente diffusa, costosa e che richiede personale specificamente addestrato.

Un aspetto ancora più complesso e controverso è dato dal tentativo di risalire dal quadro morfologico a quello funzionale di stabilità o instabilità della placca, molto difficile da provare nell'uomo indipendentemente dall'evento clinico di riacutizzazione e, in ogni caso, limitato ad una definita finestra temporale nell'evoluzione del quadro morfologico.

Un particolare aspetto strutturale della malattia aterosclerotica deve essere considerato quello che si associa a diabete per la particolare rapidità evolutiva, dalle semplici strie lipidiche, alla placca complessa e per la facilità con cui vengono attivati i vari meccanismi di instabilizzazione della placca, principalmente quelli promossi dalle LDL ossidate^{9,10}.

In conclusione, appare intuitivo, ed in buona parte dimostrato, che nel soggetto anziano siano mediamente prevalenti le alterazioni vascolari strutturalmente meno evolutive e di natura degenerativa stabilizzata e cicatriziale, già resesi responsabili in precedenza di episodi di instabilità clinica.

Aspetti clinici

Anche il quadro clinico della cardiopatia ischemica nell'anziano segue, entro certi limiti, il discorso delle modificazioni strutturali dell'albero coronarico. In particolare, episodi precedenti di tipo ischemico e condizioni di transitorie ipoperfusioni, compatibili con l'evolu-

zione del corrispettivo danno vascolare strutturale, hanno facilitato la formazione di circoli collaterali più o meno efficienti, omo ed eterocoronarici, capaci di far scattare il meccanismo protettivo del preconditionamento ischemico e quindi di limitare in genere l'imponenza del quadro clinico in caso di riacutizzazione.

D'altra parte, tutti gli studi sulla disfunzione endoteliale non sono stati condotti su pazienti anziani e ignoriamo, in realtà, se esistano modalità reattive peculiari e come queste si manifestino in clinica.

Sta di fatto che, abitualmente, i quadri clinici in anziani con coronaropatia già nota, sono più sfumati all'esordio, spesso addirittura inizialmente pauci o asintomatici, con minore mobilitazione di marker di danno miocardico, anche se poi possono diventare particolarmente delicati ed impegnativi nel proseguimento del decorso, per problemi di pompa ventricolare o di aritmie.

Anche sotto questo aspetto i pazienti diabetici vanno incontro a più severe complicanze da insufficienza ventricolare sinistra e, nel caso di infarto inferiore, a compromissione della funzione ventricolare destra⁹. Questa più frequente associazione con il diabete nei soggetti anziani introduce anche il problema più ampio delle comorbilità in genere, che sono ovviamente più numerose ed impongono scelte terapeutiche a volte non ottimali nei confronti della patologia coronarica, per criteri prudenziali o di incompatibilità.

Aspetti prognostici e di prevenzione secondaria

A questo proposito entrano in bilancio considerazioni cliniche ed epidemiologiche che sono svincolate dai numeri dei trial, ma che da essi in qualche modo traggono origine. Si tratta in ogni caso di parametri difficilmente quantificabili o di controversa standardizzazione a cominciare dall'età anagrafica in cui un soggetto diventa "anziano": > 65 anni oppure > 70 anni? o addirittura > 75 anni?

Queste età di solito sono scelte di volta in volta, secondo la convenienza, in funzione degli obiettivi di uno studio. Se si vuole adottare un criterio classico (*in medio stat virtus*) e si vuole restare nel nostro paese, un uomo appena divenuto anziano ha una speranza di vita di 6-7 anni, una donna di 10-11 anni, stando alle più recenti indagini epidemiologiche relative alla vita media degli italiani (78 anni per gli uomini, 82 anni per le donne).

Allora però, andrebbe tenuto presente che i brillanti risultati di prevenzione secondaria ottenuti con le statine in tutti gli studi più importanti, cominciano a comparire dopo 5 anni di terapia quotidiana con 40 mg/die, il che ovviamente ridurrebbe drasticamente il numero dei pazienti che riuscirebbero a completare il ciclo terapeutico. Nonostante ciò, anche il calcolo delle vite salvate ogni 1000 pazienti ad alto rischio cardiovascolare trattati per 5 anni (Heart Protection Study) potrebbe ancora reggere, per una fetta almeno di pazienti anziani "meno anziani", a condizione però che la dislipi-

demia rappresenti l'unico fattore di rischio di quella popolazione. Purtroppo sappiamo che non è così: la schiera dei fattori di rischio si incrementa sensibilmente con il passare degli anni; dislipidemia certo, ma anche fumo, ipertensione, diabete, sedentarietà, ecc. Aumenta, si è detto, anche l'evenienza di comorbidità e comunque di disfunzioni palesi o latenti di altri organi ed apparati.

Per questo motivo si va progressivamente affermando il concetto del "rischio cardiovascolare globale" in sostituzione del significato di un solo fattore di rischio¹¹. Tale rischio globale tiene conto proprio della coesistenza di più possibili fattori, come fumo, colesterolo, ipertensione, ma anche ipertrofia ventricolare, obesità, attività fisica, ipertrigliceridemia, diabete, iperomocisteinemia, ecc.

