

STATINE AD ALTE DOSI E STENT: IL DUELLO CONTINUA

R. De Caterina, M. Appignani

**Istituto di Cardiologia,
Università degli Studi “G. d’Annunzio” di Chieti.**

Statine e interventi percutanei coronarici: due rivoluzioni cardiologiche degli ultimi vent’anni

Gli inibitori dell’enzima beta-idrossi beta-metil glutaril-Coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, comunemente detti statine, rappresentano al giorno d’oggi i mezzi farmacologici più diffusi per ridurre selettivamente i livelli di colesterolo legati alle lipoproteine a bassa densità (low density lipoproteins, LDL), permettendo di ottenere una significativa riduzione della mortalità e della morbilità per cause cardiovascolari. A partire dall’oramai storico studio 4S ¹, le statine hanno conquistato una crescente credibilità nella terapia della cardiopatia ischemica. Il recente EUROASPIRE III, condotto dalla European Society of Cardiology per verificare lo stato d’implementazione delle Linee-Guida in prevenzione secondaria in Europa, riporta che le statine sono oggi utilizzate nell’87% dei casi, con un uso solo di poco inferiore a quello dell’aspirina ².

Gli interventi coronarici percutanei (percutaneous coronary interventions, PCI) sono un altro dei “fenomeni” cardiologici degli ultimi anni. Introdotti nel 1976 da Andreas Grüntzig ^{3,4}, hanno conosciuto anch’essi una diffusione amplissima e rivoluzionato l’assetto organizzativo del mondo cardiologico. Inizialmente limitati a lesioni localizzate in un singolo vaso in pazienti con angina stabile, l’impiego dell’angioplastica è stato esteso fino a comprendere buona parte dello spettro clinico ed anatomico della cardiopatia ischemica ⁵. L’uso degli stent coronarici, introdotto nel 1987 ⁶, evitando il problema del ritorno elastico del vaso (elastic recoil), ha limitato notevolmente il problema della ristenosi rispetto alla vecchia angioplastica con palloncino (plain old balloon angioplasty, POBA) ⁷. Oltre il 90% delle attuali PCI in Italia sono effettuati con l’uso di stent (http://www.gise.it/ultimo_resoconto_attivita_2006.xls), la cui ultima generazione, gli stent a eluizione di farmaci (stent “medicati”),

ha ulteriormente ridotto il problema della ristenosi, riducendo la sua componente di proliferazione intimale.

I presupposti razionali per l'uso delle statine e degli interventi percutanei coronarici sono assai diversi, e il loro uso è stato spesso visto in competizione. Questa rassegna si propone lo scopo: (a) di rivedere i presupposti razionali dei due approcci; (b) di rivedere la letteratura delle situazioni di loro provata efficacia e degli studi di confronto; (c) di discutere sulla reale complementarità dei due approcci nella terapia della cardiopatia ischemica. Come di frequente succede in Medicina, è possibile – ed auspicabile – una sintesi che utilizzi questi approcci spesso in contemporanea. Il dualismo, è il caso di dirlo, è, in questo caso, più per stimolare l'attenzione del lettore che nella realtà dei fatti.

Presupposti razionali per l'uso delle statine nella cardiopatia ischemica

Negli anni '90 si è assistito ad un'esplosione di studi clinici sull'efficacia delle statine nella prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica, che hanno dimostrato una riduzione di eventi cardiovascolari parallela alla riduzione dei valori di colesterolo plasmatici. Un'analisi al 2001 dei 14 principali studi clinici prospettici randomizzati coinvolgenti le statine su circa 90 000 soggetti, dimostrava una riduzione del 23% nell'incidenza di eventi coronarici maggiori e del 21% degli eventi cardiovascolari maggiori per ogni riduzione di 1 mmol/l (circa 36 mg/dl) del colesterolo LDL, indipendentemente dal livello di partenza ⁸. L'impatto storico di questi studi è stato considerevole, soprattutto se paragonato alla letteratura scientifica in tema di terapia delle dislipidemie, prodotta nelle due decadi precedenti, nel corso delle quali la riduzione della colesterolemia con i farmaci ipolipidizzanti allora disponibili, si attestava intorno al 10%, contro il 20-30% di quanto ottenuto in media con le statine negli studi inizialmente condotti.

Numerosi studi hanno successivamente documentato l'efficacia parallela dell'uso di statine ad alte dosi, nell'ulteriore riduzione sia della colesterolemia LDL, sia della mortalità cardiovascolare. Nello studio Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL), pazienti con sindromi coronariche acute senza ST sopraslivellato trattati senza PCI per 4 giorni, sono stati randomizzati in doppio cieco a un trattamento aggressivo con atorvastatina 80 mg o a placebo. I pazienti sottoposti a trattamento aggressivo mostravano, a 16 settimane dall'evento acuto, una riduzione del 16% del rischio relativo dell'end-point combinato di morte, infarto non fatale, arresto cardiaco e recidiva ischemica ⁹. Nello studio PROVE-IT TIMI 22, condotto su oltre 4000 pazienti con una recente (<10 gg) sindrome coronarica acuta trattati con pravastatina 40 mg/die o con atorvastatina 80 mg/die e seguiti per due anni e mezzo, veniva documentata, nel braccio trattato aggressivamente con atorvastatina rispetto al braccio trattato con pravastatina, una maggiore riduzione delle LDL (valori raggiunti: 62 mg/dl contro 95 mg/dl), accompagnata da una incidenza di mortalità totale e di eventi cardiaci maggiori più bassa del 16%. Queste differenze risultavano evidenti già dopo 30 giorni dalla randomizzazione ¹⁰. Nello studio Aggrastat-to-Zocor (A to Z) sono stati arruolati 4489 pazienti con sindrome coronarica acuta insorta nei precedenti 5 giorni, che non avevano precedentemente assunto terapia con statine, e randomizzati

o ad un trattamento intensivo con simvastatina 40 mg/die per un mese, in seguito 80 mg/die, o a placebo per 4 mesi seguito da simvastatina 20 mg/die. L'end-point primario dello studio era la combinazione di morte cardiovascolare, infarto non fatale, ictus e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta. Nonostante la differenza tra i due bracci non abbia raggiunto il livello di significatività statistica, c'era una tendenza favorevole verso una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con una sindrome coronarica acuta assegnati a terapia aggressiva con simvastatina ¹¹. Due recenti meta-analisi hanno analizzato i sei principali studi clinici di confronto tra terapia con statine ad alte dosi (atorvastatina 80 mg/die; simvastatina 80 mg/die o rosuvastatina 20-40 mg/die) e la terapia con statine a dosi moderate, con un follow-up di almeno sei mesi, nelle sindromi coronariche acute ¹² e nella cardiopatia ischemica in generale ¹³. I dati indicano che la terapia con statine ad alte dosi riduce la mortalità generale nelle sindromi coronariche acute dal 4.6% al 3.5%. Questi dati incoraggiano ad un uso precoce ed aggressivo delle statine nelle sindromi coronariche acute, dove spesso è stata effettuata in contemporanea una PCI. Essi indicano anche che la riduzione degli eventi si realizza prima che l'abbassamento dei livelli lipidici possa aver rallentato in maniera apprezzabile la progressione della malattia aterosclerotica. Nel loro insieme, infine, confermano il concetto che "lower is better", cioè più basso il livello raggiunto di colesterolo LDL, migliore la prognosi ^{12,13}.

