

## Indicazione alla terapia con statine nel paziente con sindrome coronarica acuta ad eziologia ischemica

Riccardo Raddino, Paolo Della Pina, Elio Gorga, Giorgio Caretta, Alberto Madureri, Livio Dei Cas

Sezione di Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, Brescia

### Key words:

Acute coronary syndromes;  
Hypercholesterolemia;  
Statins.

Recent evidence has increasingly demonstrated that statins, besides reducing cholesterol levels, are as effective as other therapeutic approaches in the treatment of patients with acute coronary syndromes. Appropriate control of cardiovascular risk factors accounts for 44% of the overall reduction in mortality. The decrease in plasma cholesterol concentrations, however, remains the most effective therapeutic target, leading to a ~24% reduction of total mortality. Statins have proved to be effective within the first few weeks after an acute coronary event. As a consequence, their use is recommended by current guidelines (class IB) in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Data from recent trials suggest that early statin therapy is a reasonable option for patients with ST-elevation myocardial infarction (class IA recommendation).

(G Ital Cardiol 2010; 11 (10 Suppl 1): 785-835)

© 2010 AIM Publishing Srl

### Per la corrispondenza:

Prof. Riccardo Raddino  
U.O. di Cardiologia  
Spedali Civili  
Piazzale Spedali Civili, 1  
25123 Brescia  
E-mail: riccardo.raddino@libero.it

Tutte le ultime evidenze della letteratura ormai indicano come la terapia cardiovascolare abbia migliorato in maniera sensibile e stabile l'outcome di numerose patologie, in particolare tramite interventi di prevenzione.

Su un piano percentuale circa il 44% della riduzione del numero di morti è legato al controllo dei fattori di rischio coronarico e tra questi l'effetto più rilevante si è avuto con la riduzione del colesterolo plasmatico (circa il 24% di riduzione delle morti totali), che rappresenta in assoluto l'intervento terapeutico più efficace<sup>1</sup>.

L'osservazione dei risultati dei numerosi trial clinici basati sulla terapia ipocolesterolemizzante (quasi tutti effettuati con statine) ha consentito di evidenziare come la riduzione del colesterolo si associasse quasi sempre a un miglioramento degli endpoint clinici, e che tale riduzione era proporzionale all'abbassamento dei livelli di colesterolemia. Ciò ha stimolato le società scientifiche internazionali, *in primis* il National Cholesterol Education Program<sup>2</sup>, a ridurre gradualmente i *target* di colesterolemia plasmatica rendendo gli obiettivi della terapia sempre più ambiziosi grazie anche alla progressiva introduzione clinica di farmaci più efficaci e con minori effetti collaterali. La terapia con statine ha infine superato i confini del solo trattamento della dislipidemia rappresentando parte del trattamento delle sindromi coronariche acute (SCA) e del postinfarto fino all'obiettivo più ambizioso di

svolgere effetti antinfiammatori e di riduzione della placca aterosclerotica.

### Studi osservazionali e di prevenzione secondaria

Gran parte dei primi trial clinici condotti con statine sono stati effettuati su pazienti ad alto rischio ovvero portatori di coronaropatia di vario livello e di elevati livelli di colesterolemia LDL.

Il trial 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study)<sup>3</sup> ha arruolato 4444 pazienti coronaropatici e dislipidemicici a trattamento con simvastatina 20 mg/die vs placebo e li ha seguiti con un follow-up medio di 5.4 anni. Lo studio ha dimostrato che la simvastatina produce cambiamenti nei valori di colesterolo totale, LDL e HDL di -25%, -35%, and +8%, rispettivamente. Il gruppo trattato con placebo ha presentato una mortalità pari al 12% dei pazienti contro l'8% del gruppo trattato con simvastatina, che equivale ad una riduzione del rischio del 30% ( $p = 0.0003$ ) attribuibile alla riduzione del 42% del rischio di morte cardiovascolare. È stato inoltre osservato come il 28% dei pazienti del gruppo placebo ed il 19% di quello trattato con simvastatina abbiano sofferto di un evento coronarico maggiore (riduzione del rischio 34%;  $p < 0.00001$ ). Il trattamento farmacologico ha portato ad una riduzione del 37% del rischio di essere sottoposti a rivascolarizzazione miocardica (p

<0.00001), ad una riduzione di eventi coronarici maggiori in 202 soggetti diabetici ( $p = 0.002$ ), ed in donne ed uomini di 60 anni. La riduzione del rischio relativo (RRR) di eventi coronarici maggiori è stata del 35% nel gruppo in trattamento con simvastatina nel quartile più basso di LDL basale e del 36% nel quartile più alto. L'utilizzo di simvastatina ha inoltre ridotto in maniera statisticamente significativa il rischio di eventi coronarici maggiori in tutti i quartili di colesterolo totale, HDL e LDL basale, con valori simili in ogni quartile. L'unico effetto collaterale importante osservato durante il trattamento farmacologico è stato un caso di miopatia. Inoltre l'utilizzo di simvastatina ha determinato una riduzione del 32% dei costi totali di ospedalizzazione<sup>3</sup>.

