Position statements

Attilio Maseri¹, Eloisa Arbustini², Filippo Crea³, Aldo Pietro Maggioni⁴, Filippo Ottani⁵, Paolo Verdecchia⁶, Maria Grazia Modena⁷

¹Dipartimento di Malattie Cardiovascolari, Università Vita e Salute San Raffaele, Milano, ²Laboratorio di Diagnostica Molecolare, Area Trapiantologica di Ricerca, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, ³Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, ⁴Centro Studi ANMCO, Firenze, ⁵Unità di Ricerca Cardiovascolare, Fondazione Cardiologica "Sacco", Forlì, ⁶Struttura Complessa di Cardiologia, Unità di Ricerca Clinica-Cardiologia Preventiva, Ospedale R. Silvestrini, Perugia, ⁷Istituto di Cardiologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena

(G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 2-12): 35S-41S)

© 2006 CEPI Srl

Per la corrispondenza:
Prof. Attilio Maseri
Università Vita-Salute
San Raffaele
Via Olgettina, 58
20132 Milano

Premessa

Le varie presentazioni suggeriscono che l'attenzione del mondo cardiologico deve considerare il breve e il lungo termine: nel breve termine l'attenzione deve essere concentrata sull'implementazione ottimale delle linee guida; nel lungo termine deve cercare di trovare risposte valide agli interrogativi ancora irrisolti che le sindromi coronariche acute presentano. Le diverse presentazioni hanno consentito di esaminare lo stato attuale delle conoscenze in merito ai meccanismi delle sindromi coronariche acute e al possibile ruolo delle statine nella loro prevenzione, facendo il punto della situazione. Il panel di esperti ha elaborato una serie di *position statements* che esprimono le opinioni condivise dei partecipanti riguardo ai singoli argomenti trattati.

Implementazione ottimale delle linee guida

1. Gli studi osservazionali e i trial clinici randomizzati suggeriscono l'opportunità di somministrare precocemente una statina nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Il beneficio assoluto del trattamento è più elevato nei soggetti con alte concentrazioni di colesterolo legato a lipoproteine a bassa densità (LDL) ed è meno elevato in quelli con livelli più bassi. Tuttavia, fino a oggi nessuno studio prospettico randomizzato ha valutato gli effetti della terapia con statine somministrata entro un massimo di 24-48 h dall'insorgenza dei sintomi.
2. La stratificazione del rischio è importante per il corretto inquadramento prognosti-

co e terapeutico dei pazienti con sindrome coronarica acuta, e dovrebbe essere applicata più estesamente sia nell'immediatezza del ricovero ospedaliero sia durante i mesi successivi alla dimissione. Ai fini della somministrazione precoce delle statine, tutti i pazienti che hanno avuto un evento acuto devono essere considerati ad alto rischio e dunque meritevoli del trattamento.

3. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta recente, il trattamento con statine soddisfa i parametri di costo-efficacia adottati convenzionalmente a livello internazionale. In alcune categorie di pazienti, la somministrazione delle statine risulta *cost-saving*, cioè determina un risparmio economico netto rispetto all'assenza di trattamento.

4. Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento delle donne con sindrome coronarica acuta non differisce in maniera sostanziale da quello dei pazienti di sesso maschile. Tuttavia, nella donna sarebbe opportuno esaminare più approfonditamente, anche in chiave terapeutica, le eventuali correlazioni esistenti tra la cardiopatia ischemica e una serie di patologie concomitanti caratteristiche dell'età postmenopausale.

Indirizzi futuri della ricerca

- A. Contrariamente a ciò che spesso si ritiene, non esistono caratteristiche morfologiche delle placche aterosclerotiche che si possano associare con certezza allo sviluppo di un evento coronarico fatale. Inoltre, l'entità e la gravità dell'aterosclerosi non sono linearmente correlate con l'insorgenza di un evento acuto.

- B. I meccanismi che a livello coronarico de-

terminano la transizione improvvisa da uno stato di stabilità a uno stato di instabilità non sono ancora conosciuti. Tuttavia, evidenze sempre più numerose suggeriscono che in circa la metà dei pazienti questo fenomeno possa essere legato a un'inflammatione diffusa, sostenuta verosimilmente dall'attivazione dei linfociti T.