Come funzionano le statine: effetti sulla riduzione dell'aterosclerosi

Il pool lipidico della placca aterosclerotica si trova in un equilibrio dinamico con i lipidi plasmatici. È pertanto concepibile che la riduzione del colesterolo LDL determini una riduzione volumetrica delle lesioni. I primi studi al riguardo hanno utilizzato l'angiografia coronarica come esame di riferimento. Il Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS) è stato condotto su 270 pazienti con valori di colesterolemia totale compresi tra 190 e 295 mg/dl e con evidenza angiografica di malattia coronarica. Lo studio ha evidenziato che il trattamento con lovastatina (80 mg/die) e dieta a basso contenuto di colesterolo, rallenta la progressione ed aumenta la frequenza di regressione delle lesioni coronariche, soprattutto nelle lesioni più gravi ¹⁴. Nel Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS) sono stati valutati pazienti con livelli di colesterolemia medio-alti (155-310 mg/dl), sottoposti ad un follow-up angiografico a due anni. Nei pazienti trattati con pravastatina non veniva riscontrata una significativa regressione della placca, ma solo una minor progressione della malattia aterosclerotica (minor riduzione del diametro luminale minimo coronarico), oltre che una significativa riduzione di eventi cardiaci, rispetto al gruppo placebo ¹⁵. Risultati simili sono stati ottenuti in pazienti ad alto rischio coronarico e con elevati livelli di apolipoproteina B: la lovastatina ha determinato una ridotta progressione della malattia nei segmenti coronarici esplorati e una ridotta incidenza di accidenti cardiovascolari, ma non una riduzione delle lesioni preesistenti ¹⁶. Nel Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT) la lovastatina ha mostrato di ridurre i livelli di colesterolo LDL, di rallentare la progressione della placca, inibire lo sviluppo di nuove lesioni coronariche e ridurre l'incidenza di eventi cardiaci, come morte e infarto del miocardio a due anni ¹⁷. Il Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS) eseguito su 429 pazienti con valori di colesterolo LDL tra

115 e 190 mg/dl e con malattia coronarica angiograficamente nota ha osservato, nei pazienti trattati con fluvastatina 20 mg con doppia somministrazione giornaliera, una riduzione dei livelli plasmatici di LDL del 22.5% ed un significativo rallentamento della progressione delle lesioni coronariche rispetto al gruppo trattato con placebo^{18,19}. Più recentemente, nello HDL-Atherosclerosis Treatment Study (HATS), un trial in doppio cieco condotto su 160 pazienti normocolesterolemici con HDL basse, si è osservata una riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti in terapia con simvastatina e niacina. Dai risultati angiografici emerge una significativa – seppur lieve – regressione della percentuale di stenosi nei pazienti sottoposti a tale associazione per 3 anni²⁰.

L'angiografia coronarica, per sua natura, fornisce un'immagine solo parziale sulla progressione o regressione dell'aterosclerosi, in quanto è in grado di misurare solo l'aterosclerosi che aggetta nel lume vascolare. Al contrario, l'ecografia intravascolare (intravascular ultrasound, IVUS) permette di documentare in vivo il fenomeno del "remodelling" vasale, già evidenziato da studi istologici: nelle prime fasi di deposizione della placca, il vaso è in grado di mantenere un adeguato lume coronarico, "adattandosi" al crescente aumento di dimensioni dell'intima, mediante la dilatazione della lamina elastica esterna e dell'avventizia²¹. Tale processo sfugge alla metodica angiografica, che appare pertanto scarsamente sensibile a dimostrare gli effetti di diverse strategie tese a ridurre la quantità di placca coronarica. Due studi recenti hanno valutato l'effetto di statine ad alte dosi sull'aterosclerosi coronarica studiata mediante IVUS. Il Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering (REVERSAL) Study è stato uno studio in doppio cieco, randomizzato, con controllo attivo, multicentrico, che ha confrontato gli effetti di 2 diversi regimi di statine capaci di produrre o una riduzione marcata o una riduzione moderata del colesterolo LDL sul carico aterosclerotico coronarico e sulla progressione dell'aterosclerosi. Gli IVUS sono stati usati per misurare la progressione dell'aterosclerosi. In questo studio, 654 pazienti furono randomizzati e ricevettero i farmaci sotto indagine; 502 pazienti ebbero una doppia valutazione IVUS valutabile, all'inizio e dopo 18 mesi di trattamento. I pazienti vennero randomizzati a ricevere o un regime ipolipidizzante "moderato", consistente in 40 mg/die di pravastatina, o un regime intensivo, consistente in 80 mg/die di atorvastatina. Il parametro di efficacia primaria fu la variazione nel volume dell'ateroma (volume al follow-up – volume all'inizio). I livelli di colesterolo LDL all'inizio (media, 150.2 mg/dl in entrambi i gruppi di trattamento) vennero ridotti a 110 mg/dl nel gruppo pravastatina e a 79 mg/dl nel gruppo atorvastatina ($P < 0.001$). I livelli di proteina C-reattiva diminuirono del 5.2% con la pravastatina e del 36.4% con l'atorvastatina ($P < 0.001$). L'end-point primario (variazione percentuale nel volume dell'ateroma) mostrò una progressione significativamente più lenta nel gruppo intensivo (atorvastatina) ($P = 0.02$). Differenze simili tra i gruppi furono osservate per parametri secondari di efficacia, comprendenti la variazione nel volume totale dell'ateroma ($P = 0.02$), la variazione nel volume percentuale dell'ateroma ($P < 0.001$), e la variazione nel volume dell'ateroma nei sub-segmenti di vaso lunghi 10 mm più gravemente affetti ($P < 0.01$). Per l'end-point primario, la progressione dell'aterosclerosi coronarica nel gruppo pravastatina fu del 2.7%; intervalli di confidenza al 95% [CI], da 0.2% a 4.7%; $P = 0.001$) rispetto alla valutazione iniziale. Per converso, la progressione non si verificò nel gruppo atorvastatina (-0.4%; CI

da -2.4% a 1.5%; $P = 0.98$) rispetto all'inizio. Pertanto, per i pazienti con malattia coronarica, un trattamento intensivo ipolipidemizzante con atorvastatina, riduceva la progressione dell'aterosclerosi coronarica rispetto alla pravastatina. Rispetto ai valori di base, i pazienti trattati con atorvastatina non ebbero variazioni nel carico aterosclerotico, mentre quelli trattati con pravastatina avevano una certa progressione. Queste differenze potevano essere correlate con la maggiore riduzione delle lipoproteine aterogene e della proteina C-reattiva in pazienti trattati con terapia intensiva. In assenza, tuttavia, anche il trattamento ipolipidemizzante intensivo valutato nel REVERSAL, pur mostrando un rallentamento o un arresto della progressione dell'aterosclerosi con un trattamento a base di atorvastatina, non mostrava evidenza convincente di regressione, usando il volume percentuale dell'ateroma come misura rigorosa IVUS della progressione e della regressione della malattia.