L'efficacia nella riduzione della mortalità e del numero di eventi è stata confermata anche da altri trial. Il LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease)<sup>4</sup> ha posto a confronto l'efficacia di una terapia con pravastatina 40 mg/die vs placebo in una popolazione di 9014 pazienti con storia di infarto miocardico acuto (IMA) o ricovero per angina instabile e valori elevati o normali di colesterolo LDL. Nel gruppo pravastatina, a confronto con il gruppo placebo, la mortalità per patologia coronarica e la mortalità globale erano significativamente ridotte (6.4 vs 8.3%, RRR 24%;  $p < 0.001$  per la mortalità coronarica e 11.0 vs 14.1%, RRR 22%;  $p < 0.001$  per la mortalità globale). Nei pazienti trattati con pravastatina, l'incidenza di eventi cardiovascolari, compresi IMA (RRR 29%;  $p < 0.001$ ), morte per cause coronariche o IMA non fatale (RRR 24%;  $p < 0.001$ ), ictus (RRR 19%;  $p = 0.048$ ) e necessità di rivascolarizzazione coronarica (RRR 20%;  $p < 0.001$ ) era significativamente ridotta<sup>4</sup>.

Lo studio HPS (Heart Protection Study)<sup>5</sup> ha valutato gli effetti della terapia con simvastatina 40 mg/die vs placebo su una popolazione di ben 20 536 pazienti con malattia coronarica o patologia equivalente e normali livelli di colesterolo LDL durante un follow-up medio di 5 anni. I risultati hanno confermato i lavori precedentemente citati, mostrando in generale una riduzione della mortalità vascolare, delle ospedalizzazioni e dello scompenso cardiaco nel gruppo trattato.

Lo studio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>6</sup> è un registro prospettico, osservazionale che comprende 19 537 pazienti con SCA provenienti da 94 ospedali di 14 nazioni (Argentina, Australia, Austria, Belgio, Brasile, Canada, Francia, Germania, Italia, Nuova Zelanda, Polonia, Spagna, Regno Unito e Stati Uniti). Lo studio è stato disegnato per esaminare la relazione fra l'uso precedente e intraospedaliero precoce e il modo in cui si presentava e gli esiti della SCA. In termini di età, i pazienti in cura con statine prima dell'evento erano paragonabili a quanti non assumevano statine, ma presentavano maggiori probabilità di avere una storia di comorbidità cliniche importanti come ipertensione, iperlipidemia, diabete o malattia vascolare. La maggioranza dei pazienti che assumeva statine prima dell'evento coronarico si è presentata con angina instabile (52%), e solo il 18% presentava infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Il 33% dei pazienti che non assumeva statine presentava angina instabile e il 38% STEMI (Figure 1 e 2).

I trial clinici citati e molti altri che per brevità non possiamo riportare hanno dimostrato che la terapia con statine non solo abbassava i livelli di colesterolo plasmatico, ma si associava a una riduzione di tutti gli eventi maggiori, anche in pazienti già compromessi e ad alto rischio.

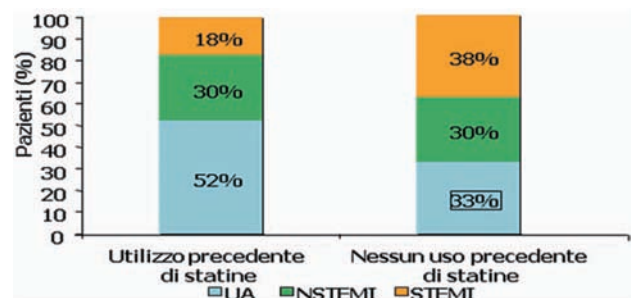


Figura 1. Diagnosi finale di sindrome coronarica acuta a seconda del trattamento con statina nello studio GRACE. NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; UA = angina instabile.