C. La medicina molecolare dispone di strumenti molto potenti, rapidi ed efficaci per la caratterizzazione del corredo genetico e dei profili di espressione dei pazienti con cardiopatia ischemica. Tuttavia, il suo impiego deve essere inserito nel contesto più ampio della ricerca biologica e clinica e deve tenere nella giusta considerazione la multifattorialità della malattia coronarica.

La ricerca deve essere focalizzata sui meccanismi che improvvisamente e imprevedibilmente trasformano l'aterosclerosi coronarica da stabile a instabile e poi, di solito, a stabile di nuovo, spesso per vari anni. Questi meccanismi sono solo modestamente correlati alla severità dell'aterosclerosi coronarica, e quindi attribuibili a fattori transitori "funzionali", probabilmente di vario tipo, che causano una tendenza alla trombosi e/o allo spasmo delle arterie coronarie.

In un prossimo futuro, per meglio utilizzare i trattamenti che abbiamo a disposizione dobbiamo scoprire quali sono i pazienti che beneficiano di ciascuna forma di trattamento, in modo da evitare la somministrazione indiscriminata di un elevato numero di farmaci a tutti gli individui che hanno manifestazioni cliniche simili. Inoltre, è indispensabile chiarire i motivi per cui alcuni pazienti sviluppano ugualmente un evento cardiovascolare nonostante siano sottoposti a trattamenti efficaci, mentre una notevole percentuale di pazienti a rischio non andrebbe incontro ad alcun evento anche senza assumere terapie preventive. La comprensione di questi aspetti consentirebbe di prescrivere ogni singolo farmaco esclusivamente a coloro che possono trarne beneficio, di sviluppare nuove strategie terapeutiche per i pazienti che non rispondono ai trattamenti disponibili, di poter assicurare i pazienti che hanno fattori protettivi e, quindi, non necessitano di terapie preventive.

Infatti nell'affrontare le grandi sindromi cliniche come la cardiopatia ischemica, i cardiologi dovranno adottare un atteggiamento sempre meno generalizzante e sempre più discriminante, focalizzando la loro attenzione non sulle caratteristiche che accomunano i diversi pazienti, bensì su quelle che consentono di distinguerli. Solo selezionando accuratamente sottogruppi di pazienti, raccogliendo sistematicamente il maggiore quantitativo possibile di dati clinici, anamnestici, biochimici e strumentali e analizzando endpoint specifici piuttosto che globali, sarà possibile applicare la ricerca biologica genomica e genetica a pazienti il più fenotipicamente omogenei.

1.

Contrariamente a ciò che spesso si ritiene, non esistono caratteristiche morfologiche delle placche aterosclerotiche che si possano associare con certezza

allo sviluppo di un evento coronarico fatale. Inoltre, l'entità e la gravità dell'aterosclerosi non sono linearmente correlate con l'insorgenza di un evento acuto.

Abitualmente si pensa che le caratteristiche istologiche che determinano l'instabilità della placca aterosclerotica coincidano invariabilmente con la presenza di un nucleo lipidico ben evidente, con l'esistenza di un infiltrato infiammatorio significativo e con l'assenza o l'esiguità del cappuccio fibroso superficiale. Allo stesso tempo, si ritiene che le caratteristiche opposte siano associate necessariamente alla stabilità della placca e, quindi, non possano dare luogo a complicanze fatali. Tuttavia, le casistiche autoptiche dimostrano che questi paradigmi teorici sono tutt'altro che infallibili. Molto frequentemente il trombo coronarico fatale si sviluppa a livello di una placca che non presenta alcun segno di potenziale instabilità e che spesso non determina neppure una compromissione emodinamica significativa. Viceversa, placche aterosclerotiche che hanno tutta l'apparenza delle lesioni più instabili, tradizionalmente ritenute responsabili delle complicanze acute che determinano la morte del paziente, risultano completamente esenti da fenomeni trombotici e vengono rinvenute soltanto come reperto incidentale.

