- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.8.42 Fri, 03 May 2024, 23:21:13

Lo studio GISSI-HF

(G Ital Cardiol 2009; 10 (3): 129-134)

Background. Ampi studi osservazionali e studi prospettici di piccole dimensioni, nonché analisi *post-hoc* di trial clinici randomizzati hanno indicato che le statine possono avere un effetto favorevole nei pazienti con scompenso cardiaco cronico. Tuttavia, gli studi finora condotti sono stati carenti dal punto di vista metodologico. Scopo dello studio è stato valutare l'efficacia e la sicurezza della rosuvastatina nei pazienti con scompenso cardiaco.

Metodi. È stato intrapreso uno studio randomizzato in doppio cieco, controllato con placebo, che ha coinvolto 326 strutture cardiologiche e 31 strutture di medicina interna in Italia. Sono stati arruolati pazienti di età ≥18 anni con scompenso cardiaco cronico in classe NYHA II-IV, indipendentemente dall'eziologia e dalla frazione di eiezione ventricolare sinistra, randomizzati mediante sistema telefonico computerizzato a rosuvastatina 10 mg/die (n = 2285) o placebo (n = 2289). I pazienti sono stati seguiti nell'arco di un follow-up mediano di 3.9 anni (range interquartile 3.0-4.4). Gli endpoint primari erano rappresentati dal tempo di morte e dal tempo di morte o di ospedalizzazione per cause cardiovascolari. È stata effettuata una analisi "intention-to-treat".

Risultati. Sono stati analizzati tutti i pazienti randomizzati. Durante lo studio, 657 pazienti (29%) del gruppo rosuvastatina e 644 (28%) del gruppo placebo sono deceduti per qualsiasi causa (hazard ratio aggiustato 1.00, intervallo di confidenza 95% 0.898-1.122, p = 0.943); 1305 pazienti (57%) del gruppo rosuvastatina e 1283 (56%) del gruppo placebo sono deceduti o sono stati ospedalizzati per cause cardiovascolari (hazard ratio aggiustato 1.01, intervallo di confidenza 95% 0.908-1.112, p = 0.903). In entrambi i gruppi i disturbi gastrointestinali sono stati l'evento avverso più comune [34 pazienti (1%) trattati con rosuvastatina vs 44 (2%) di quelli trattati con placebo].

Conclusioni. La rosuvastatina, somministrata alla dose di 10 mg/die, non influisce sull'outcome clinico dei pazienti con scompenso cardiaco cronico di qualsiasi eziologia, nei quali il farmaco si è dimostrato sicuro. [Lancet 2008; 372: 1231-9]

© 2009 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Prof. Luigi Tavazzi

GVM Hospitals of Care and Research c/o Villa Maria Cecilia Hospital Via Corriera, 1 48010 Cotignola (RA) E-mail: direzionescientifica@gvm-vmc.it

Prof. Savina Nodari

Division of Cardiology Northwestern University Feinberg School of Medicine 676 N. St. Clair Chicago, IL 60611 U.S.A. E-mail: savinanodari@alice.it

Il punto di vista di Luigi Tavazzi*

Quando e perché un trial può essere considerato un successo? La mia risposta è: *quando* è metodologicamente ben condotto così che i risultati, nel contesto clinico specifico dello studio, possano essere considerati certi; *perché* in questo caso l'informazione che dà può essere acquisita nell'ambito di conoscenza che lo studio si proponeva di esplorare. Una terza condizione è che la domanda cui lo studio si è proposto di rispondere fosse rilevante sotto il profilo clinico e/o fisiopatologico. Il successo sarà tanto maggiore quanto più rilevante sarà l'impatto che la nuova conoscenza avrà nell'orientare il comportamento clinico e l'interpretazione fisiopatologica del problema clinico.

Date queste premesse il GISSI-HF[1] è stato un successo? La mia risposta è senz'altro sì. Cerco di motivarlo.