Uno studio ulteriore, per dimostrare se un trattamento con statine ancora più intensivo potesse indurre una reale regressione dell'aterosclerosi coronarica, rilevata con tecnica IVUS, è stato l'ASTEROID (A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden). Esso era uno studio prospettico, in aperto, ma con aggiudicazione in cieco degli end-points IVUS. In esso, 507 pazienti ricevettero una valutazione IVUS di base e almeno una dose del farmaco in studio. Dopo 24 mesi, 349 pazienti ebbero un esame IVUS successivo valutabile. Tutti i pazienti ricevettero un trattamento intensivo, questa volta di rosuvastatina, 40 mg/die. Vennero scelti dall'inizio due parametri primari di efficacia: la variazione della percentuale di volume dell'ateroma e la variazione nel volume dell'ateroma nel sub-segno di 10 mm con la maggiore gravità iniziale di malattia. Era pre-specificato anche un parametro secondario di efficacia, la variazione del volume normalizzato totale dell'ateroma per l'intera arteria. Il livello medio (SD) basale di colesterolo LDL di 130.4 (34.3) mg/dl diminuì a 60.8 (20.0) mg/dl, una riduzione media del 53.2% ($P < 0.001$). Il colesterolo HDL medio (SD) all'inizio era 43.1 (11.1) mg/dl, e questo aumentò a 49.0 (12.6) mg/dl, un aumento del 14.7% ($P < 0.001$). La variazione media (SD) del volume percentuale dell'ateroma per l'intero vaso fu di -0.98% (3.15%) ($P < 0.001$ rispetto all'inizio). La variazione media (SD) del volume dell'ateroma nel sub-segno di 10 mm più malato fu di -6.1 (10.1) mm³ ($P < 0.001$ rispetto all'inizio). La variazione nel volume totale dell'ateroma mostrava una riduzione media (SD) di -14.7 (25.7) mm³ ($P < 0.001$ rispetto al valore iniziale). Gli eventi avversi furono rari e simili come frequenza a quelli di altri studi con statine. In conclusione: una terapia con statine a intensità molto elevata con rosuvastatina 40 mg/die produsse nello studio un livello medio di colesterolo LDL di 60.8 mg/dl e aumentò il colesterolo HDL del 14.7%, e questo fu accompagnato da una significativa (seppure lieve) regressione dell'aterosclerosi per tutte e 3 le pre-specificate misure IVUS di carico aterosclerotico. Pertanto, un trattamento che riduca i livelli di colesterolo LDL al di sotto delle linee-guida attualmente raccomandate, associato ad un aumento significativo di colesterolo HDL, può provocare un'oggettiva regressione dell'aterosclerosi in pazienti con malattia coronarica. In un'analisi combinata successiva di 4 studi randomizzati che avevano utilizzato parametri IVUS di valutazione dell'aterosclerosi, i prima citati REVERSAL²² e ASTEROID²³, e in aggiunta gli studi CAMELOT²⁴ e ACTIVATE²⁵ (utilizzanti trattamenti diversi dalle statine), ha di-

mostrato che gli effetti benefici (rallentata progressione, stabilizzazione o anche regressione) sull'aterosclerosi da parte delle statine dipendono sia dalla riduzione di colesterolo LDL che dall'aumento di colesterolo HDL ²⁶. Mentre il merito relativo alla riduzione dei due effetti sui lipidi plasmatici è ancora lungi dall'essere stabilito, i risultati di tutti gli studi recenti suggeriscono fortemente che la strategia ottimale per la riduzione dei livelli lipidici in pazienti con malattia coronarica, è di mirare al valore più basso di colesterolo LDL che sia compatibile con l'assenza di effetti collaterali. Poiché questi effetti delle statine sul carico aterosclerotico sono comunque lenti a insorgere (richiedono mesi), essi non sono in grado di spiegare il rapido miglioramento prognostico dopo uso di statine, anche per soli pochi giorni, nel corso delle sindromi coronariche acute. È probabile dunque che un insieme di fenomeni (acuti e cronici) contribuisca a spiegare il risultato favorevole delle statine nella cardiopatia ischemica.

Effetti sulla funzione endoteliale

Gli effetti protettivi ottenuti mediante l'inibizione dell'HMG-CoA reduttasi sugli eventi cardiovascolari (riduzione di decessi, di episodi ischemici coronarici, ma anche di ictus cerebrovascolare) ²⁷ superiori, come è parso nell'ictus cerebro-vascolare, rispetto a quanto atteso dalla sola riduzione dei livelli di colesterolo LDL, e soprattutto la precocità di tali effetti nel corso delle sindromi coronariche acute, hanno stimolato l'ipotesi di effetti "pleiotropici", ossia non direttamente correlabili solo al meccanismo ipolipidemizzante, di tali farmaci ²⁸⁻³⁰. Questi possono essere raggruppati in: 1) effetti derivati dall'influenza delle statine sulla biodisponibilità di ossido nitrico; 2) effetti antinfiammatori; 3) effetti antitrombotici; 4) effetti antiossidanti ²⁷.

Tra gli effetti colesterolo-indipendenti, quelli sull'ossido nitrico sembrano essere altamente rilevanti dal punto di vista clinico. Le statine possono modulare a livello dell'endotelio vascolare le differenti isoforme dell'ossido nitrico sintetasi (NOS) ^{31,32}. L'ossido nitrico (NO) prodotto dalla NOS endoteliale costitutiva ha un ruolo protettivo in condizioni di ischemia, regolando l'attivazione e l'adesione delle piastrine e dei leucociti ³³, inducendo vasodilatazione e mantenendo le proprietà antitrombotiche della parete vasale ^{27,31,32}. L'infiltrazione di cellule dell'infiammazione è comunemente osservata nella destabilizzazione delle placche aterosclerotiche ³⁴, e una varietà di marcatori dell'infiammazione, come proteina C-reattiva (C-reactive protein, CRP), heat shock protein 65, interleuchina 6 (IL-6) e molecole di adesione leucocitaria circolanti, hanno dimostrato di essere predittori sia dell'estensione dell'aterosclerosi, sia del rischio di eventi vascolari ³⁵⁻³⁸. Gli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi hanno dimostrato di inibire diverse vie dei processi infiammatori implicati nella destabilizzazione della placca aterosclerotica e nei fenomeni di ischemia e riperfusione. Le statine riducono le interazioni leucociti-endotelio presenti sia in condizioni di ipercolesterolemia che di normocolesterolemia, e inibiscono l'adesione dei monociti alla parete endoteliale, riducendo l'espressione endoteliale di P-selectina, delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 ³⁹⁻⁴¹. Le statine esercitano anche effetti antitrombotici, riducendo l'aumentata reattività delle piastrine che si accompagna generalmente alla condizione di ipercolesterolemia; anche quest'effetto sembra essere indipendente dalla riduzione della colesterolemia ^{42,43}. Questi farmaci inibiscono, infine, l'espressione dell'inibi-

tore di tipo 1 dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1) e aumentano l'espressione dell'attivatore tissutale del plasminogeno (tPA) all'interno della parete vascolare, promuovendo dunque la fibrinolisi e riducendo il rischio trombotico dopo la rottura di placca^{44,45}. Molte statine (simvastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina) hanno dimostrato di possedere anche effetti antiossidanti, essendo in grado di attaccare ed eliminare i radicali liberi derivati dall'ossigeno^{46,47}. L'atorvastatina, per esempio, tramite l'azione di suoi metaboliti, ha mostrato di avere anche un effetto protettivo sulle HDL, impedendone l'ossidazione e la perdita delle proprietà anti-aterogene⁴⁸. Molti di questi effetti pleiotropici sono attribuiti alla riduzione della biosintesi di intermedi isoprenoidi a valle dell'HMG-CoA reduttasi inibita dalle statine. L'inibizione di questo processo infatti dovrebbe ridurre, attraverso ridotta produzione di intermedi farnesilati o geranyl-geranilati, l'efficienza catalitica dei generatori di radicali liberi³¹. Le statine, oltre a preservare l'attività della superossido dismutasi, eserciterebbero effetti antiossidanti anche tramite l'inibizione della NOS inducibile (iNOS) indotta dalle citochine, che promuove la risposta infiammatoria e il danno ossidativo durante ischemia acuta mediante la produzione di perossinitriti^{43,46}. La rilevanza clinica dei cosiddetti effetti pleiotropici è tuttavia ancora non dimostrata in maniera conclusiva, e molti di essi possono essere spiegati con la varietà di effetti delle LDL, implicati non solo nell'accumulo del core lipidico delle lesioni aterosclerotiche, ma anche nell'induzione della disfunzione endoteliale⁴⁹.

Presupposti razionali per l'uso della PCI nella cardiopatia ischemica

(a) PCI tradizionale

Le prime procedure di angioplastica con palloncino avevano un alto rischio (>3%) di infarto miocardico dovuto ad occlusione acuta del vaso dilatato⁵⁰. L'impianto di stent ha notevolmente ridotto questo rischio ed è divenuto lo standard del trattamento coronarico percutaneo. L'angioplastica con palloncino rimane però uno strumento importante nel laboratorio di emodinamica: infatti la pre-dilatazione del vaso, la post-dilatazione dello stent, il trattamento della ristenosi intrastent e il trattamento dei piccoli vasi, rappresentano tutt'oggi indicazioni per la POBA. L'angioplastica con palloncino permette una dilatazione meccanica del vaso tramite la deformazione e la frantumazione della placca aterosclerotica e tramite lo stiramento della tunica media.