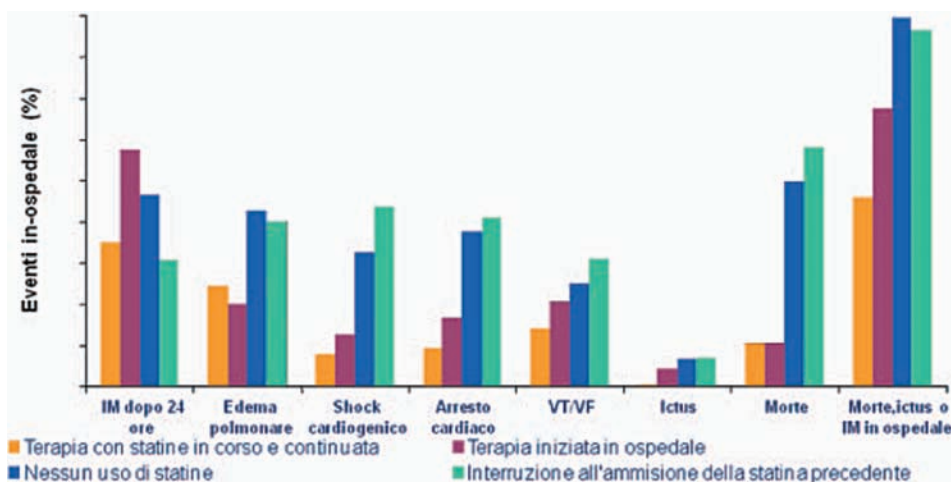


Figura 2. Outcome ospedalieri a seconda dell'uso di statine nello studio GRACE. IM = infarto miocardico; VF = fibrillazione ventricolare; VT = tachicardia ventricolare.

## Studi controllati randomizzati

Dopo i primi trial clinici con statine che avevano arruolato pazienti coronaropatici a distanza di diversi mesi dall'infarto, i successivi studi hanno iniziato a studiare gli effetti di questo approccio terapeutico durante la fase acuta della SCA.

Lo studio MIRACL (Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering)<sup>7</sup> è stato il primo trial clinico randomizzato controllato ad includere pazienti con SCA; infatti i primi studi di riferimento su statina, come l'AVERT (Atorvastatin Versus Revascularization Treatment)<sup>8</sup>, il LIPID<sup>4</sup>, il CARE (Cholesterol and Recurrent Events)<sup>9</sup> e il 4S<sup>3</sup>, hanno escluso i pazienti con SCA recenti.

Lo studio MIRACL, randomizzato, controllato con placebo, è stato disegnato per determinare se il trattamento con atorvastatina 80 mg, iniziato da 24h a 96h dopo un evento coronarico acuto, riduca la mortalità e gli eventi ischemici non fatali. I pazienti sono stati seguiti per 16 mesi. Uomini e donne inclusi nello studio dovevano avere più di 18 anni, angina instabile o IMA non Q, e livelli di colesterolo totale 270 mg/dl. In entrambi i gruppi, la media del colesterolo LDL al basale è stata di 124 mg/dl. Angina instabile è stata definita come dolore toracico o disturbo per almeno 15 min a riposo o sotto sforzo minimo nelle prime 24h dal ricovero ospedaliero. IMA non Q è stato diagnosticato sulla base dei livelli elevati di creatininasasi (CK) o della banda della frazione del suo isoenzima (CK-MB), o dall'aumento dei livelli di troponina di 2 volte il limite superiore di normalità. I pazienti nei quali era stata pianificata una rivascolarizzazione coronarica sono stati esclusi.

I pazienti sono stati seguiti per 16 settimane per valutare l'endpoint principale combinato (morte, IMA non fatale, arresto cardiaco con rianimazione, o ischemia del miocardio sintomatica ricorrente con ricovero). Su un totale di 3086 pazienti arruolati, atorvastatina 80 mg ha ridotto significativamente la ricorrenza di eventi ischemici in pazienti con SCA del 16% durante le 16 settimane di follow-up ( $p = 0.048$ ) rispetto al placebo. La riduzione maggiore del rischio si è verificata per l'ischemia acuta sintomatica con riospedalizzazione (26%;  $p = 0.02$ ) (Figura 3).