L'ipotesi che la terapia statinica fosse efficace nel limitare la progressione dello scompenso cardiaco circolava nella comunità medico-scientifica da oltre un decennio ed era fondata su una moltitudine di dati più o meno indiretti. Ne cito alcuni:

1. larghi studi osservazionali avevano mostrato una minore incidenza di eventi in pazienti con scompenso cardiaco trattati con statine (per indicazione clinica) in rapporto a pazienti non trattati;
2. analisi *post-hoc* di trial randomizzati che testavano statine in pazienti non scompensati avevano evidenziato una minore incidenza di scompenso cardiaco in pazienti trattati;
3. analisi *post-hoc* condotte in pazienti con scompenso cardiaco, arruolati in trial che testavano farmaci diversi dalle statine, avevano mostrato una minore frequenza di eventi in pazienti trattati con statine (per indicazione clinica);
4. una moltitudine di piccoli studi con endpoint clinici e/o fisiopatologici condotti in pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia sia ischemica che non ischemica avevano dato, nella maggior parte dei casi (non in tutti), risultati positivi;
5. due metanalisi sia di trial randomizzati che di studi osservazionali avevano robustamente supportato l'ipotesi dell'efficacia della terapia statinica nello scompenso. Infine la plausibilità fisiopatologica c'era, ed era basata non sull'indiscussa efficacia antidislipidemica delle statine (di improbabile utilità nello scompenso) ma sui molti effetti

*GVM Hospitals of Care and Research, Villa Maria Cecilia Hospital, Cotignola (RA)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.8.42 Fri, 03 May 2024, 23:21:13

cosiddetti pleiotropici che vengono attribuiti a questi farmaci. Questi includono azioni antinfiammatoria, antipertrofica, antifibrotica, antiossidante, antiaritmica, mobilizzante le cellule staminali, favorevole sulla disfunzione endoteliale e sulla modulazione neurormonale.

Sulla scorta di questa miriade di dati incoraggianti, in particolare sull'apparente evidenza che le statine fossero benefiche anche in pazienti con patologie cardiache non ischemiche, numerosi editorialisti erano ormai chiaramente orientati nel considerare l'efficacia di questa "nuova" indicazione clinica della terapia statinica come acquisita, anche se canonicamente concludevano che erano necessari trial che producessero la prova definitiva.

C'erano però anche ragioni che inducevano alla cautela sul versante sicurezza. Innanzitutto era noto che il rapporto tra colesterolemia e prognosi nello scompenso è opposto in rapporto a quello che si osserva nella patologia aterosclerotica. Nel paziente scompensato la prognosi è tanto peggiore quanto più bassa è la colesterolemia. Inoltre le lipoproteine nel nostro organismo servono come mattoni costitutivi delle membrane cellulari e le lipoproteine circolanti si legano a sostanze potenzialmente tossiche assorbite dall'intestino, come alcuni polisaccaridi, inibendo le loro azioni negative[2]. Ridurre queste molecole difensive in pazienti immunitariamente precari potrebbe esporre a rischi. Infine il blocco del coenzima A-reduttasi epatico, indotto dalle statine, limita la produzione di numerosi altri fattori oltre al colesterolo, tra questi il Q10 che è catalizzatore mitocondriale coinvolto nei processi ossidativi energetici, con il rischio paventato di un depotenziamento del potenziale energetico anche cardiaco[3].

Stanti i molti pro e alcuni contro, era comunque necessario giungere a conclusioni certe sugli effetti complessivi, cioè su endpoint clinici forti, della terapia statinica nell'insufficienza cardiaca. Circa 5 anni fa due gruppi di ricercatori, uno nordeuropeo, l'altro il gruppo GISSI, simultaneamente avviarono due studi multicentrici con il proposito di testare efficacia e sicurezza di una statina nella popolazione dei pazienti con scompenso cardiaco, rispettivamente gli studi CORONA[4] e GISSI-HF[1]. La statina testata e il dosaggio furono gli stessi – rosuvastatina 10 mg/die – le popolazioni diverse. Nel CORONA vennero arruolati solo pazienti relativamente anziani (oltre 60 anni) con cardiopatia ischemica, disfunzione sistolica ventricolare sinistra (frazione di eiezione <40%) e con scompenso relativamente severo (due terzi in classe NYHA III). Nel GISSI-HF vennero arruolati pazienti di tutte le età (>18 anni), con qualunque eziologia (solo il 40% avevano eziologia ischemica), con qualunque frazione di eiezione ventricolare e con scompenso moderato (due terzi in classe funzionale NYHA II). La durata media del follow-up fu di circa 2.5 anni nel CORONA e di circa 4 anni nel GISSI-HF.