Inoltre, in soggetti anziani deceduti per cause non cardiovascolari si riscontra spesso la presenza di un'aterosclerosi coronarica avanzata e nel 10% di queste persone si osservano addirittura trombi intracoronarici, sebbene in precedenza non si fosse mai manifestato alcun segno di coronaropatia clinicamente evidente. Ciò dimostra che l'aterosclerosi è un processo legato fondamentalmente all'età, e che la sua gravità non presenta una correlazione diretta e imprescindibile con lo sviluppo di un evento coronarico acuto. I recenti progressi compiuti nel campo delle tecniche diagnostiche strumentali, come la tomografia computerizzata spirale o l'ecografia intravascolare, nei prossimi anni porteranno verosimilmente a un progressivo aumento delle diagnosi di aterosclerosi coronarica avanzata asintomatica, sollevando il problema di stabilire se in questi pazienti sia opportuno o meno procedere a trattamenti invasivi come le procedure di rivascularizzazione.

2.

I meccanismi che a livello coronarico determinano la transizione improvvisa da uno stato di stabilità a uno stato di instabilità non sono ancora conosciuti. Tuttavia, evidenze sempre più numerose suggeriscono che in circa la metà dei pazienti questo fenomeno possa essere legato a un'inflammatione diffusa, sostenuta verosimilmente dall'attivazione dei linfociti T.

La via finale comune degli eventi patogenetici che portano all'occlusione coronarica è rappresentata dalla

trombosi endoluminale, le cui cause possono essere differenti. Lo spasmo coronarico, che è stato il primo meccanismo di instabilità documentato in letteratura, sembra essere responsabile di circa il 5% delle ostruzioni e provoca la formazione del trombo a causa della stasi ematica che si verifica in seguito alla contrazione della muscolatura liscia arteriosa. Tuttavia, le ragioni dell'iperreattività parietale coronarica e la natura degli stimoli responsabili dello spasmo coronarico non sono stati ancora chiariti.

Diversi studi hanno dimostrato che nel 50-60% dei pazienti con sindrome coronarica acuta sono presenti i segni di un'inflammatione sistemica (aumento delle concentrazioni di proteina C reattiva), che invece mancano abitualmente nei soggetti con coronaropatia stabile. Evidenze recenti indicano che questo stato flogistico diffuso potrebbe essere sostenuto dall'attivazione dei linfociti T helper di tipo 1, i quali stimolerebbero mediante la produzione di citochine gli elementi cellulari della parete arteriosa – cellule endoteliali, macrofagi, neutrofili, cellule muscolari lisce – che a loro volta secernerebbero numerosi mediatori proinfiammatori. Il meccanismo responsabile dell'attivazione linfocitaria sembra essere uno stimolo antigenico persistente, che in alcuni casi è di natura infettiva e può derivare dalla presenza di patogeni all'interno della placca (come nel caso della *Chlamydia*) o da un fenomeno di mimetismo antigenico (come nel caso dell'*Helicobacter pylori*). L'ipotesi dell'attivazione linfocitaria è compatibile sia con l'insorgenza improvvisa delle sindromi coronariche acute (poiché l'attivazione e l'espansione clonale dei linfociti possono avvenire molto rapidamente) sia con l'eventuale presenza di un prolungato periodo di instabilità dopo l'evento acuto (poiché i meccanismi che modulano la risposta immunitaria possono richiedere diverse settimane o mesi per entrare in funzione).

Tuttavia, nel 30-40% dei pazienti instabili non vi sono evidenze di spasmo coronarico né di infiammazione diffusa. In questi soggetti, nonostante siano state avanzate diverse ipotesi, i meccanismi patogenetici che determinano l'insorgenza degli eventi acuti non sono noti. Inoltre, vi sono pazienti in cui i segni dell'infiammazione sistemica persistono per 6-12 mesi, senza tuttavia provocare la comparsa di episodi di instabilità coronarica. È evidente, dunque, che in questo campo siamo ancora lontani dall'aver trovato risposte esaurienti.

3.

Gli studi osservazionali e i trial clinici randomizzati suggeriscono l'opportunità di somministrare precocemente una statina nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Il beneficio assoluto del trattamento è più elevato nei soggetti con alte concentrazioni di colesterolo LDL ed è meno elevato in quelli con livelli più bassi. Tuttavia, fino a oggi nessuno studio prospettico

randomizzato ha valutato gli effetti della terapia con statine somministrate entro un massimo di 24-48 h dall'insorgenza dei sintomi.