Lo studio PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22)<sup>10</sup> ha messo a confronto l'efficacia di una terapia intensiva a dose elevata di atorvastatina (80 mg) con una terapia a dose standard di pravastatina (40 mg) nel ridurre l'incidenza di morte ed eventi coronarici maggiori in pazienti ricoverati per SCA (IMA con o senza soprassivel-

lamento del tratto ST o rischio elevato di angina instabile) nel corso dei 10 giorni precedenti l'inizio dello studio. I pazienti per essere arruolati dovevano avere livelli di colesterolo totale fino a 240 mg/dl ed essere in condizioni stabili dopo rivascolarizzazione percutanea, se pianificata. Il colesterolo LDL mediano al basale era di 106 mg/dl.

Un totale di 4162 pazienti eleggibili è stato assegnato in maniera casuale a ricevere una dose alta di atorvastatina (80 mg) o una dose standard di pravastatina (40 mg) ed è stato seguito per un periodo compreso tra 18 e 36 mesi. L'indice di efficacia principale è stato l'intervallo di tempo dalla randomizzazione al primo evento cardiaco maggiore (morte per qualsiasi causa, IMA, angina instabile documentata che richiede riospedalizzazione, rivascolarizzazione e ictus). Nel gruppo trattato a dosaggio intensivo si è osservata una riduzione del 16% della mortalità e degli altri eventi cardiovascolari; tale effetto benefico si manifestava precocemente, entro i primi 30 giorni, e veniva mantenuto durante tutta la durata del follow-up (Figura 4).

Altri lavori hanno proposto un approccio simile ma con un inizio più precoce della terapia con statina rispetto all'insorgenza della SCA. Per esempio, nell'ARMYDA-ACS (Atorvastatin Pretreatment Improves Outcomes in Patients with Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Coronary Intervention)<sup>11</sup> sono stati arruolati 171 pazienti con angina instabile ed infarto miocardico senza soprassivelamento del tratto ST sottoposti ad angioplastica coronarica; 85 pazienti hanno assunto placebo, mentre 86 sono stati trattati con una dose di carico di atorvastatina 80 mg 12h prima della procedura seguiti da ulteriori 40 mg in prossimità della procedura stessa; 40 mg successivi all'angioplastica coronarica. Endpoint primario a 30 giorni: qualunque evento cardiovascolare maggiore quale morte, IMA o rivascolarizzazione. Endpoint secondari: 1) qualsiasi aumento dei marker di danno cardiaco (CK-MB, troponina I, mioglobina) sopra i limiti della norma (predeterminati); 2) variazioni post-procedurali della proteina C-reattiva (PCR) dal livello basale nei due bracci dello studio.

Gli endpoint primari si sono verificati nel 5% dei pazienti nel braccio atorvastatina e nel 17% dei pazienti del braccio placebo ( $p = 0.01$ ); tale differenza era principalmente attribuibile alla ridotta incidenza di infarto (5 vs 15%,  $p = 0.04$ ). Fra gli endpoint secondari l'elevazione di CK-MB e troponina I era minore nel gruppo trattato vs placebo (7 vs 27%,  $p = 0.001$ ; 41 vs 58%,  $p = 0.039$ ). All'analisi multivariata il pretrattamento con atorvastatina conferiva

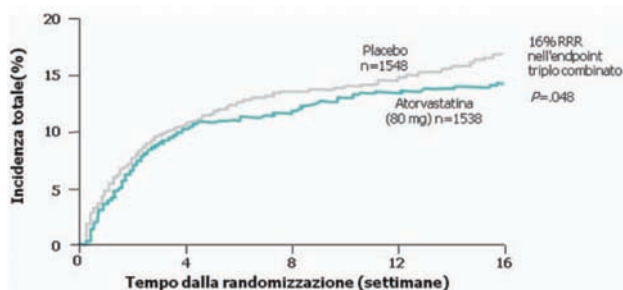


Figura 3. Risultati dello studio MIRACL  
RRR = riduzione del rischio relativo.  
Adattata da Schwartz et al.<sup>7</sup>.