I risultati sono noti. Entrambi gli studi dimostrarono una sostanziale inefficacia della rosuvastatina nelle popolazioni studiate e, informazione altrettanto importante, una buona sicurezza anche in soggetti fragili, per lo più anziani, come i pazienti con scompenso cardiaco. È interessante osservare che gli effetti biologici attesi si verificarono puntualmente. Il colesterolo LDL, partendo da valori pressoché normali, si ridusse del 30-40% e la proteina C-reattiva, partendo da valori moderatamente elevati, si ridusse del 30% circa. Tuttavia nei pazienti con scompenso cardiaco, anche di eziologia ischemica, questi effetti non si tradussero in benefici clinici.

Le conclusioni pratiche che traemmo da questa esperienza scientifica furono le seguenti:

1. la dimostrata inefficacia della rosuvastatina, e presumibilmente di ogni statina, nello scompenso, non modifica in alcun modo le indicazioni acquisite di questa classe di farmaci in altre situazioni cliniche nelle quali si è dimostrata efficace. Al contrario, ne rinforza l'opportunità di impiego fornendo ulteriori garanzie di sicurezza;
2. lo scompenso non è emerso come nuova indicazione clinica alle statine, in particolare nei pazienti ad eziologia non ischemica, nei quali quindi non dovrebbero essere somministrate;
3. in pazienti scompensati ad eziologia ischemica la situazione è più complessa per tre ragioni: a) i pazienti con insufficienza cardiaca e patologia ischemica in fase instabile non sono stati arruolati né nel CORONA, né nel GISSI-HF. L'efficacia delle statine in costoro è ignota; b) in entrambi gli studi i pazienti con terapia statinica in atto, per i quali gli investigatori ritenessero non etico randomizzare il farmaco, sono stati esclusi. Nel GISSI-HF questi soggetti rappresentavano un terzo della popolazione considerata (e arruolata nello studio sugli acidi grassi polinsaturi omega-3 PUFA). In costoro l'effetto delle statine non è noto; c) in un'analisi *post-hoc* del CORONA[4] l'incidenza di eventi ischemici (in particolare l'infarto fatale e non fatale) risultò moderatamente ridotta nei pazienti trattati con rosuvastatina. È possibile quindi che una limitata azione preventiva sulla progressione dell'aterotrombosi venga esercitata in alcuni pazienti, ma gli eventi ischemici acuti cardiaci sono così rari nei pazienti scompensati che questo obiettivo risulta marginale e comunque non testabile perché la rarità degli eventi obbligherebbe ad includere numeri esorbitanti di pazienti per raggiungere certezze su questo punto. D'altra parte appesantire ulteriormente il carico farmacologico già molto nutrito di questi pazienti per prevenire un evento improbabile sembra poco fondato, sia per non ridurre ulteriormente la compliance, che sotto il profilo costo/efficacia.

Io credo che queste conclusioni, raggiunte con studi metodologicamente forti come il CORONA e il GISSI-HF attribuiscano loro la qualifica di trial di successo. Inoltre da questi studi abbiamo imparato o rinforzato altri concetti:

1. i benefici clinici di trattamenti postulati sui risultati di studi osservazionali o di analisi *post-hoc* di trial randomizzati devono sempre essere verificati con studi metodologicamente appropriati;
2. piccoli studi con endpoint "surrogati" vanno considerati con interesse ma non sono sufficienti per autorizzare indicazioni terapeutiche;
3. la morte improvvisa non è risultata ridotta dalla rosuvastatina sia nel CORONA che nel GISSI-HF. Se ne attendeva una riduzione soprattutto nei pazienti con cardiopatia ischemica (quindi in particolare nel CORONA), ipotizzando che in costoro l'evento fatale fosse generato spesso da un episodio ischemico, prevenibile con la terapia statinica. I dati suggeriscono che nello scompenso la morte improvvisa non sia per lo più indotta da un episodio ischemico;
4. assumere l'efficacia terapeutica in una patologia in cui un farmaco non è stato testato estrapolando risultati ottenuti in una patologia diversa è un errore. In particolare, per le statine, l'efficacia nel prevenire lo scompenso cardiaco in una popolazione di soggetti non scompensa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.8.42 Fri, 03 May 2024, 23:21:13

ti non implica efficacia nel prevenire eventi in pazienti scompensati;