Le principali limitazioni della POBA sono l'improvvisa occlusione del vaso, dovuta a dissezione e a formazione di un trombo; e la ristenosi, resa evidente dalla ricorrenza dei sintomi o identificata alle arteriografie di controllo come una recidiva di stenosi dell'arteria. Negli anni '90 sono stati sviluppati molti strumenti per migliorare i risultati precoci e tardivi ottenuti con la POBA. Queste nuove metodiche sono state ideate per rimuovere (per es. aterectomia direzionale o rotazionale, laser a eccimeri) o comprimere (gli stent) la placca aterosclerotica. Gli stent sono rimasti però di gran lunga gli strumenti più utilizzati, relegando gli altri strumenti ad un ruolo assolutamente di nicchia.

(b) PCI con uso di stent

Gli stent sono prodotti mediante fenestrazione al laser di tubi d'acciaio

inossidabile o di altro materiale biologicamente inerte dello spessore di circa 100 micron. La prima indicazione all'impianto degli stent è stata il trattamento delle dissezioni occlusive^{51,52}: la protesi metallica si dimostrava in grado di accollare efficacemente il flap intinale, ripristinando il flusso coronarico⁵³. L'altro grande vantaggio ottenibile con l'uso di stent rispetto alla POBA è la riduzione della ristenosi.

Negli studi BENESTENT⁵⁴ e STRESS⁵⁵ lo stent è stato confrontato alla POBA: i pazienti trattati con stent presentavano una percentuale di successo iniziale più elevata, una diminuita entità di ristenosi angiografica, e una diminuita necessità di rivascolarizzazione delle lesioni focali inizialmente trattate in vasi di ampio calibro (≥ 3 mm)⁵⁶.

L'impianto di stent riduce l'incidenza di ristenosi ma non l'annulla: la ristenosi intra-stent è infatti descritta nel 15-25% dei casi⁵⁷. Tale processo è peraltro qualitativamente diverso dalla ristenosi successiva a POBA, in quanto le maglie dello stent, se eliminano la componente di ristenosi dovuta al ritorno elastico (recoil) del vaso, inducono esse stesse una reazione proliferativa con formazione di iperplasia neointimale. Le variabili che influenzano le percentuali di ristenosi intra-stent e conseguentemente la prognosi a lungo termine sono diverse da quelle che agiscono sul risultato a breve termine: il diabete mellito, l'impianto di stent multipli, e il diametro luminale minimo sono emersi come fattori predittivi⁵⁸. Inoltre, stent diversi inducono percentuali molto diverse di ristenosi, a parità di altre condizioni⁵⁹. All'inizio della loro storia, gli stent coronarici sono stati gravati da un'inaccettabile incidenza (5-8%) di occlusioni subacute dovute a trombosi che si manifestavano entro le prime 3 settimane, con rilevanti conseguenze cliniche (elevata incidenza di decessi e/o infarti)⁶⁰. La trombosi subacuta è stata ridotta a <1% con l'uso combinato di aspirina e tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel), oggi divenute parte dell'armamentario farmacologico standard delle PCI⁶¹.

c) PCI con stent medicati

Introdotti nella pratica clinica a partire dal 2002⁶², gli stent a eluizione di rapamicina (sirolimus), taxolo o, più recentemente, everolimus, inibiscono la crescita e la replicazione cellulare responsabili dell'iperplasia intinale. Essi sono pertanto associati ad un minor rischio di ristenosi rispetto agli stent tradizionali. Sfortunatamente essi sono anche associati, con molte probabilità, ad un aumentato rischio di trombosi tardiva (oltre 1 mese, e spesso oltre un anno dall'impianto), dovuta al fatto che la ricopertura endoteliale dello stent viene anch'essa inibita dal farmaco anti-proliferativo⁶³⁻⁶⁶.

Ma gli interventi coronarici percutanei funzionano per prevenire l'evoluzione della cardiopatia ischemica?

I trattamenti, tutti i trattamenti in genere, sono disegnati per alleviare i sintomi o prevenire l'evoluzione futura della malattia che porti a disabilità o a morte. Gli interventi percutanei coronarici sono efficaci nel ridurre l'angina in pazienti con malattia coronarica sintomatica, e nel ridurre la mortalità in pazienti con infarto miocardico acuto con elevazione di ST o nelle sindromi coronariche acute senza elevazione del tratto ST ad alto rischio⁶⁷. Come commentato da Hochman e Steg⁶⁸ nell'editoriale di accompagnamento allo studio

COURAGE⁶⁹, questi successi delle PCI sono stati spesso estrapolati a supporto dell'uso molto più diffuso in pazienti con malattia coronarica stabile nella speranza di ridurre successivi eventi cardiaci. Un modo comune di spiegare la procedura negli Stati Uniti (ma spessissimo anche da noi!) ai pazienti è qualcosa del genere: "Il cardiologo mi ha trovato (alla coronarografia) un restringimento nelle coronarie. Che fortuna! Se non lo avesse curato avrei certamente, di lì a poco, avuto un infarto. Il dottore mi ha dilatato il restringimento con il palloncino e dunque adesso non avrò più l'infarto". Proviamo ad analizzare gli elementi del sillogismo: il primo elemento è che le stenosi di alto grado (quelle che innescano il ben descritto "riflesso oculo-stenotico"), di solito restringimenti del diametro luminale >50%, siano associate all'infarto. Non appare superfluo ricordare – ma è stato ripetuto ad nauseam – che sono soprattutto stenosi non angiograficamente di alto grado, e talora anche minime o inapparenti alla coronarografia, ma che sono molto più numerose di stenosi gravi⁷⁰, a complicarsi (fissurazione/erosione/emorragia) e dare origine alla trombosi occlusiva o sub-occlusiva alla base delle sindromi coronariche acute⁷¹. In questi casi il grado di stenosi luminale, come rilevato all'angiografia anche poco tempo prima dell'instabilizzazione, non correla con il verificarsi di sintomatologia a riposo. Peraltro, l'angiografia, che è una "luminografia", non permette di caratterizzare l'espansione verso l'esterno della placca (rimodellamento "positivo"). L'altro elemento del sillogismo è che una terapia per sua natura squisitamente ed elettivamente locale come l'angioplastica, diretta contro la stenosi o le stenosi più gravi dal punto di vista angiografico, possa influenzare la progressione e l'affioramento clinico di una malattia vascolare sistemica quale l'aterosclerosi. Che questo non sia il caso è il messaggio forte e chiaro del COURAGE^{69,72}, il quale dimostra che, come strategia di trattamento iniziale in pazienti con malattia coronarica stabile, la PCI non riduce il rischio di morte, infarto miocardico o altri eventi vascolari maggiori quando aggiunto ad una terapia medica ottimale. La situazione può essere ben diversa per il bypass aorto-coronarico, in cui il condotto arterioso o venoso impiantato scavalca un intero distretto epicardico, riducendo pertanto consistentemente la possibilità che lesioni nel distretto bypassato possano affiorare clinicamente⁷³. È per questo motivo che i migliori confronti tra i risultati a distanza delle due strategie, anche nel caso dei pazienti soltanto bivasali e senza coinvolgimento della discendente anteriore, mostrano risultati prognosticamente più favorevoli per il bypass aorto-coronarico che non per la PCI nelle migliori statistiche disponibili⁷⁴.

Gli interventi di PCI hanno invece un forte presupposto razionale nel trattamento delle sindromi coronariche acute, in cui eliminano rapidamente la componente trombotica occlusiva o subocclusiva ripristinando un adeguato flusso al miocardio a valle, e in questo modo migliorano rapidamente la prognosi⁶¹.