Con particolari algoritmi matematici si esprimono correlazioni fra parametri ed eventi in un determinato arco di tempo (generalmente 5 o 10 anni), ossia la probabilità di un soggetto o di un gruppo di soggetti di subire in quell'intervallo di tempo un determinato evento maggiore (morte cardiovascolare, infarto miocardico, reinfarto, ictus, ecc.).

Il rischio cardiovascolare globale è ovviamente più elevato in un soggetto anziano che in uno giovane; in quest'ultimo la concentrazione terapeutica su un solo fattore di rischio sortisce la migliore efficacia, ma risultati molto meno buoni sono ottenibili in un anziano, soprattutto ai fini di endpoint quali la mortalità globale e cardiovascolare, che costituiscono gli obiettivi più importanti da raggiungere per dimostrare la superiorità di una sostanza o di un trattamento o di un programma rispetto ad altri.

Si ignora il risultato di una correzione multifattoriale del rischio, ma è ragionevole ammettere che i benefici aumentino e che non sia indispensabile intervenire pesantemente con un solo mezzo su un solo fattore per avere i risultati dopo 5 anni, ma che sia preferibile un intervento articolato a livello multifattoriale e meno pesante, con possibilità forse di abbreviare i tempi per raccogliere i benefici. Tale atteggiamento sembra particolarmente proponibile in soggetti > 70 anni valutando bene le priorità degli obiettivi da raggiungere nei singoli pazienti ed i tempi ragionevolmente previsti per vederne i risultati.

Inoltre non è sempre indispensabile seguire i soliti percorsi; può essere preferibile ricorrere a sistemi terapeutici alternativi, che possono avere il vantaggio di agire contemporaneamente su più fattori. Nel caso specifico delle dislipidemie si ottengono buoni risultati anche con un adeguato e corretto esercizio fisico aerobico¹² (che poi è quello più adatto all'anziano) e con la somministrazione di antiossidanti, allargando l'ombrello preventivo anche al sistema osteoarticolare, agli organi emuntori e all'apparato respiratorio. Tutte funzioni queste, ad esempio, che non traggono alcun beneficio dall'impiego di statine, mentre mezz'ora di attività fisica aerobica, condotta a livelli moderati, pari al 50-60% di quella massima prevista, sembrerebbe procurare almeno 48-72 ore di efficace protezione endoteliale o, comunque, di attenuazione di una preesistente disfunzione¹².

Conclusioni

Si è fortemente convinti che le statine rappresentino una classe di farmaci importantissimi nel bagaglio terapeutico del cardiologo. Le loro indicazioni vanno sicuramente ben oltre la correzione dei livelli di colesterolemia e nel settore della cardiopatia ischemica recitano oggi un ruolo fondamentale. Tuttavia ciò non autorizza ad accettare l'equazione: cardiopatia ischemica = uso di statine. Meno che mai, poi, nei pazienti > 70 anni, fra i quali la concomitanza di più fattori di rischio, ischemici e non, è molto frequente e richiede un'attenta graduazione delle priorità da perseguire, con percorsi non necessariamente sempre uguali per ciascun fattore di rischio. L'età può rappresentare di per sé un fattore deterrente dall'attuare provvedimenti che darebbero i loro frutti in tempi troppo lunghi, e questo aspetto va considerato con attenzione e competenza.

In definitiva, il paziente ischemico anziano, anche in fase di prevenzione secondaria, costituisce un po' la rivincita del trattamento modulato sul singolo secondo le sfumature di una clinica sempre più oppressa da tecnologie e numeri.

Bibliografia

1. Kwiterovich PO. State-of-the-art update and review: clinical trials of lipid-lowering agents. *Am J Cardiol* 1998; 82: 3U-17U.
2. Hazzard WR. Atherosclerosis and aging: a scenario in flux. *Am J Cardiol* 1989; 63: 20H-24H.
3. Gordon DJ, Rifkind BM. Treating high blood cholesterol in the older patient. *Am J Cardiol* 1989; 63: 48H-52H.
4. Navab M, Fogelman AM, Berliner JA, et al. Pathogenesis of atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 76: 18C-23C.
5. Blankenhorn D, Karmoch D. Reversal atherosclerosis and sclerosis, the two components of atherosclerosis. *Circulation* 1989; 79: 1-7.
6. Kashyap ML. Basic considerations in the reversal of atherosclerosis: significance of high-density lipoprotein in stimulating reverse cholesterol transport. *Am J Cardiol* 1989; 63: 56H-59H.
7. Kwiterovich PO. The antiatherogenic role of high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 1998; 82: 13Q-21Q.
8. Dietschy JM. Theoretical considerations of what regulates low-density lipoprotein and high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Suppl): 1581S-1589S.
9. Haffner SM. Diabetes, hyperlipidemia, and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 17F-21F.
10. Pyorala K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997; 20: 614-20.
11. Gotto AM. Statin therapy: where are we? Where do we go next? *Am J Cardiol* 2001; 87: 13B-18B.
12. Belardinelli R. Protezione contro il danno vascolare: sostanze antiossidanti, statine, training fisico. In: Klugman S, ed. *Cardiologia* 2002. Milano: Associazione Amici Centro Cardiologico e Cardiochirurgico A De Gasperi, 2002: 321-30.