5. in patologie complesse come la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco, attaccare efficacemente una linea fisiopatologica può indurre grandi benefici in alcune popolazioni e non in altre. Lo studio JUPITER[5] e gli studi CORONA/GISSI-HF ne sono un esempio molto chiaro. Nel primo, condotto in una popolazione apparentemente sana, con colesterolemia normale ma proteina C-reattiva elevata, la rosuvastatina (20 mg/die) si è dimostrata estremamente efficace nel prevenire lo sviluppo della patologia aterotrombotica. Così non è stato nei pazienti scompensati benché in questi la proteina C-reattiva sia elevata come indicatore di uno stato infiammatorio cronico. Peraltro, nello scompenso anche il tentativo di modulare la risposta antinfiammatoria per vie fisiopatologiche diverse da quella rappresentata dalla proteina C-reattiva (le endoteline) è fallito. È possibile che l'infiammazione abbia un diverso ruolo fisiopatologico nelle due condizioni o che il diverso "milieu" biologico dissolva l'impatto fisiopatologico della modulazione della proteina C-reattiva nello scompenso cardiaco.

Da ultimo devo ricordare che il GISSI-HF è il frutto del lavoro di ben 357 centri ospedalieri italiani, una rete nazionale di ricercatori che non ha uguali nel mondo; è stato monitorato da un gruppo di operatori del Centro Studi ANMCO (con costi di un ordine di grandezza inferiore a quello delle CRO internazionali) ed ha costruito un prezioso database di proprietà degli investigatori (e non dei finanziatori). Non è anche questo un successo?

Bibliografia

1. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-9.
2. Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A, et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 1561-9.
3. Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006; 12: 464-72.
4. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61.
5. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al, for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med 2008; 359: 2195-207.

Il punto di vista di Savina Nodari* e Mihai Gheorghiade**

A fronte di inconfutabili evidenze a sostegno degli effetti favorevoli delle statine nella prevenzione primaria e secondaria degli eventi aterotrombotici cardiovascolari, fino a pochi mesi or sono le evidenze a favore dell'uso delle statine nei pazienti con insufficienza cardiaca derivavano solo da studi osservazionali, analisi *post-hoc* di trial condotti per studiare altri farmaci o piccoli trial prospettici. Tali evidenze, relative all'azione favorevole sul rimodellamento e funzione ventricolare, sulla funzione endoteliale, sui marker infiammatori, sulle aritmie, sulla progressione e vulnerabilità della placca, attribuibili non solo alla riduzione del colesterolo LDL, ma anche agli effetti "pleiotropici" delle statine, costituivano il presupposto razionale per testare gli effetti di questi farmaci sulla prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica (CHF). In tal senso, metanalisi di studi osservazionali e clinici avevano già suggerito una riduzione della mortalità cardiovascolare nella CHF ad eziologia ischemica e non (Figura 1)[1-3], risultati che necessitavano tuttavia di conferma in ampi trial clinici prospettici randomizzati, finalizzati a verificare in modo metodologicamente adeguato e su endpoint "hard" gli effetti delle statine nei pazienti con CHF. Sono stati quindi disegnati e condotti due studi multicentrici, il CORONA ed il GISSI-HF.