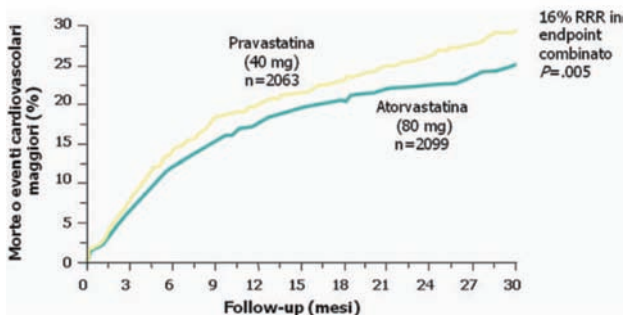


Figura 4. Risultati dello studio PROVE IT-TIMI 22.  
RRR = riduzione del rischio relativo.  
Adattata da Cannon et al.<sup>10</sup>.

una riduzione relativa dell'88% a 30 giorni degli endpoint primari (odds ratio 0.12, intervallo di confidenza al 95% 0.05-0.50,  $p = 0.04$ ). Non era presente alcuna differenza nella prevalenza di pazienti con mioglobina elevata dopo angioplastica nei due gruppi. I livelli di PCR prima e dopo la procedura erano comparabili nei due gruppi, anche se l'incremento percentuale era minore nel gruppo trattato ( $63 \pm 114\%$ ) che nel gruppo placebo ( $147 \pm 274\%$ ,  $p = 0.01$ ).

Lo studio degli effetti delle statine nel trattamento delle SCA ha consentito quindi di evidenziare un miglioramento degli outcome nei pazienti trattati. Inoltre tale miglioramento risultava dose- e tempo-dipendente: in generale si assisteva a un miglioramento tanto più alto quanto più precoce e aggressivo era il trattamento con statina, andando quindi a privilegiare l'utilizzo di statine potenti (atorvastatina) e ad alto dosaggio.

L'effetto benefico delle statine non poteva essere spiegato unicamente con l'azione ipocolesterolemizzante, che avrebbe richiesto alcune settimane per esplicarsi in maniera efficace. Per questo sono stati ipotizzati, e in parte dimostrati, i cosiddetti effetti pleiotropici delle statine (antinfiammatorio, antiossidante, stabilizzazione della placca) che sarebbero responsabili del reale effetto protettivo della statina nell'ambito delle SCA.

### Effetti delle statine dipendenti e indipendenti dal colesterolo

L'evidenza dell'attività favorevole delle statine nelle SCA può essere spiegata con effetti indipendenti dal controllo della colesterolemia plasmatica, se non altro per il fatto che il miglioramento della prognosi dei pazienti trattati è risultato precoce e dunque non dipendente dal miglioramento del profilo lipidico. Tra le molteplici spiegazioni che sono state proposte, l'attività antinfiammatoria sembra essere tra le più convincenti, ed è stata parzialmente dimostrata dalla valutazione dei livelli di PCR ad alta sensibilità (hs-PCR) durante e dopo la SCA in pazienti trattati con vari protocolli di statine.

La hs-PCR è emersa negli ultimi anni come un importante marker di rischio cardiovascolare, e dunque appare affidabile come marcatore dell'attività antinfiammatoria delle statine stesse<sup>12-14</sup>. Come possiamo osservare nella Fi-

gura 5, la hs-PCR correla con il rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori in modo molto più evidente rispetto ad altri fattori di rischio classici; tale dato è confermato anche nella Figura 6 dove possiamo vedere come elevati livelli di hs-PCR si leghino ad una maggiore mortalità.

Nello studio ASAP (Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression)<sup>15</sup> a livello del gruppo atorvastatina 80 mg, la mediana dei livelli di hs-PCR al basale era di 2.1 mg/l ed è diminuita a 1.1 mg/l dopo 2 anni ( $p < 0.001$ ). Nel gruppo simvastatina 40 mg, la mediana di hs-PCR era di 2.0 mg/l al basale ed è diminuita a 1.5 mg/l dopo 2 anni ( $p = 0.002$ ). La differenza fra i due bracci di trattamento dopo 2 anni è stata significativa ( $p = 0.02$ ). La diminuzione percentuale mediana in hs-PCR dopo 1 anno di trattamento è stata di 44.9% nel gruppo atorvastatina 80 mg vs 14.0% nel gruppo simvastatina 40 mg ( $p < 0.001$ ). Dopo 2 anni, la diminuzione percentuale è stata del 40.1% nel gruppo atorvastatina 80 mg vs 19.7% nel gruppo simvastatina 40 mg ( $p = 0.02$ ). La variazione relativa dopo 1 e 2 anni nel gruppo atorvastatina 80 mg è stata significativamente alta ( $p < 0.001$  e  $p < 0.001$ , rispettivamente). Nel gruppo simvastatina 40 mg tale differenza non è stata significativa ( $p = 0.56$  e  $p = 0.15$ , rispettivamente). La differenza fra i due bracci di trattamento dopo 1 e 2 anni è rimasta significativa ( $p < 0.001$  e  $p = 0.021$ , rispettivamente).