I due studi osservazionali più ampi in cui è stato esaminato il trattamento con statine nelle fasi acute dell'infarto miocardico o dell'angina instabile hanno fornito risultati eterogenei: l'analisi *post-hoc* dei trial SYMPHONY non ha evidenziato alcun vantaggio derivante dall'impiego delle statine rispetto all'assenza di trattamento, mentre il registro statunitense NRMI-4 ha dimostrato una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari nei pazienti che hanno assunto una statina entro le prime 24 h successive all'esordio della sintomatologia acuta, indipendentemente dal fatto che tali pazienti avessero o non avessero in corso una precedente terapia con statine. In entrambi gli studi, la somministrazione precoce delle statine è risultata associata a un profilo di sicurezza favorevole e non ha dato luogo a problemi di tollerabilità significativi.

I principali trial clinici randomizzati condotti in questo contesto hanno dimostrato entrambi l'efficacia di atorvastatina per la riduzione degli eventi cardiovascolari nei pazienti con sindrome coronarica acuta. Nel trial MIRACL, atorvastatina 80 mg/die ha ridotto significativamente rispetto al placebo l'incidenza a 16 settimane dell'endpoint composito primario comprendente la morte, l'infarto miocardico non fatale, l'arresto cardiaco con rianimazione e l'ischemia miocardica ricorrente con necessità di ricovero ospedaliero. Nel trial PROVE-IT, progettato come studio di non inferiorità per verificare l'ipotesi che pravastatina 40 mg/die fosse equivalente ad atorvastatina 80 mg/die, il trattamento con atorvastatina ad alte dosi ha ridotto significativamente del 16% l'incidenza a 2 anni dell'endpoint composito primario comprendente la morte per tutte le cause, l'infarto miocardico, l'angina instabile con necessità di ricovero ospedaliero, le procedure di rivascolarizzazione e l'ictus cerebrale. L'effetto favorevole della terapia con atorvastatina si è manifestato precocemente e ha continuato ad aumentare per l'intera durata del trattamento.

Sia negli studi osservazionali sia nei trial randomizzati, la riduzione assoluta degli eventi cardiovascolari determinata dalle statine è stata più marcata nei pazienti con concentrazioni elevate di colesterolo LDL, rispetto ai pazienti con livelli di colesterolo inferiori. Tuttavia, quando l'effetto del trattamento è stato rapportato alla riduzione del colesterolo LDL, i risultati sono apparsi omogenei.

Questi studi presentano alcune differenze riguardo alla definizione di "precocità" della terapia con statine rispetto all'esordio della sintomatologia ischemica acuta, poiché i farmaci sono stati somministrati entro 4 giorni (mediana 2 giorni) nell'analisi *post-hoc* dei trial SYMPHONY, entro 24 h nel registro NRMI-4, entro 24-96 h (mediana 63 h) nel trial MIRACL ed entro 10 giorni (mediana 7 giorni) nel trial PROVE-IT. A tutt'oggi, quindi, non disponiamo di informazioni deri-

vanti da trial clinici randomizzati in cui la terapia sia stata iniziata entro le prime 24 h dalla comparsa dei sintomi. Tuttavia, sulla base dei comprovati effetti favorevoli delle statine in diversi contesti e in varie condizioni, nella pratica clinica sta invalendo l'uso di somministrare comunque una statina fin dalle fasi più precoci delle sindromi coronariche acute.

4.

La stratificazione del rischio è importante per il corretto inquadramento prognostico e terapeutico dei pazienti con sindrome coronarica acuta, e dovrebbe essere applicata più estesamente sia nell'immediatezza del ricovero ospedaliero sia durante i mesi successivi alla dimissione. Ai fini della somministrazione precoce delle statine, tutti i pazienti che hanno avuto un evento acuto devono essere considerati ad alto rischio e dunque meritevoli del trattamento.

Gli scopi di una corretta stratificazione del rischio sono il triage efficace del paziente, l'identificazione dei soggetti che necessitano di un trattamento presso un centro di terzo livello e/o di una procedura di rivascolarizzazione precoce, l'allocazione appropriata delle risorse umane ed economiche e l'adeguata informazione del paziente e dei suoi familiari. Idealmente, il processo di stratificazione dovrebbe essere dinamico e andrebbe ripetuto regolarmente durante l'evoluzione della sindrome coronarica acuta, in modo da consentire un'ideale caratterizzazione del paziente in tutte le fasi del suo decorso clinico. Pertanto, sarebbe opportuno rivalutare ogni singolo caso non solo al suo arrivo nel dipartimento di emergenza, nel corso del successivo ricovero ospedaliero e in occasione della dimissione, ma anche a 3-6 mesi di distanza dall'evento indice.