Statine e PCI come strategie alternative

Possono le statine vicariare l'uso dello stent?

Confronti tra terapia con statine e rivascolarizzazione miocardica

Lo studio Atorvastatin versus Revascularization Treatment (AVERT) ha confrontato la rivascolarizzazione coronarica percutanea con un trattamento in-

tensivo ipocolesterolemizzante nella riduzione di eventi ischemici ⁷⁵. In tale studio, 341 pazienti con malattia coronarica stabile, funzione ventricolare sinistra relativamente normale, asintomatici o con angina lieve-moderata, e con un livello di colesterolo LDL di almeno 115 mg/dl, riferiti per una PCI furono randomizzati o a ricevere un trattamento puramente farmacologico con atorvastatina 80 mg/die (164 pazienti) o a ricevere la PCI raccomandata, seguita da un trattamento abituale, che poteva anche comprendere un trattamento ipocolesterolemizzante (177 pazienti). Durante un follow-up di 18 mesi, 22 pazienti (13%) del gruppo assegnato all'atorvastatina, in cui veniva documentata una riduzione media del colesterolo LDL sierico a 77 mg/dl, ebbero eventi ischemici, a confronto con 37 (21%) dei pazienti assegnati alla PCI (che pure ebbero una riduzione del 18% dei livelli di colesterolo LDL, fino ad un valore di 119 mg/dl). Pertanto, l'incidenza di eventi ischemici fu del 36% più bassa nel gruppo che aveva ricevuto atorvastatina ($P=0.048$, che però diveniva non significativo statisticamente dopo aggiustamento per altre covariate). Questa riduzione di eventi era dovuta a un minor numero di procedure di PCI, bypass aorto-coronarico e ospedalizzazioni per peggioramento dell'angina. In confronto con i pazienti trattati con PCI e terapia "standard", i pazienti che ricevevano atorvastatina avevano anche una durata maggiore dell'intervallo fino al primo evento ischemico ($P=0.03$). La conclusione di questo studio era che, in pazienti a basso rischio con malattia coronarica stabile, un trattamento ipolipidizzante aggressivo era almeno altrettanto efficace, e possibilmente superiore, rispetto alla PCI con trattamento farmacologico convenzionale, nel ridurre l'incidenza di eventi ischemici.

Strategie concorrenziali o additivo/sinergiche? L'uso delle statine come terapia adiuvante la PCI

L'uso di statine come terapia peri-procedurale nella PCI ha, oltre al presupposto razionale generico applicabile a tutti i pazienti con malattia coronarica, due presupposti razionali potenziali strettamente connessi con la procedura: (a) di ridurre il rischio di ristenosi; (b) di ridurre il danno miocardico peri-procedurale.

(a) Statine e ristenosi

La ristenosi è un fenomeno progressivo che inizia nelle prime ore dopo la PCI e che si completa nei 3-6 mesi successivi. È il risultato dell'intrecciarsi di due meccanismi patogenetici principali:

- ritorno elastico precoce (recoil), con eventualmente superimposti meccanismi di rimodellamento vascolare negativo (shrinkage);
- iperplasia intimale.

Studi sperimentali in animali ed osservazioni cliniche condotte con IVUS hanno identificato nel remodelling negativo (shrinkage) il principale meccanismo responsabile della ristenosi dopo POBA e nell'iperplasia intimale quello della ristenosi dopo posizionamento di stent. Il fenomeno del recoil elastico nel caso dell'angioplastica con stenting è sostanzialmente inibito dall'armatura metallica della protesi. In questi pazienti la ristenosi è quindi dovuta unicamente alla migrazione delle cellule muscolari lisce e alla formazione di matri-

ce extracellulare all'interno delle maglie dello stent ⁵⁷. È noto che la ristenosi intrastent è principalmente una risposta infiammatoria aspecifica al danno della parete vasale ed al persistente «insulto» esercitato da un corpo estraneo quale lo stent metallico. Lo stress di parete con il danneggiamento della media e la protrusione delle maglie dello stent nella placca stimolerebbero i processi infiammatori e la migrazione delle cellule muscolari lisce (dalla tunica media) e dei miofibroblasti (dalla tunica avventizia) all'intima; contemporaneamente, la discontinuità creata negli strati della parete vasale, faciliterebbe il contatto tra la media e l'avventizia ed i fattori ematici capaci di stimolare la proliferazione intimale. La conferma di questa ipotesi deriva dall'osservazione di un aumento post-procedurale dei marcatori sistemici di infiammazione, dalla presenza di cellule infiammatorie nelle placche analizzate, e dall'azione svolta dai fattori chemiotattici nel processo di aggregazione, migrazione e proliferazione cellulare.

La documentazione in studi sperimentali di un effetto antiproliferativo delle statine ²⁸ ha stimolato l'ipotesi che il trattamento con gli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi possa ridurre la ristenosi dopo POBA.

Il Fluvastatin Angiographic Restenosis trial (FLARE) ha valutato l'effetto di un pre-trattamento di 2-4 settimane con fluvastatina (80 mg/die) prima della procedura, e proseguito poi per altre 26 settimane sulla ristenosi post-angioplastica tradizionale in 409 pazienti ⁷⁶. L'effetto sulla ristenosi è stato deludente: i pazienti trattati con fluvastatina mostrarono una percentuale di ristenosi simile al gruppo di controllo (28 contro 31%, $p=NS$), anche se con una ridotta incidenza di eventi avversi (1.4 contro 4%, $p=0.025$).

Nello studio PREDICT, la pravastatina (40 mg/die) è stata somministrata con lo stesso intento solo dopo la POBA in 347 pazienti. Similmente al FLARE non si è avuto alcun effetto sulla ristenosi, ma a differenza di quest'ultimo non si osservava una ridotta incidenza di eventi cardiaci e di mortalità nel gruppo dei pazienti trattati ⁷⁷.

Nel Cholesterol Lowering Atherosclerosis PTCA Trial (CLAPT), 226 pazienti furono randomizzati a un trattamento con lovastatina prima dell'angioplastica con palloncino, con un follow-up angiografico di 2 anni. Non fu documentata alcuna differenza in termini di ristenosi (22 contro 28%, $P=NS$), ma all'analisi angiografica la statina mostrava un effetto protettivo sulla progressione della placca nella sede del trattamento ⁷⁸.

L'effetto antiproliferativo dimostrato dagli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi in studi sperimentali non è stato quindi tradotto nella realtà clinica con una riduzione di ristenosi dopo POBA. Appare tuttavia difficile discernere tra gli effetti del farmaco e l'adeguatezza del modello utilizzato. La ristenosi che si verifica dopo angioplastica con solo palloncino è infatti dovuta per il 70% a rimodellamento negativo e solo per il 30% a proliferazione intimale ⁷⁹. La prevalente importanza del recoil in questo tipo di procedura potrebbe da solo giustificare la mancata efficacia delle statine nelle PCI con solo palloncino. Consistente era invece l'effetto protettivo sugli eventi avversi nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica in trattamento precoce e continuo con statine.

La capacità evidenziata dalle statine di inibire la proliferazione di cellule muscolari lisce ed il differente meccanismo di ristenosi dopo impianto di stent rispetto alla POBA, hanno rinnovato l'interesse nella terapia con statine per i pazienti che hanno beneficiato di impianto di stent. Su tale argomento manca-

no tuttavia studi randomizzati, e le esperienze riportate in letteratura sono da ascrivere unicamente a studi osservazionali.