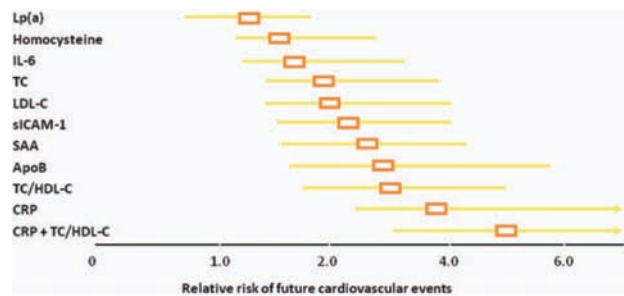


Figura 5. La proteina C-reattiva (CRP) è un forte predittore di eventi cardiovascolari comparato ad altri. ApoB = apolipoproteina B; HDL-C = colesterolo HDL; IL-6 = interleuchina-6; LDL-C = colesterolo LDL; Lp(a) = lipoproteina(a); SAA = proteina amiloide sierica A; sICAM-1 = molecola di adesione intercellulare solubile-1; TC = colesterolo totale. Modificata da Blake e Ridker<sup>12</sup>.

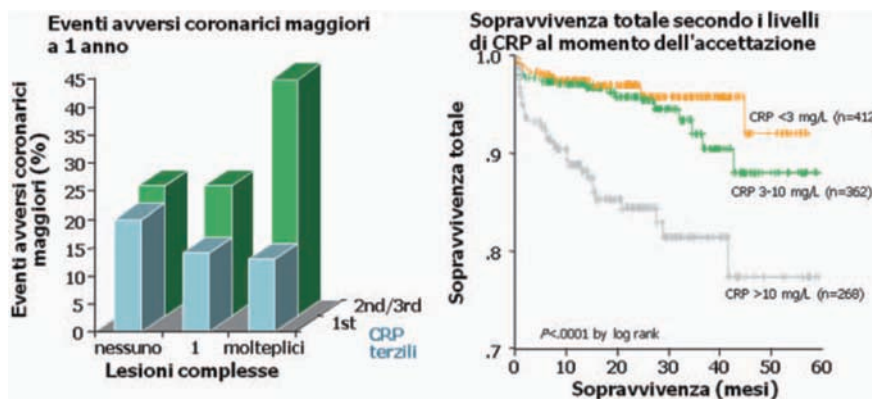


Figura 6. I livelli elevati di proteina C-reattiva (CRP) rappresentano un predittore di rischio indipendente di eventi coronarici avversi maggiori e di morte in pazienti con sindrome coronarica acuta. Adattata da Goldstein et al.<sup>13</sup> e da Mueller et al.<sup>14</sup>.

Nel gruppo atorvastatina, almeno il 72% dei pazienti ha avuto una diminuzione della hs-PCR, rispetto al 59% nel gruppo simvastatina. Non è stata osservata alcuna correlazione fra le variazioni nella hs-PCR dopo 2 anni e le variazioni dei livelli lipidici (Figura 7).

Lo studio OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study)<sup>16</sup> ha esaminato l'effetto della terapia a base di statina sull'incidenza di mortalità a 1 anno e anche l'associazione del trattamento con statina, i livelli di PCR e la mortalità a 1 anno dei pazienti con AMI. I partecipanti allo studio comprendevano 2908 pazienti non in terapia con statina e 1191 pazienti trattati con statine. Di questi, 222 ricevevano atorvastatina, 593 pravastatina, 225 simvastatina, 94 fluvastatina, 27 cerivastatina, e in 30 pazienti la statina era sconosciuta.

Nei pazienti che avevano livelli di PCR <2.9 mg/l non c'era relazione fra l'uso di statina e la mortalità a 1 anno. Nei pazienti con PCR ≥2.9 mg/l, la terapia con statina ha significativamente ridotto la mortalità a 1 anno da un hazard ratio di circa 7 a un hazard ratio di 1.95.

Secondo i ricercatori nei pazienti con IMA e livelli elevati di PCR, la terapia con statina ha ridotto il rischio di mortalità a 1 anno circa allo stesso livello di quella dei pazienti con PCR bassa (Figura 8).

Atorvastatina 80 mg ha ridotto i livelli di PCR in maniera significativamente superiore di simvastatina 40 mg. In più, l'ammontare della riduzione di PCR è associata con il tasso di progressione dell'aterosclerosi misurata in base allo spessore dell'intima-media carotidea<sup>17</sup>.