Gli approcci metodologici alla stratificazione del rischio possono essere differenti. Nell'approccio univariato, come quello adottato per le linee guida europee, ogni singolo fattore concorre a determinare il rischio indipendentemente dalla presenza di tutti gli altri; questa strategia privilegia la sensibilità del metodo, ma aumenta le probabilità che vengano classificati come pazienti ad alto rischio anche i soggetti che in realtà non lo sono, causando dunque un potenziale aumento dei costi sanitari, dell'utilizzo di risorse e delle complicanze legate alle procedure invasive. Tra i singoli fattori che negli ultimi 10 anni hanno migliorato notevolmente la nostra capacità diagnostica e prognostica vi sono le troponine cardiache, i cui cut-off convenzionali, tuttavia, appaiono troppo elevati per poter offrire garanzie adeguate in termini prognostici: verosimilmente, per avere una ragionevole certezza che non ci si trovi in presenza di una trombosi coronarica, e dunque di un elevato rischio di progressione verso un infarto miocardico esteso o la morte, è necessario che i livelli troponinici siano pressoché indosabili. Il secondo approccio alla stratificazione del rischio è quello multivariato, che

consente di integrare simultaneamente in un unico punteggio una serie di dati clinici e biochimici, offrendo così una visione più organica del rischio complessivo del paziente. L'adozione di questa strategia ha dato origine a sistemi di stratificazione come il TIMI risk score e il punteggio GRACE, che in diversi studi si sono dimostrati ben correlati con gli esiti del trattamento, quando quest'ultimo è stato somministrato in funzione del livello di rischio. Recentemente, risultati promettenti sono stati ottenuti inserendo tra le variabili di rischio le concentrazioni di proteina C reattiva, quale indicatore della presenza di un'inflammation diffusa. Il loro valore prognostico in termini di evoluzione verso una complicanza ischemica grave (morte o infarto esteso) sembra essere particolarmente elevato in assenza di un aumento concomitante dei livelli troponinici, poiché in tal caso la flogosi sarebbe un fenomeno indipendente dall'eventuale necrosi miocardica. Al contrario, la presenza di bassissime concentrazioni di proteina C reattiva sembra essere associata a un rischio molto ridotto. Dal punto di vista terapeutico, queste osservazioni rafforzano la significatività degli studi in cui il trattamento con statine, in virtù degli effetti pleiotropici di questi farmaci, ha determinato una riduzione significativa dei livelli di proteina C reattiva in pazienti con eventi cardiovascolari acuti.

In ogni caso, il paziente con sindrome coronarica acuta è, per definizione, un paziente ad alto rischio di recidive cardiovascolari. Pertanto, anche in considerazione del fatto che le statine esercitano effetti favorevoli la cui entità assoluta è tanto maggiore quanto più è elevato il rischio, la terapia con statine è indicata in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta recente.

5.

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta recente, il trattamento con statine soddisfa i parametri di costo-efficacia adottati convenzionalmente a livello internazionale. In alcune categorie di pazienti, la somministrazione delle statine risulta cost-saving, cioè determina un risparmio economico netto rispetto all'assenza di trattamento.

Le analisi di costo-efficacia sono tecniche di valutazione economica che consentono di confrontare i costi e i benefici di un determinato intervento sanitario e di stabilire se esso sia accettabile. L'accettabilità o meno di un trattamento, che si valuta in relazione ai trattamenti standard disponibili per la medesima patologia, viene analizzata attraverso il rapporto di costo-efficacia (CER), in cui al numeratore sono riportati i costi complessivi dell'intervento e al denominatore sono riportati gli anni vita guadagnati in virtù degli effetti dell'intervento stesso (*life-years saved*, LYS o *quality-adjusted life-years*, QALY). Le considerazioni derivanti da queste stime possono essere formalizzate nel piano di costo-efficacia, un diagramma cartesiano i cui assi rap-

