

Rassegna bibliografica ragionata

IMPATTO DELLA PRESSIONE “HIGH-NORMAL” SUL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-7.

RAZIONALE. In letteratura vi è scarsità di dati riguardo al rischio di sviluppare patologie cardiovascolari nei soggetti con valori di pressione definiti elevati-normali (“high-normal”: pressione sistolica di 130-139 mmHg o diastolica di 85-89 mmHg o entrambe).

METODO. È stata studiata l'associazione tra gruppi di pazienti suddivisi in base ai valori di pressione arteriosa in basale e l'incidenza di patologie cardiovascolari nel corso del follow-up in 6859 partecipanti al Framingham Heart Study, inizialmente non ipertesi e non cardiopatici all'atto dell'arruolamento.

RISULTATI. È stato rilevato un progressivo incremento di incidenza di eventi cardiovascolari nei soggetti con valori iniziali di pressione più elevati. A 10 anni l'incidenza cumulativa di patologie cardiovascolari in soggetti da 35 a 64 anni con pressione “high-normal” in basale era del 4% (intervallo di confidenza-IC 95% 2-5%) per le donne e 8% (IC 95% 6-10%) per gli uomini; nei soggetti più anziani (età da 65 a 90 anni), l'incidenza era del 18% (IC 95% 12-23%) per le donne e del 25% (IC 95% 17-34%) per gli uomini. Rispetto alla pressione normale, la pressione “high-normal” era associata ad un rischio (corretto per fattori di rischio) per patologie cardiovascolari di 2.5 (IC 95% 1.6-4.1) nelle donne e 1.6 (IC 95% 1.1-2.2) negli uomini.

CONCLUSIONI. I livelli di pressione “high-normal” sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare patologie cardiovascolari. Questo dato sottolinea la necessità di verificare se la riduzione della pressione “high-normal” possa ridurre il rischio di patologie cardiovascolari.

Commento

Il lavoro di Vasan et al. pubblicato nel numero di novembre 2001 del *New England Journal of Medicine* è uno studio retrospettivo condotto su di un sottogruppo di pazienti appartenenti al noto Framingham Heart Study, classificati in base al valore iniziale di pressione arteriosa all'atto dell'arruolamento. Il risultato dell'analisi è che valori iniziali di pressione sistolica

compresi tra 130 e 139 mmHg e di diastolica tra 85 e 89 mmHg sono associati ad un'incidenza più elevata di eventi cardiovascolari, rispetto a valori pressori definiti ottimali: pressione sistolica < 120 mmHg e diastolica < 80 mmHg.

Il lavoro presenta alcune importanti limitazioni: 1) i dati pressori sono derivati da singole misurazioni; 2) i soggetti con valori pressori più elevati avevano un profilo di rischio cardiovascolare comunque peggiore in quanto ad età, peso corporeo, colesterolemia; inoltre non vi sono dati su altre importanti variabili rappresentate per esempio dall'insulino-resistenza o dalla familiarità; 3) non vi sono dati sulla terapia eventualmente impostata nel corso del periodo di osservazione clinica; 4) da ultimo, e ciò rappresenta un limite ma anche un punto di forza dello studio, il reclutamento è avvenuto per un periodo di tempo estremamente prolungato.

È ben nota l'associazione tra ipertensione arteriosa ed aumentata incidenza di eventi cardiovascolari; per una serie di complicanze maggiori è evidente un nesso di causalità con gli elevati valori tensivi (stroke cerebrale emorragico, aneurisma e dissezione dell'aorta, insufficienza sisto-diastolica del ventricolo sinistro e congestione polmonare, ecc.). La propensione dei pazienti ipertesi a sviluppare precocemente patologia aterosclerotica è meno semplice da spiegare, essendo riconducibile ad una serie piuttosto complessa di meccanismi bioumorali ed ambientali. Di recente l'interesse dei ricercatori è stato attirato dal possibile ruolo eziopatogenetico giocato dall'endotelio rispetto all'aterosclerosi: ciò che lo studio di Vasan et al. sembra suggerire è il possibile ruolo della disfunzione endoteliale quale elemento chiave dello sviluppo di patologia cardiovascolare¹.