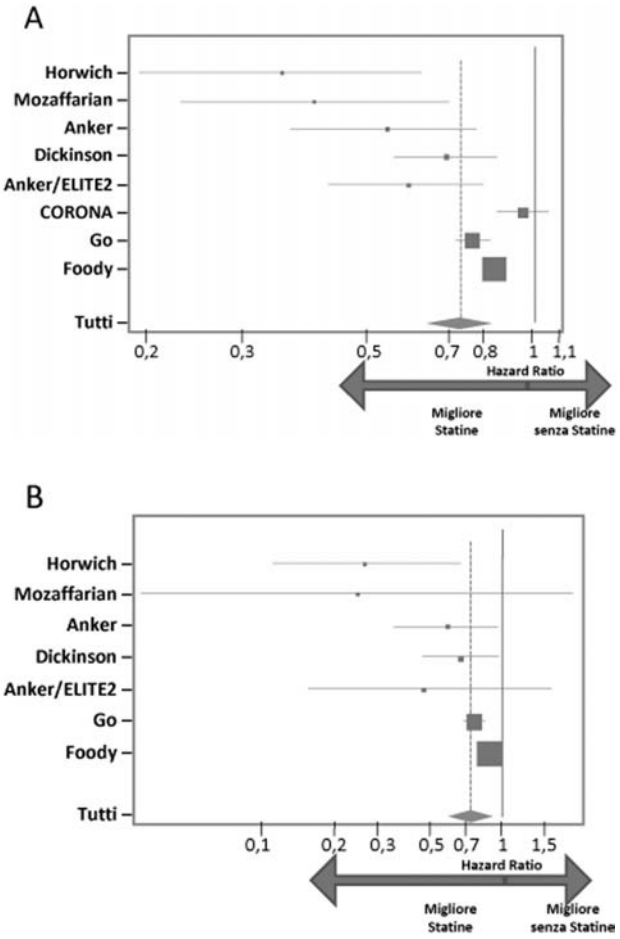

Figura 1. *Mortalità in pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica e non ischemica.* A: *mortalità in pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia ischemica (n = 62 273) in trattamento con statina in confronto a pazienti non trattati con statina.* B: *mortalità in pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica (n = 31 551) in trattamento con statina in confronto a pazienti non trattati con statina. Da Ramasubbu et al.[3], modificata.*

*Divisione di Cardiologia, Dipartimento di Medicina Sperimentale ed Applicata, Università degli Studi, Brescia
**Division of Cardiology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, Cicago, U.S.A.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.8.42 Fri, 03 May 2024, 23:21:13

Lo studio CORONA, pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 2007[4], ha valutato gli effetti della somministrazione di rosuvastatina 10 mg/die vs placebo su mortalità e morbilità, per un follow-up mediano di 32.8 mesi, in oltre 5000 pazienti di età >60 anni con CHF sintomatica (classe NYHA II-IV) da disfunzione sistolica a genesi ischemica. Nonostante i favorevoli effetti sul profilo lipidico [riduzione significativa di del colesterolo LDL (-43.8%) e dei trigliceridi (-20.5%), aumento del colesterolo HDL (+5%)] e sui livelli plasmatici di proteina C-reattiva (-31.6%) il trattamento con rosuvastatina non ha ridotto, rispetto al placebo, l'endpoint composito primario costituito da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale e gli endpoint secondari di mortalità totale, mortalità cardiovascolare ed eventi coronarici. È stata tuttavia osservata una significativa riduzione delle ospedalizzazioni totali, cardiovascolari e per scompenso cardiaco nel gruppo trattato con statina rispetto al gruppo placebo.

Lo studio GISSI-HF, pubblicato su *Lancet* nell'ottobre del 2008[5], ha valutato l'efficacia e la sicurezza della somministrazione di 10 mg/die di rosuvastatina vs placebo in oltre 4500 pazienti di età >18 anni, affetti da CHF a varia eziologia e differente grado e tipo di disfunzione ventricolare sinistra, con almeno un ricovero per scompenso cardiaco nell'anno precedente l'arruolamento nello studio. L'analisi dei risultati non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa fra gruppo trattamento e gruppo placebo, dopo un follow-up mediano di 3.9 anni, sia per gli endpoint primari (mortalità e mortalità o ospedalizzazioni cardiovascolari), sia per gli outcome secondari [mortalità cardiovascolare, mortalità cardiovascolare o ospedalizzazioni per ogni causa, morte cardiaca improvvisa (MCI), ospedalizzazioni totali, cardiovascolari e per scompenso cardiaco, infarto miocardico acuto e ictus], nonostante una significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL e proteina C-reattiva nel gruppo trattamento. Nessuna differenza significativa è emersa, inoltre, dall'analisi per sottogruppi prespecificati (età ≤70 o >70 anni, eziologia ischemica o non ischemica, frazione di eiezione ≤40% o >40%, classe NYHA II/III-IV, colesterolo ≤4.97 o >4.97 mmol/l, diabete sì/no).

Le principali differenze fra i due studi riguardavano a) la popolazione arruolata (nel CORONA tutti i pazienti erano affetti da CHF a genesi ischemica, nel GISSI-HF solo il 40%); b) gli endpoint: eventi ischemici per lo studio CORONA, eventi correlati con lo scompenso cardiaco per il GISSI-HF; c) profilo clinico: nello studio CORONA i pazienti erano più anziani (età media 73 vs 68 anni) e più sintomatici (classe NYHA III-IV 63 vs 37%) rispetto al GISSI-HF. Tuttavia entrambi gli studi, in contrasto con i presupposti e le aspettative generati dalle precedenti evidenze, hanno dimostrato che il trattamento con statina nella CHF non ha effetti sugli endpoint primari e secondari (eccetto per le ospedalizzazioni nello studio CORONA).

Quali motivazioni possiamo ipotizzare per il mancato risultato atteso sugli outcome?