presentano l'uno il costo del trattamento e l'altro la sua efficacia, espressi sempre in rapporto a un trattamento standard di riferimento. Il piano di costo-efficacia prevede sostanzialmente cinque situazioni: 1) perfetta equivalenza tra il nuovo trattamento e il trattamento standard, sia in termini di costi sia in termini di efficacia; 2) nuovo trattamento più costoso e più efficace rispetto allo standard (è la situazione più frequente, e in questo caso si parla di trattamento "potenzialmente vantaggioso"); 3) nuovo trattamento meno costoso e più efficace rispetto allo standard (trattamento "dominante"); 4) nuovo trattamento meno costo e meno efficace rispetto allo standard (trattamento "questionabile"); 5) nuovo trattamento più costoso e meno efficace rispetto allo standard (trattamento "inaccettabile"). In presenza di un trattamento "potenzialmente vantaggioso", la sua accettabilità complessiva dipende da quanto la società è disposta a spendere in più per migliorare lo stato di salute dei propri cittadini (*willingness to pay*, WTP). Per quantificare in termini monetari l'effettiva convenienza dei nuovi trattamenti, sono stati stabiliti convenzionalmente dei cut-off orientativi basati sul CER. In base a questi cut-off, un trattamento viene considerato *cost-saving* se ha un CER < \$0/QALY, "altamente conveniente" o "conveniente" se ha un CER ≤ \$40 000/QALY, "parzialmente conveniente" se ha un CER di \$40 001-60 000/QALY e "costoso" o "non perseguibile" se ha un CER ≥ \$60 001/QALY. La WTP delle società industrializzate corrisponde abitualmente a un CER di circa \$40 000/QALY.

La convenienza economica della terapia con statine dipende in larga misura dal contesto in cui questi farmaci vengono somministrati. Nell'ambito della prevenzione secondaria, le statine risultano comunque costo-efficaci, poiché sono associate a un CER costantemente inferiore a \$30 000/QALY, che dunque soddisfa la WTP di \$40 000/QALY. Inoltre, la loro convenienza è tanto più elevata quanto più sono alte le concentrazioni basali di colesterolo e quanto più giovani sono i pazienti ai quali vengono somministrate. Nel primo caso, ciò si spiega con il fatto che gli effetti favorevoli assoluti delle statine sono più consistenti nei soggetti con elevati livelli di colesterolo, nei quali il trattamento determina dunque una maggiore riduzione degli eventi cardiovascolari e dei costi ad essi associati. Nel secondo caso, la spiegazione risiede nel fatto che, nei pazienti giovani, la prevenzione degli eventi cardiovascolari ha un impatto considerevole sulla preservazione della capacità lavorativa, e dunque è associata a un notevole risparmio economico. In effetti, nelle fasce di età meno avanzate la prevenzione secondaria con statine si dimostra addirittura *cost-saving*, cioè determina un risparmio economico netto (CER < \$0/QALY).

Nell'ambito della prevenzione primaria, il CER della terapia con statine è estremamente variabile e, in assenza di un rischio consistente, assume spesso proporzioni proibitive. Tuttavia, alcuni dati suggeriscono che il livello di rischio oltre il quale la prevenzione prima-

ria con statine diventa costo-efficace sia inferiore al cut-off terapeutico indicato nelle linee guida internazionali (rischio del 20% a 10 anni), particolarmente nei pazienti più giovani. Secondo uno studio in cui è stata ipotizzata una WTP di \$40 000/QALY, tale livello di rischio sarebbe infatti del 10-13% nei soggetti di 50 anni e del 6-8% in quelli di 40 anni. In ogni caso, la presenza di determinati fattori di rischio rende costo-efficace la prevenzione primaria con statine indipendentemente dall'età del paziente e dalle concentrazioni di colesterolo LDL. Nei soggetti diabetici, per esempio, il trattamento con statine è risultato associato a un CER < \$15 000 negli uomini e < \$35 000 nelle donne.

Considerando che nella maggior parte degli studi farmacoeconomici non è stato preso in considerazione l'effetto favorevole delle statine sull'incidenza dell'ictus cerebrale, e che il beneficio clinico di questi farmaci tende ad aumentare con la durata della terapia, è probabile che la convenienza economica delle statine sia ancora più elevata rispetto a quanto emerge dai dati attualmente disponibili.

6.