Walter et al hanno riportato l'efficacia della terapia con statine nel ridurre l'incidenza di ristrenosi dopo impianto di stent coronarico in 388 pazienti con elevati livelli di CRP⁸⁰. Una significativa riduzione di ristrenosi intrastent è stata osservata nei pazienti che avevano assunto statine prima dell'angioplastica e per tutto il periodo di sei mesi di follow-up, e si associava ad una riduzione di morte, nuovi eventi cardiovascolari ed alla necessità di un reintervento di rivascolarizzazione rispetto ai soggetti trattati con terapia tradizionale, che tuttavia presentavano un minor numero di fattori di rischio all'ammissione⁸⁰. L'aumento pre-procedurale di CRP plasmatica era associato ad un aumentato rischio di complicanze cardiovascolari e di ristrenosi post-stent⁸¹.

Prati et al hanno studiato con IVUS una popolazione composta da 40 pazienti sottoposti ad impianto di stent, evidenziando una ridotta formazione di neointima attraverso le maglie dello stent in coloro che assumevano pravastatina 40 mg/die⁸².

Il Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) ha evidenziato un effetto della fluvastatina su eventi clinici in pazienti sottoposti per la prima volta a PCI. Lo studio è stato condotto su 1600 pazienti con livelli di colesterolemia tra 135 e 270 mg/dl, randomizzati a fluvastatina (80 mg/die) o placebo. La fluvastatina era somministrata per circa tre giorni dopo la procedura di rivascolarizzazione, effettuata con o senza impianto di stent. Venivano osservate una riduzione assoluta del 5.3% e una riduzione relativa del 22% del rischio di morte, infarto miocardico e reintervento chirurgico o nuova angioplastica ($p=0.013$) durante i 4 anni di follow-up⁸³. Gli effetti benefici sembravano ancora più evidenti nelle classi di rischio più elevato, quali i pazienti diabetici e con malattia multivasale⁸³. Tale beneficio accompagnava una riduzione dei livelli di colesterolo LDL <100 mg/dl. In questo studio tuttavia la ristrenosi non era un endpoint valutato. Un editoriale di Sopko⁸⁴, commentando tali risultati li definiva come un supporto aggiuntivo ai già noti effetti benefici delle statine, facendo notare che la terapia con questi farmaci piuttosto che avere un puro effetto contro la ristrenosi, colpisce la malattia aterosclerotica e determina la riparazione della parete vasale dopo la PCI.

b) Effetto delle statine sulla riduzione del danno miocardico peri-procedurale

Una recente meta-analisi di studi clinici randomizzati è stata condotta per valutare l'effetto benefico sugli eventi avversi cardiovascolari della terapia con statine comparata con placebo dopo angioplastica coronarica⁸⁵. Sono disponibili 6 studi (Prevention of Restenosis by Elisor After Transluminal Coronary Angioplasty (PREDICT)⁷⁷, Fluvastatin Angioplasty Restenosis (FLARE)⁷⁶, the Study by the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS)⁸³, the German Atorvastatin Intravascular Ultrasound (GAIN)⁸⁶, the Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty (ARMYDA) Study⁸⁷, ed uno studio di Briguori et al⁸⁸, che hanno randomizzato in totale 3 941 pazienti (1 967 a statine e 1 974 a placebo). Il follow-up clinico va da 1 giorno a 45 mesi. L'incidenza di infarto miocardico era del 3.0% nel gruppo statine e del 5.2% nel gruppo placebo (odds ratio [OR] 0.57, intervallo di confidenza al 95% (CI) da 0.42 a 0.78, $P < 0.0001$). L'incidenza di morte per tutte le cause era del 2.3% contro il 3.0% (OR 0.74, 95% CI da 0.50 a 1.1, $P = 0.14$), mentre quella per

cause cardiovascolari era lo 0.71% contro l'1.2% (OR 0.58, 95% CI 0.30 to 1.11, P = 0.10), ed infine quella di ripetizione di interventi di rivascularizzazione meccanica e chirurgica era del 19.6% contro il 21.9% (OR 0.89, 95% CI da 0.78 a 1.02, P = 0.098) nel braccio statine rispetto al braccio placebo, rispettivamente. Più recentemente, lo studio ARMYDA-ACS ha dimostrato che anche un breve periodo di pre-trattamento con atorvastatina (80 mg 12 h prima della PCI, con un'ulteriore dose di 40 mg immediatamente prima della procedura), in pazienti con sindromi coronariche acute, conferisce una protezione dal danno miocardico peri-procedurale ⁸⁹.

In conclusione, la terapia con statine iniziata al tempo della procedura percutanea sembra ridurre in maniera significativa l'incidenza d'infarto miocardico del 43%, per cui il numero di pazienti da trattare per prevenire un infarto sarebbe di 45 ⁸⁵. Rimangono tuttavia aperte molte questioni, tra cui segnaliamo:

1. possono i risultati essere generalizzati a tutte le statine?
2. esiste una dose-dipendenza?
3. può una statina maggiormente efficace in termini di riduzione del colesterolo LDL e dell' HMG-CoA reductasi migliorare ulteriormente questi risultati?
4. qual è la tempo-dipendenza della protezione miocardica da statine? (Basta cioè una somministrazione peri-procedurale o è necessario un pre-trattamento per ottenere il massimo effetto?).
5. è necessaria una riduzione dei livelli di colesterolo LDL per vedere il risultato?
6. possono questi effetti essere mimati da strategie farmacologiche alternative che riducano il colesterolo LDL, come ad esempio la combinazione di una bassa dose di statina con un'inibitore della ricircolazione entero-epatica del colesterolo (come l'ezetimibe)?

Molte di queste domande sono affrontate nel contesto di uno studio da noi progettato allo scopo e il cui decollo si spera possa avvenire entro il 2008.

Conclusioni

Le statine hanno sicuramente dimostrato di avere un effetto benefico nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari, sia nei pazienti con malattia coronarica conclamata che in pazienti con fattori di rischio. Gli studi finora condotti hanno documentato un effetto delle statine sulla riduzione della progressione dell'aterosclerosi sulle coronarie native e l'esistenza di effetti favorevoli nella riduzione degli eventi a breve termine nelle sindromi coronariche acute, prima che possa esplicarsi un effetto sul carico aterosclerotico. Mentre rimane incerto il loro effetto sulla ristenosi nei pazienti sottoposti ad angioplastica, sia tradizionale che dopo impianto di stent, alle statine, invece, è oggi accreditato un effetto di riduzione del danno miocardico peri-procedurale, con meccanismi di miocardio-protezione non ancora del tutto chiariti, e probabilmente non ancora sfruttati appieno dal punto di vista clinico. Obiettivi terapeutici della PCI sono singole lesioni dilatabili, mentre l'aterosclerosi è un processo diffuso. Pertanto la PCI resta solo uno degli aspetti di una strategia terapeutica globale nella malattia coronarica cronica. Al contrario, nelle sindromi coronariche acute, il rapido ripristino mediante PCI di un flusso miocardico ottimale in territori dipendenti da un'arteria parzialmente o totalmente ostruita da una trom-

bosi conseguente ad una complicazione della placca, rappresenta la terapia per limitare il danno miocardico. In questo scenario, le statine possono coadiuvare la PCI nel ridurre il danno peri-procedurale frequentemente associato con la procedura. Le due terapie vanno viste non in alternativa, ma come complementari, con presupposti razionali, ruoli e pesi relativi diversi a seconda delle situazioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *The 4S 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
- 2) *Kindermann M, Adam O, Werner N, Bohm M*. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007 : (FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, ExTRACT-TIMI-25, ISAR-REACT 2, ACUITY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO). *Clin Res Cardiol* 2007; 96:767-86
- 3) *Grüntzig A*. [Percutaneous dilatation of experimental coronary artery stenosis- description of a new catheter system]. *Klin Wochenschr* 1976; 54:543-5
- 4) *Grüntzig A*. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1:263
- 5) *Myler RK, Shaw RE, Stertzler SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, Cumberland DC, Murphy MC, Hansell HN, Hidalgo B*. Lesion morphology and coronary angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1641-52
- 6) *Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V, Joffre F, Kappenberger L*. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316:701-6
- 7) *Rankin JM, Spinelli JJ, Carere RG, Ricci DR, Penn IM, Hilton JD, Henderson MA, Hayden RI, Buller CE*. Improved clinical outcome after widespread use of coronary-artery stenting in Canada. *N Engl J Med* 1999; 341:1957-65
- 8) *Blazing MA, De Lemos JA, Dyke CK, Califf RM, Bilheimer D, Braunwald E*. The A-to-Z Trial: Methods and rationale for a single trial investigating combined use of low-molecular-weight heparin with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban and defining the efficacy of early aggressive simvastatin therapy. *Am Heart J* 2001; 142:211-7
- 9) *Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T*. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8
- 10) *Ridker PM, Morrow DA, Rose LM, Rifai N, Cannon CP, Braunwald E*. Relative efficacy of atorvastatin 80 mg and pravastatin 40 mg in achieving the dual goals of low-density lipoprotein cholesterol <70 mg/dl and C-reactive protein <2 mg/l: an analysis of the PROVE-IT TIMI-22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1644-8
- 11) *de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E*. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292:1307-16
- 12) *Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E*. Meta-analysis of

- cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:438-45
- 13) Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; 93:914-21
 - 14) Blankenhorn DH, Azen SP, Krams DM, Mack WJ, Cashin-Hemphill L, Hodis HN, DeBoer LW, Mahrer PR, Masteller MJ, Vailas LI, Alaupovic P, Hirsch LJ. Coronary angiographic changes with lovastatin therapy. The Monitored Atherosclerosis Regression Study (MARS). *Ann Intern Med* 1993; 119:969-76
 - 15) Jukema JW, Bruschke AV, van Boven AJ, Reiber JH, Bal ET, Zwinderman AH, Jansen H, Boerma GJ, van Rappard FM, Lie KI, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995; 91:2528-40
 - 16) Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, Zhao XQ, Bisson BD, Fitzpatrick VF, Dodge HT. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323:1289-98
 - 17) Waters D, Higginson L, Gladstone P, Kimball B, Le May M, Boccuzzi SJ, Lesperance J. Effects of monotherapy with an HMG-CoA reductase inhibitor on the progression of coronary atherosclerosis as assessed by serial quantitative arteriography. The Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Circulation* 1994; 89:959-68
 - 18) West MS, Herd JA, Ballantyne CM, Pownall HJ, Simpson S, Gould L, Gotto AM, Jr. The Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS): design, methods, and baseline data of a trial of fluvastatin in patients without severe hypercholesterolemia. *Control Clin Trials* 1996; 17:550-83
 - 19) Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, Ferguson JJ, 3rd, Jones PH, West MS, Gould KL, Gotto AM, Jr. Effects of fluvastatin on coronary atherosclerosis in patients with mild to moderate cholesterol elevations (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study [LCAS]). *Am J Cardiol* 1997; 80:278-86
 - 20) Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345:1583-92
 - 21) De Caterina R, Zimarino M. Coronary artery remodelling in atherosclerosis: unfortunately unpredictable. *Eur Heart J* 2006; 27:1761-63
 - 22) Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292:1365-7
 - 23) 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; 295:1556-65
 - 24) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, Berman L, Shi H, Buebendorf E, Topol EJ. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2217-25
 - 25) Nissen SE, Tuzcu EM, Brewer HB, Sipahi I, Nicholls SJ, Ganz P, Schoenhagen P, Waters DD, Pepine CJ, Crowe TD, Davidson MH, Deanfield JE, Wisniewski LM, Hanyok JJ, Kassalow LM. Effect of ACAT inhibition on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2006; 354:1253-63
 - 26) Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, Crowe T, Desai MY, Hazen SL, Kapadia SR, Nissen SE. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007;

- 297:499-508
- 27) *Di Napoli P, Taccardi AA, Oliver M, De Caterina R.* Statins and stroke: evidence for cholesterol-independent effects. *Eur Heart J* 2002; 23:1908-21
 - 28) *Corsini A, Pazzucconi F, Pfister P, Paoletti R, Sirtori CR.* Inhibitor of proliferation of arterial smooth-muscle cells by fluvastatin. *Lancet* 1996; 348:1584
 - 29) *De Caterina R, Lenzi S.* [Prevention and therapy of vascular damage and endothelial dysfunction with hypocholesteremic agents]. *G Ital Cardiol* 1998; 28:168-77
 - 30) *Indolfi C, Stabile E, Perrino C, Chiariello M.* Mechanisms of restenosis after angioplasty and approach to therapy (Review). *Int J Mol Med* 1998; 2:143-148
 - 31) *Vaughan CJ, Delanty N.* Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke* 1999; 30:1969-73
 - 32) *Forster C, Clark HB, Ross ME, Iadecola C.* Inducible nitric oxide synthase expression in human cerebral infarcts. *Acta Neuropathol (Berl)* 1999; 97:215-20
 - 33) *De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, Jr., Shin WS, Liao JK.* Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995; 96:60-8
 - 34) *Ross R.* Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26
 - 35) *Boisvert WA, Santiago R, Curtiss LK, Terkeltaub RA.* A leukocyte homologue of the IL-8 receptor CXCR-2 mediates the accumulation of macrophages in atherosclerotic lesions of LDL receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 1998; 101:353-63
 - 36) *Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH.* C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:2007-11
 - 37) *Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC.* Effects of oxidized low density lipoprotein, lipid mediators and statins on vascular cell interactions. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:243-51
 - 38) *Shah PK.* Circulating markers of inflammation for vascular risk prediction: are they ready for prime time. *Circulation* 2000; 101:1758-9
 - 39) *Di Napoli P, Di Muzio M, Maggi A, Taccardi AA, Conti P, Barsotti A.* Simvastatin reduces postischemic coronary dysfunction: ultrastructural and functional findings after acute administration. *Microvasc Res* 2000; 59:181-5
 - 40) *Libby P, Aikawa M, Kinlay S, Selwyn A, Ganz P.* Lipid lowering improves endothelial functions. *Int J Cardiol* 2000; 74 Suppl 1:S3-S10
 - 41) *Di Napoli P, Antonio Taccardi A, Grilli A, Spina R, Felaco M, Barsotti A, De Caterina R.* Simvastatin reduces reperfusion injury by modulating nitric oxide synthase expression: an ex vivo study in isolated working rat hearts. *Cardiovasc Res* 2001; 51:283-93
 - 42) *Davi G, Averna M, Catalano I, Barbagallo C, Ganci A, Notarbartolo A, Ciabattini G, Patrono C.* Increased thromboxane biosynthesis in type IIa hypercholesterolemia. *Circulation* 1992; 85:1792-8
 - 43) *Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM.* Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348:1079-82
 - 44) *Colli S, Eligini S, Lalli M, Camera M, Paoletti R, Tremoli E.* Vastatins inhibit tissue factor in cultured human macrophages. A novel mechanism of protection against atherothrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:265-72
 - 45) *Bourcier T, Libby P.* HMG CoA reductase inhibitors reduce plasminogen activator inhibitor-1 expression by human vascular smooth muscle and endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:556-62
 - 46) *Tomas M, Senti M, Garcia-Faria F, Vila J, Torrents A, Covas M, Marrugat J.* Effect of simvastatin therapy on paraoxonase activity and related lipoproteins in familial hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2113-9
 - 47) *Lefer AM, Scalia R, Lefer DJ.* Vascular effects of HMG CoA-reductase inhibitors