1. La malattia ischemica non incide significativamente sulla prognosi dei pazienti con CHF. La mortalità per eventi ischemici non è infatti epidemiologicamente rilevante in questa popolazione di pazienti e pertanto la riduzione di tale parametro, osservata sia nello studio GISSI-HF sia nello studio CORONA, non è stata sufficiente per incidere sulla mortalità cardiovascolare, dovuta principalmente ad altre cause (progressione dello scompenso cardiaco, MCI) non influenzate dal trattamento con statina. D'altra parte l'analisi di precedenti studi di prevenzione secondaria con statine aveva messo in evidenza una riduzione significativa dello sviluppo di scompenso cardiaco (4S, CARE) e i risultati di studi di confronto fra strategia aggressiva e non aggressiva con statine nel paziente con malattia coronarica stabile (TNT, PROVE-IT, TIMI 22) avevano dimostrato una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco solo in pazienti con pregressi episodi di scompenso, correlabili alla riduzione del colesterolo LDL. Dato che la popolazione studiata non includeva pazienti con CHF in fase conclamata, è ipotizzabile che in una fase precoce (stadio B) della disfunzione ventricolare a genesi ischemica l'effetto ipolipemizzante e di stabilizzazione della placca ateromasica della statina possa incidere favorevolmente sulla progressione dello scompenso cardiaco e sulla prognosi, attraverso una riduzione di eventi ischemici clinicamente sintomatici e silenti. Dunque in queste fasi della CHF potrebbero essere più rilevanti la MCI e la mortalità per progressione dello scompenso. L'infarto miocardico non fatale e l'ictus hanno presentato, infatti, una bassa incidenza nella popolazione in studio, mentre la mortalità cardiovascolare e, in particolare, la MCI hanno giustificato la maggior parte dell'endpoint primario. Se da un lato i noti effetti protettivi delle statine sulla rottura di placca e sugli eventi ischemici acuti potevano ampiamente supportare l'aspettativa di una riduzione del rischio di MCI in pazienti con scompenso cardiaco a genesi ischemica (in base a studi autoptici la MCI è dovuta per oltre il 50% anche in pazienti con scompenso cardiaco ad occlusione trombotica coronarica), dall'altro bisogna prendere atto che in tali pazienti la MCI può conseguire ad un evento elettrico primario correlato alla dilatazione ventricolare e alla cicatrice postnecrotica. Inoltre, anche la morte per progressione della disfunzione ventricolare (motivata per un terzo da eventi ischemici acuti) non è risultata in entrambi gli studi influenzata dal trattamento con statina. È plausibile ipotizzare che in pazienti con CHF di grado moderato-severo e con disfunzione sistolica, come la casistica studiata in questi trial (solo il 10% nel GISSI-HF aveva una frazione di eiezione ≥40%), sia la malattia ateromasica coronarica (per la CHF a genesi ischemica), sia la malattia miocardica, fossero troppo avanzate perché i noti effetti favorevoli del trattamento con statina potessero tradursi in evidenti modificazioni degli outcome clinici.
2. Effetto "bidirezionale" delle statine. Gli effetti pleiotropici favorevoli della statina (antinfiammatorio, antipertrofico, antifibrotico, antiossidante, protettivo sulla funzione endoteliale, di inibizione dell'attivazione neurormonale e di prevenzione delle aritmie) potrebbero essere stati controbilanciati da effetti negativi, altrettanto documentati, legati al blocco dell'enzima idrossimetilglutaril-coenzima A-reduttasi e alla riduzione del colesterolo LDL, quali il blocco della sintesi di mevalonato e la conseguente riduzione dei livelli di ubiquinone (CoQ10) (importante ruolo antiossidante e stabilizzante delle membrane oltre che nella produzione di ATP a livello mitocondriale)[6,7] e di selenoproteine (importanti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.8.42 Fri, 03 May 2024, 23:21:13

per i processi di trascrizione e riparazione cellulari)[8], nonché la minore capacità di neutralizzare i lipopolisaccaridi batterici a livello intestinale e il conseguente aumentato rilascio di citochine infiammatorie *(endotoxin-lipoprotein hypothesis)*[9], con conseguenze deleterie sulla funzione miocardica (Figura 2)[3].