Allo stato attuale delle conoscenze, il trattamento delle donne con sindrome coronarica acuta non differisce in maniera sostanziale da quello dei pazienti di sesso maschile. Tuttavia, nella donna sarebbe opportuno esaminare più approfonditamente, anche in chiave terapeutica, le eventuali correlazioni esistenti tra la cardiopatia ischemica e una serie di patologie concomitanti caratteristiche dell'età postmenopausale.

Le linee guida per la prevenzione delle recidive cardiovascolari non distinguono generalmente il trattamento dei pazienti di sesso maschile da quello dei pazienti di sesso femminile. Tuttavia, l'esperienza clinica insegna che nella donna è frequente il riscontro di diverse patologie concomitanti il cui esordio coincide approssimativamente con il periodo in cui aumenta l'incidenza dell'infarto miocardico e la cui caratteristica comune è quella di essere tutte fortemente contrassegnate da una componente infiammatoria. Tali patologie comprendono l'osteoporosi, la tiroidite, alcune malattie autoimmuni, l'insulino-resistenza, i disturbi neurodegenerativi e le neoplasie maligne. Considerando il ruolo documentato o potenziale svolto dalle statine in alcune di queste condizioni, è lecito chiedersi se nell'ambito delle comorbilità postmenopausali questi farmaci possano svolgere un'azione più ampia e più profonda rispetto a quella attualmente conosciuta. Inoltre, in termini più generali, vale forse la pena di valutare se trattando il complesso delle patologie concomitanti caratteristiche della donna in fase climaterica sia ipotizzabile ottenere un effetto favorevole consistente anche sulle recidive degli eventi cardiovascolari.

Alcuni studi hanno rivelato che nel sesso femminile esiste una correlazione tra la riduzione della densità mi-

nerale ossea e l'incidenza della cardiopatia ischemica e dell'ictus cerebrale. Altre evidenze dimostrano che la velocità dell'onda sistolica, espressione della rigidità delle arterie di grosso calibro, aumenta soprattutto nelle donne in postmenopausa affette da osteopenia grave, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio. Inoltre, osteoporosi e aterosclerosi condividono numerosi fattori predisponenti ed è noto da tempo che l'osteopenia e le calcificazioni arteriose sono reciprocamente correlate. In anni più recenti, la biologia molecolare ha svelato che il processo di calcificazione delle placche aterosclerotiche è un fenomeno attivo che presenta notevoli analogie con il processo di formazione dell'osso. Gli estrogeni inibiscono l'attività degli osteoclasti e, a livello vascolare, riducono la proliferazione delle cellule muscolari lisce che possono differenziarsi in elementi osteoblasto-simili e produrre proteine della matrice ateromatosa. Tutti questi reperti depongono a favore dell'esistenza di possibili correlazioni tra osteopenia, osteoporosi e aterosclerosi e fanno ipotizzare una connessione tra estrogeni, ambiente osseo e cellule muscolari lisce. Tale connessione potrebbe fornire una base razionale per l'impiego delle statine in questo contesto.

L'ipotiroidismo subclinico è correlato alle tiroiditi autoimmuni, patologie tipiche della donna la cui frequenza è verosimilmente molto sottostimata. I soggetti ipotiroidici presentano diverse caratteristiche che indicano la possibilità di un'associazione con la cardiopatia ischemica: aumento dei livelli di osteoprotegerina (proteina correlata agli eventi cardiovascolari), dislipidemia, disfunzione ventricolare diastolica, aumento dello spessore medio-intimale carotideo, disfunzione endoteliale, aumento delle concentrazioni di proteina C reattiva, insulino-resistenza e alterazioni dell'assetto coagulativo. Nelle donne ipotiroidiche si osservano frequentemente ansia, depressione, apatia, abulia e modificazioni del tono dell'umore, condizioni associate all'impiego – e talora all'abuso – di farmaci antidepressivi e ansiolitici, che talvolta esercitano effetti sfavorevoli sul sistema cardiocircolatorio. L'insieme di tutte queste alterazioni rende le donne ipotiroidiche particolarmente vulnerabili al rischio cardiovascolare, svelando un potenziale contesto terapeutico e preventivo ben più complesso rispetto alla sola somministrazione di ormoni tiroidei.

7.

La medicina molecolare dispone di strumenti molto potenti, rapidi ed efficaci per la caratterizzazione del corredo genetico e dei profili di espressione dei pazienti con cardiopatia ischemica. Tuttavia, il suo impiego deve essere inserito nel contesto più ampio della ricerca biologica e clinica e deve tenere nella giusta considerazione la multifattorialità della malattia coronarica.