- (statins) unrelated to cholesterol lowering: new concepts for cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2001; 49:281-7
- 48) Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, Newton RS. Atorvastatin and gemfibrozil metabolites, but not the parent drugs, are potent antioxidants against lipoprotein oxidation. *Atherosclerosis* 1998; 138:271-80
 - 49) De Caterina R, Libby P, eds. *Endothelial dysfunctions in vascular disease*. Oxford, U.K. Blackwell Futura; 2007
 - 50) Grüntzig AR, King SB, 3rd, Schlumpf M, Siegenthaler W. Long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty. The early Zurich experience. *N Engl J Med* 1987; 316:1127-32
 - 51) Lincoff AM, Topol EJ, Chapekis AT, George BS, Candela RJ, Muller DW, Zimmerman CA, Ellis SG. Intracoronary stenting compared with conventional therapy for abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: a matched case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:866-75
 - 52) Hearn JA, King SB, 3rd, Douglas JS, Jr., Carlin SF, Lembo NJ, Ghazzal ZM. Clinical and angiographic outcomes after coronary artery stenting for acute or threatened closure after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Initial results with a balloon-expandable, stainless steel design. *Circulation* 1993; 88:2086-96
 - 53) Roubin GS, Cannon AD, Agrawal SK, Macander PJ, Dean LS, Baxley WA, Breland J. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85:916-27
 - 54) Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F, Macaya C, Rutsch W, Heyndrickx G, Emanuelsson H, Marco J, Legrand V, Materne P, et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331:489-95
 - 55) Fischman DL, Leon MB, Baim DS, Schatz RA, Savage MP, Penn I, Detre K, Veltri L, Ricci D, Nobuyoshi M, et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1994; 331:496-501
 - 56) Macaya C, Serruys PW, Ruygrok P, Suryapranata H, Mast G, Klugmann S, Urban P, den Heijer P, Koch K, Simon R, Morice MC, Crean P, Bonnier H, Wijns W, Danchin N, Bourdonnec C, Morel MA. Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:255-61
 - 57) Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR, Popma JJ, Pichard AD, Satler LF, Kent KM, Griffin J, Leon MB. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:1247-54
 - 58) Kastrati A, Schomig A, Elezi S, Schuhlen H, Dirschinger J, Hadamitzky M, Wehinger A, Hausleiter J, Walter H, Neumann FJ. Predictive factors of restenosis after coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1428-36
 - 59) Mehilli J, Kastrati A, Dirschinger J, Dotzer F, Schuhlen H, Fleckenstein M, Neumann FJ, Schomig A. A randomized trial comparing the hand-mounted JoStent with the premounted Multi-Link Duet stent in patients with coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 54:414-9
 - 60) Sutton JM, Ellis SG, Roubin GS, Pinkerton CA, King SB, 3rd, Raizner AE, Holmes DR, Kereiakes DJ, Topol EJ. Major clinical events after coronary stenting. The multicenter registry of acute and elective Gianturco-Roubin stent placement. The Gianturco-Roubin Intracoronary Stent Investigator Group. *Circulation* 1994; 89:1126-37
 - 61) Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26:804-47

- 62) *Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, Colombo A, Schuler G, Barragan P, Guagliumi G, Molnar F, Falotico R.* A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346:1773-80
- 63) *Camenzind E, Steg PG, Wijns W.* Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115:1440-55; discussion 1455
- 64) *Jaffe R, Strauss BH.* Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:119-27
- 65) *Leon MB.* Late thrombosis a concern with drug-eluting stents. *J Interv Cardiol* 2007; 20:26-9
- 66) *Serruys PW, Daemen J.* Are drug-eluting stents associated with a higher rate of late thrombosis than bare metal stents? Late stent thrombosis: a nuisance in both bare metal and drug-eluting stents. *Circulation* 2007; 115:1433-9; discussion 1439
- 67) *Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S.* Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293:2908-17
- 68) *Hochman JS, Steg PG.* Does preventive PCI work? *N Engl J Med* 2007; 356:1572-4
- 69) *Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS.* Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503-16
- 70) *Ambrose J, Tannenbaum M, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen C, Leavy J, Weiss M, Borrico S, Gorlin R, Fuster V.* Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:56-62
- 71) *De Caterina R, Zampolli A, Del Turco S, Libby P.* Mechanisms of plaque progression and complications. In: De Caterina R, Libby P, eds. *Endothelial dysfunctions in vascular disease.* Oxford, U.K.: Blackwell Futura; 2007
- 72) *Boden WE.* Interpreting the COURAGE trial. It takes COURAGE to alter our belief system. *Cleve Clin J Med* 2007; 74:623-5, 629-33
- 73) *Gersh BJ, Frye RL.* Methods of coronary revascularization--things may not be as they seem. *N Engl J Med* 2005; 352:2235-7
- 74) *Hannan EL, Racz MJ, Walford G, Jones RH, Ryan TJ, Bennett E, Culliford AT, Isom OW, Gold JP, Rose EA.* Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005; 352:2174-83
- 75) *Pitt B, Waters D, Brown WV, van Boven AJ, Schwartz L, Title LM, Eisenberg D, Shurzinske L, McCormick LS.* 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
- 76) *Serruys PW, Foley DP, Jackson G, Bonnier H, Macaya C, Vrolix M, Branzi A, Shepherd J, Suryapranata H, de Feyter PJ, Melkert R, van Es GA, Pfister PJ.* A randomized placebo-controlled trial of fluvastatin for prevention of restenosis after successful coronary balloon angioplasty; final results of the fluvastatin angiographic restenosis (FLARE) trial. *Eur Heart J* 1999; 20:58-69
- 77) *Bertrand ME, McFadden EP, Fruchart JC, Van Belle E, Commeau P, Grollier G, Bassand JP, Machecourt J, Cassagnes J, Mossard JM, Vacheron A, Castaigne A, Danchin N, Lablanche JM.* Effect of pravastatin on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The PREDICT Trial Investigators. Prevention of Restenosis by Elisor after Transluminal Coronary Angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:863-9

- 78) *Kleemann A, Eckert S, von Eckardstein A, Lepper W, Schernikau U, Gleichmann U, Hanrath P, Fleck E, Neiss A, Kerber S, Assmann G, Breithardt and the CS.* Effects of lovastatin on progression of non-dilated and dilated coronary segments and on restenosis in patients after PTCA. The cholesterol lowering atherosclerosis PTCA trial (CLAPT). *Eur Heart J* 1999; 20:1393-406
- 79) *Mintz GS, Popma JJ, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Wong C, Hong MK, Kovach JA, Leon MB.* Arterial remodeling after coronary angioplasty: a serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94:35-43
- 80) *Walter DH, Schachinger V, Elsner M, Mach S, Auch-Schwelk W, Zeiher AM.* Effect of statin therapy on restenosis after coronary stent implantation. *Am J Cardiol* 2000; 85:962-8
- 81) *Walter DH, Fichtlscherer S, Sellwig M, Auch-Schwelk W, Schachinger V, Zeiher AM.* Preprocedural C-reactive protein levels and cardiovascular events after coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:839-46
- 82) *Prati F, Morocutti G, Bernardi G, Sommariva L, Tomai F, Pagano A, Parma A, Boccanelli A, Fioretti P.* The extent of late in-stent neointima formation is modified by treatment with pravastatin: a preliminary study with intravascular ultrasound. *Ital Heart J* 2002; 3:455-61
- 83) *Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, Puel J, Vrolix M, Branzi A, Bertolami MC, Jackson G, Strauss B, Meier B.* Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:3215-22
- 84) *Sopko G.* Preventing cardiac events and restenosis after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2002; 287:3259-61
- 85) *Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL.* Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2007; 100:919-23
- 86) *Schartl M, Bocksch W, Koschyk DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, Hausmann D, Beckmann S, Gross M.* Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104:387-92
- 87) *Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G.* Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110:674-8
- 88) *Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Focaccio A, Balestrieri P, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Librera M, Bonizzoni E, Ricciardelli B.* Statin administration before percutaneous coronary intervention: impact on periprocedural myocardial infarction. *Eur Heart J* 2004; 25:1822-8
- 89) *Patti G, Pasceri V, Colonna G, Miglionico M, Fischetti D, Sardella G, Montinaro A, Di Sciascio G.* 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