Studi osservazionali avevano in precedenza messo in evidenza un'associazione sfavorevole fra bassi livelli di colesterolo ed outcome nello scompenso cardiaco[10,11]. Questo paradosso, in analogia con altri (obesità, pressione arteriosa), deve far pensare che lo scompenso cardiaco rappresenti una condizione fisiopatologicamente molto complessa, in cui il colesterolo LDL non solo non sembra giocare un ruolo importante nella determinazione degli eventi clinici e nella prognosi, ma la sua riduzione potrebbe interferire negativamente con altri importanti meccanismi biologici, quali la disponibilità di CoQ10, al quale è stato recentemente attribuito un significato prognostico indipendente nello scompenso cardiaco[12]. Anche se non vi sono ancora dimostrazioni conclusive fornite da trial prospettici multicentrici (attualmente è in corso il Q-SYMBIO Trial[13] circa l'effetto della somministrazione di CoQ10 nello scompenso cardiaco), molto promettenti sono i risultati forniti da metanalisi di studi condotti in pazienti con scompenso cardiaco sui parametri emodinamici e di funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione, indice cardiaco), nonché sulla funzione endoteliale e sulla capacità funzionale[14-16]. Non dobbiamo sottovalutare l'importante ruolo antiossidante (lipoperossidazione delle lipoproteine plasmatiche, delle membrane cellulari, delle proteine e del DNA), nonché il ruolo cruciale svolto dal CoQ10 a livello della catena respiratoria mitocondriale per la produzione di ATP e nella regolazione dell'espressione genomica di fattori di crescita, recettori, enzimi, ecc.[7]. Nello scompenso cardiaco la carenza dimostrata di CoQ10 può dunque contribuire attraverso molteplici meccanismi alla progressione del danno miocardico e in tal modo influenzare sfavorevolmente la prognosi. Un'ulteriore deplezione di CoQ10, determinata dalla terapia con statine, potrebbe, in pazienti già carenti come quelli con CHF in stadio moderato-severo, annullare i possibili benefici del trattamento[6,8].

Se questa ipotesi sembra essere resa poco probabile dall'analisi per sottogruppi effettuata nei due trial (ove non si sono evidenziate differenze rispetto al placebo per quanto riguarda gli effetti indesiderati) e dalla significativa riduzione delle ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e per scompenso cardiaco osservata nello studio CORONA nei pazienti trattati con rosuvastatina, a nostro avviso essa rimane ancora meritevole di essere investigata, in aggiunta ad altri aspetti (Tabella 1), prima di considerare definitive le conclusioni relative al trattamento con statine nello scompenso cardiaco.

In conclusione, esistono due possibilità: la prima è di considerare conclusivi i risultati dei due trial e ritenere non motivato l'uso delle statine nei pazienti con CHF e disfunzione sistolica ventricolare; la seconda è di considerare il discorso ancora aperto e indagare ulteriormente i pazienti con CHF a genesi ischemica, con miocardio ischemico o ibernato, e valutare in modo più approfondito gli effetti delle statine sul miocita. A nostro avviso, data la molteplicità e la complessità dei meccanismi biologici con i quali le statine interferiscono (aspetti ancora non completamente noti), saranno necessari ulteriori studi per definire se e quali pazienti con scompenso cardiaco possano giovarsi del tratta-