Nell'ambito della cardiopatia ischemica, il contesto primario in cui dovrebbe muoversi il cardiologo è quello della genetica clinica delle malattie multifattoriali.

La familiarità è certamente uno dei principali fattori di rischio per le sindromi coronariche acute, ma è necessario tenere ben distinti i fattori ereditari propriamente detti da tutto l'insieme dei fattori familiari di tipo "ambientale", legati al fatto che per lunghi anni la persona ha condiviso con i propri genitori lo stesso ambiente e le medesime abitudini di vita. All'interno di ogni famiglia esiste una notevole quantità di fattori di rischio ai quali i singoli membri sono esposti sia collettivamente sia individualmente, ed è questa combinazione di condizioni diverse, unita al patrimonio genetico che ciascuno porta dentro di sé, a configurare la "familiarità" per le malattie cardiovascolari.

La medicina molecolare consente di studiare diverse tipologie di popolazioni: grandi alberi genealogici familiari, gruppi di pazienti affetti vs pazienti non affetti (generalmente mediante l'analisi di un singolo allele di rischio), isolati geografici, ecc. Le sue branche metodologiche comprendono la genomica (studio del DNA), la trascrittomica (studio dell'mRNA e dei profili di espressione genica), la proteomica (studio delle proteine) e la metabolomica (studio delle modalità di interazione delle proteine con le vie metaboliche alle quali partecipano). Il metodo più semplice per esaminare i geni consiste nello studio dei polimorfismi di singolo nucleotide, cioè delle varianti alleliche che si possono osservare a livello di un determinato locus. Le tecnologie attualmente disponibili – come le procedure automatizzate, la reazione polimerasica a catena e la cromatografia liquida ad alte prestazioni in condizioni denaturanti – permettono di effettuare una scansione completa e rapidissima dell'intero corredo genetico, sia a livello di DNA sia a livello di RNA. Nell'analisi trascrizionale, per esempio, l'estrazione dell'RNA permette di identificare tutti i geni che vengono espressi in un determinato momento, fornendo inoltre una misurazione quantitativa estremamente precisa dell'mRNA corrispondente a ciascun singolo gene: ciò consente di tracciare una vera e propria "impronta digitale" dell'espressione genica, basata sulla caratterizzazione di ogni gene che si trova in fase di trascrizione nel momento considerato.

Le informazioni che può fornire la medicina molecolare hanno il duplice vantaggio di essere estremamente dettagliate e potenzialmente molto estese. Pertanto, la genomica e la trascrittomica rappresentano uno strumento ideale per raccogliere grandi quantità di dati e cominciare a strutturare una base di lavoro per la generazione di ipotesi patogenetiche, particolarmente nei campi in cui tali ipotesi sono di difficile formulazione a causa della numerosità delle variabili coinvolte. Un esempio in questo senso è costituito dallo studio dei fattori che determinano la suscettibilità dei pazienti alle recidive cardiovascolari nonostante la somministrazione di trattamenti preventivi efficaci, oppure dalla caratterizzazione dei fattori protettivi che impediscono l'insorgenza di tali recidive nei soggetti che non assumono alcun trattamento. Da questo punto di vista, l'u-

utilizzo delle tecniche di *genome-wide screening* e delle strategie metodologiche *high-throughput*, applicate a pazienti altamente selezionati individuati tra coloro che si trovano agli estremi dello spettro di distribuzione delle caratteristiche biologiche e cliniche, potrebbe contribuire a tracciare nuove linee di ricerca da sviluppare nel corso dei prossimi anni.

Un'applicazione della medicina molecolare che può avere una ricaduta immediata e concreta sulla gestione

clinica dei pazienti è rappresentata dalla farmacogenetica, cioè dallo studio dei geni che influenzano la risposta ai farmaci. Le informazioni derivanti da queste ricerche potrebbero permetterci di sviluppare strategie terapeutiche maggiormente personalizzate, che aumenterebbero l'efficacia del trattamento, ridurrebbero l'incidenza degli effetti collaterali, eviterebbero la somministrazione di terapie inutili e ottimizzerebbero l'allocazione delle risorse umane ed economiche.