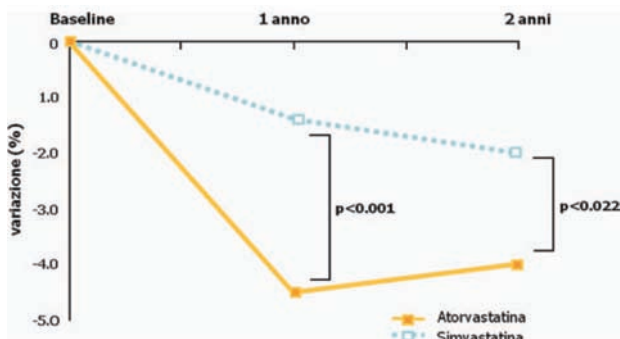


Figura 7. Alterazioni dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità nello studio ASAP. Modificata da Van Wissen et al.<sup>15</sup>.

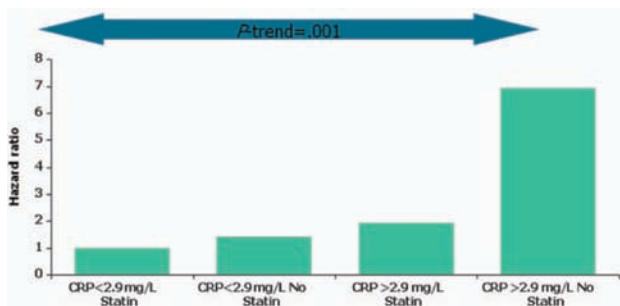


Figura 8. La terapia con statine riduce significativamente la mortalità a 1 anno in pazienti con elevati livelli di proteina C-reattiva (CRP) ad alta sensibilità. AMI = infarto miocardico acuto. Modificata da Kinjo et al.<sup>16</sup>.

L'abbassamento della hs-PCR è stato osservato, in particolare con alti dosaggi di statina, anche in altri lavori precedentemente citati. Nello studio PROVE IT-TIMI 22<sup>10</sup>, alla randomizzazione, i pazienti di entrambi i gruppi di trattamento mostravano livelli mediani di PCR simili. Dopo 30 giorni di trattamento, tuttavia, atorvastatina 80 mg aveva abbassato i livelli di PCR in maniera significativamente superiore a pravastatina 40 mg (1.6 vs 2.3 mg/l;  $p < 0.001$ ). Questo effetto è stato mantenuto per 4 mesi (1.3 vs 2.1 mg/l;  $p < 0.001$ ) ed è durato fino al completamento dello studio (1.3 vs 2.1 mg/l;  $p < 0.001$ ). Infine, anche nello studio MIRACL<sup>7</sup> rispetto ai valori iniziali, i livelli di PCR sono diminuiti dell'83% nel gruppo atorvastatina e del 74% in quello placebo. All'endpoint dello studio, i livelli di PCR erano più bassi del 34% nei pazienti che avevano ricevuto atorvastatina 80 mg rispetto a quelli trattati con placebo. Dunque l'effetto benefico delle statine nelle SCA sarebbe da ricercare nell'attività antinfiammatoria di questi farmaci: riducendo l'infiammazione a livello della placca la statina migliora la funzione endoteliale, migliorando quindi la vasodilatazione e stabilizzando la placca. Ulteriore prova è data dall'effetto favorevole della statina somministrata prima delle procedure di angioplastica coronarica. Già nello studio ARMYDA-ACS<sup>11</sup> era risultato evidente il beneficio della somministrazione della statina prima dell'angiografia e dell'eventuale angioplastica. Un altro lavoro ha evidenziato come in 119 pazienti sottoposti ad angioplastica non primaria, di cui circa la metà erano in terapia con statina (e con storia clinica di IMA o rivascolarizzazione, iperlipidemia, ipertensione, e uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina), la mionecrosi (definita come l'aumento di CK-MB o CK >3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità nelle 24h dopo angioplastica in pazienti senza IMA recente, o 25% di aumento del valore minimo in pazienti con un IMA nelle 72h precedenti l'intervento) sia stata osservata in una percentuale significativamente inferiore nei pazienti che assumevano statine rispetto a quanti non le prendevano (2 vs 10%;  $p = 0.04$ )<sup>18</sup>. I pazienti pretrattati con statine avevano un'incidenza significativamente più bassa di eventi clinici (definiti come IMA non indice-correlati, morte per qualsiasi causa, rivascolarizzazione di vasi target o riospedalizzazione per angina instabile) in confronto a quelli che non erano stati pretrattati con statine (19 vs 31%;  $p = 0.015$ )<sup>20</sup>. L'impianto di uno stent a livello coronarico causa un'immediata reazione infiammatoria locale e sistemica. L'intensità e la persistenza di tale reazione si associano ad una maggiore incidenza di restenosi intra-stent ed eventi clinici. La terapia con statine prima e dopo l'impianto di stent coronarico riduce l'incidenza di danno periprocedurale e di eventi clinici a distanza.