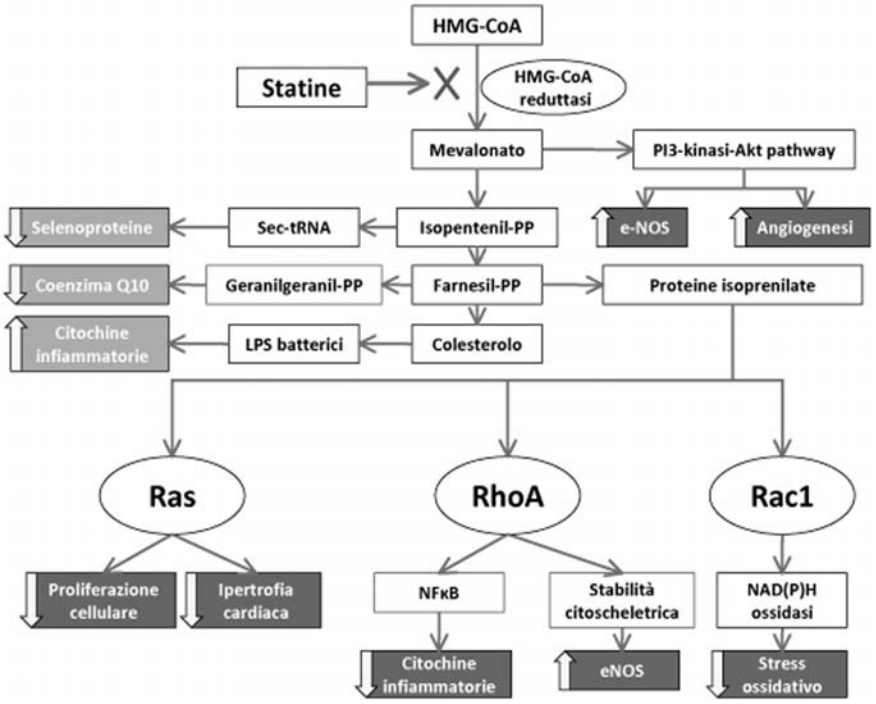

Figura 2. *Biosintesi del colesterolo ed effetti favorevoli e sfavorevoli del trattamento con statina. Effetti favorevoli* (sfondo grigio scuro) *e sfavorevoli* (sfondo grigio chiaro). *eNOS = ossido nitrico-sintetasi endoteliale; HMG-CoA = 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A; LPS = lipopolisaccaridi; NAD(P)H = nicotinamide adenin-dinucleotide fosfato; NF-κB = fattore nucleare-kappa B; PI3 = fosfatidil-inositolo-3; PP = pirofosfato.*
Da Ramasubbu et al.[3], modificata.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.8.42 Fri, 03 May 2024, 23:21:13

Tabella 1. Punti ancora da chiarire.

1. Bassi valori di colesterolo totale e LDL sono un marker di severità nello scompenso cardiaco o solo un fattore confondente?
2. Il colesterolo LDL ha un valore prognostico indipendentemente dal fatto che sia naturalmente basso o sia espressione dell'effetto della statina? Il colesterolo LDL è un valido marker surrogato nello scompenso cardiaco?
3. Gli effetti avversi delle statine non sono stati ancora ben studiati in ampie casistiche di pazienti con comorbilità e soprattutto non è stato ben valutato l'effetto dannoso sul muscolo cardiaco (solo biopsie sul muscolo scheletrico per la miopatia).
4. Interferenza con altri farmaci ad effetto antinfiammatorio-antifibrotico?
5. Viene utilizzata nei due studi una specifica statina e uno stesso dosaggio: differenti risultati con statine lipofile o con altro dosaggio?

mento con statine ed in quale stadio della sindrome gli effetti favorevoli possano eventualmente controbilanciare gli effetti negativi di tale trattamento, ed ancora se la supplementazione con fattori metabolici possa essere in grado di annullare gli effetti negativi della statina sul miocita.

Bibliografia

1. van der Harst P, Voors AA, van Gilst WH, Böhm M, van Veldhuisen DJ. Statins in the treatment of chronic heart failure: a systematic review. PLoS Med 2006; 3: e333.
2. Martin JH, Krum H. Statins and clinical outcomes in heart failure. Clin Sci (Lond) 2007; 113: 119-27.
3. Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and non ischemic cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 415-26.
4. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al, for the CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. N Engl J Med 2007; 357: 2248-61.
5. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al, for the GISSI-HF Investigators. Effects of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double blind, placebo-controlled trial. Lancet 2008; 372: 1231-9.
6. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2231-7.
7. Pepe S, Marasco SF, Haas SJ, Sheeran FL, Krum H, Rosenfeldt FL. Coenzyme Q10 in cardiovascular disease. Mitochondrion 2007; 7 (Suppl): S154-S167.
8. Moosmann B, Behl C. Selenoprotein synthesis and side-effects of statins. Lancet 2004; 363: 892-4.
9. Rauchhaus M, Coats AJ, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. Lancet 2000; 356: 930-3.
10. Horwich TB, Hamilton MA, Maclellan WR, Fonarow GC. Low serum total cholesterol is associated with marked increase in mortality in advanced heart failure. J Card Fail 2002; 8: 216-24.
11. Rauchhaus M, Clark A, Doehner W, et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 1933-40.
12. Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 2008; 52: 1435-41.
13. Mortensen SA. Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and endpoints of "Q-symbio" - a multinational trial. Biofactors 2003; 18: 79-89.
14. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H. Systematic review of effect of coenzyme Q10 in physical exercise, hypertension and heart failure. Biofactors 2003; 18: 91-100.
15. Sander S, Coleman CI, Patel AA, Kluger J, White CM. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure. J Card Fail 2006; 12: 464-72.
16. Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q 10 illuminated by meta-analyses of clinical trials. Mol Aspects Med 1997; 18 (Suppl): S159-S168.