## Conclusioni

Le evidenze degli ultimi anni hanno progressivamente dimostrato come le statine non siano soltanto farmaci utili per il trattamento della colesterolemia, ma viceversa siano assolutamente delle molecole da utilizzare nella fase acuta delle SCA, al pari di altri presidi terapeutici. L'evidenza della loro efficacia si è manifestata già a poche settimane di distanza dall'evento acuto. Per tale ragione l'utilizzo delle statine nelle SCA è attualmente raccomandato in

classe IB nell'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST. Dai dati emersi dagli ultimi trial è giustificato il trattamento con statine negli STEMI da iniziare molto precocemente (classe IA)<sup>19,20</sup>.

## Riassunto

Le recenti evidenze hanno progressivamente dimostrato come le statine non siano soltanto farmaci utili per il trattamento della colesterolemia, ma viceversa siano assolutamente delle molecole da utilizzare nella fase acuta delle sindromi coronariche acute, al pari di altri presidi terapeutici. Su un piano percentuale circa il 44% della riduzione del numero di morti è legato al controllo dei fattori di rischio coronarico e tra questi l'effetto più rilevante si è avuto con la riduzione del colesterolo plasmatico (circa il 24% di riduzione delle morti totali), che rappresenta in assoluto l'intervento terapeutico più efficace. L'evidenza dell'efficacia delle statine si è manifestata già a poche settimane di distanza dall'evento acuto. Per tale ragione l'utilizzo delle statine nelle sindromi coronariche acute è attualmente raccomandato in classe IB per l'infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST. Dai dati emersi dagli ultimi trial è giustificato il trattamento con statine nell'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST da iniziare molto precocemente (classe IA).

*Parole chiave:* Ipercolesterolemia; Sindromi coronariche acute; Statine.

## Bibliografia

1. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, et al. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med* 2007; 356: 2388-98.
2. 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: 227-39.
3. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
4. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. 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* 1998; 339: 1349-57.
5. Ballantyne CM. Current and future aims of lipid-lowering therapy: changing paradigms and lessons from the Heart Protection Study on standards of efficacy and safety. *Am J Cardiol* 2003; 92: 3K-9K.
6. Spencer FA, Allegrone J, Goldberg RJ, et al; GRACE Investigators. Association of statin therapy with outcomes of acute coronary syndromes: the GRACE study. *Ann Intern Med* 2004; 140: 857-66.
7. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al; MIRACL Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
8. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 70-6.
9. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 681-9.
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al; 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.
11. Patti G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1272-8.
12. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res* 2001; 89: 763-71.
13. Goldstein JA, Chandra HR, O'Neill WW. Relation of number of complex coronary lesions to serum C-reactive protein levels and major adverse cardiovascular event at one year. *Am J Cardiol* 2005; 96: 56-60.
14. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002; 105: 1412-5.
15. Van Wissen S, Trip MD, Smilde TJ, de Graaf J, Stalenhoef AF, Kastelein JJ. Differential hs-CRP reduction in patients with familial hypercholesterolemia treated with aggressive or conventional statin therapy. *Atherosclerosis* 2002; 165: 361-6.
16. Kinjo K, Sato H, Sakata Y, et al; Osaka Acute Coronary Insufficiency Study (OACIS) Group. Relation of C-reactive protein and one-year survival after acute myocardial infarction with versus without statin therapy. *Am J Cardiol* 2005; 96: 617-21.
17. Bisioendial RJ, Kastelein JJ, Stroes ES. C-reactive protein and atherogenesis: from fatty streak to clinical event. *Atherosclerosis* 2007; 195: e10-e18.
18. Chang SM, Yazbek N, Lakkis NM. Use of statins prior to percutaneous coronary intervention reduces myonecrosis and improves clinical outcome. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 62: 193-7.
19. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al; Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-660.
20. Van de Werf F, Bax F, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-45.