L'endotelio può essere considerato denominatore comune per l'azione lesiva da parte di diversi fattori di rischio, primo fra tutti l'ipertensione arteriosa; la disfunzione si manifesta tramite una ridotta attività da parte dell'ossido nitrico, sostanza prodotta dalle cellule endoteliali, con azione vasodilatatrice, antiaterogena e antiaggregante, in con-

trasto ad un incremento di attività da parte dell'endotelina-1, il più potente vasocostrittore del nostro organismo, con effetti proaterogeni. In tale situazione non potrebbe escludersi un ruolo causale da parte della disfunzione endoteliale stessa nel determinare l'evoluzione a ipertensione conclamata, con le ovvie conseguenze. Per quanto l'ipotesi sia suggestiva, al momento i dati a disposizione non ci consentono se non di supporre la presenza di disfunzione endoteliale nella popolazione con valori di pressione "high-normal"; tale ipotesi sarebbe in accordo con l'osservazione che anche in soggetti sani ma con familiarità positiva per dislipidemia o patologia aterosclerotica, è dimostrabile un certo grado di disfunzione endoteliale, in termini di compromissione della vasodilatazione arteriosa ossido nitrico-mediata².

Quali le possibili ripercussioni cliniche dei dati riportati da Vasan et al.? È consuetudine diffusa avviare una terapia antipertensiva quando i valori di pressione arteriosa sistolica superano i 140 mmHg e quelli di diastolica i 90 mmHg³. In realtà la relazione di incremento del rischio cardiovascolare ha inizio probabilmente per valori ancora più bassi, e sinora da tutti inquadrati nella fascia di comune accettabilità. Se proporre un trattamento farmacologico aggressivo precoce ci sembra perlomeno azzardato, si potrebbe considerare l'ipotesi di uno screening attento dei soggetti particolarmente predisposti a sviluppare patologie cardiovascolari, per coesistenza di fattori di rischio già noti (fumo, familiarità, ecc.), per proporre, accanto ad un atteggiamento di vigile osservazione, una correzione dello stile di vita possibilmente con supporto multidisciplinare.

Ermanno Eleuteri

*Divisione di Cardiologia
Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS
Veruno (NO)*

Bibliografia

1. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104: 191-6.
2. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
3. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2413-46.

CAPACITÀ DELLE TROPONINE I E T DI PREDIRE IL BENEFICIO DI UNA STRATEGIA INVASIVA PRECOCE IN PAZIENTI CON ANGINA INSTABILE E INFARTO MIOCARDICO NON ST. RISULTATI DI UNO STUDIO RANDOMIZZATO

Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS,

Braunwald E, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponins I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. Results from a randomized trial. *JAMA* 2001; 286: 2405-12.

RAZIONALE E OBIETTIVI. Le troponine cardiache I e T si sono dimostrate un utile strumento per stimare la prognosi dei pazienti con angina instabile e infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST. Lo studio TACTICS-TIMI 18 ha indicato che, limitatamente ai pazienti con livelli di troponine elevati al momento dell'ammissione in ospedale, una strategia invasiva precoce è più efficace rispetto ad una strategia conservativa nel ridurre l'incidenza a 6 mesi di un endpoint combinato di morte, infarto miocardico e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta. Il presente lavoro riporta i risultati di una sottoanalisi dei dati del TACTICS-TIMI 18, che gli autori dello studio hanno condotto con l'obiettivo di definire il significato clinico degli aumenti di piccola entità dei livelli plasmatici di troponina rispetto alla prognosi e di determinare la soglia ottimale di troponine T e I da adottare per selezionare i pazienti più adatti alla strategia invasiva precoce.

METODO. La sottoanalisi oggetto del presente lavoro è costruita sui dati relativi ai livelli di troponine all'ammissione, risultati disponibili per 1821 dei 2220 pazienti con angina instabile o infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST randomizzati nello studio TACTICS-TIMI 18. Di questi, 1780 pazienti hanno completato il follow-up a 6 mesi. Le determinazioni di troponina T e I sono state effettuate in un unico laboratorio centralizzato (TIMI Core Laboratory) con la stessa metodologia di laboratorio, sui campioni di sangue prelevati all'ingresso e conservati a -80°C.

INTERVENTO. Nello studio TACTICS-TIMI 18 i pazienti, trattati con aspirina, eparina e tirofiban, un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, venivano randomizzati o ad una strategia invasiva precoce, che prevedeva angiografia coronarica tra 4 e 48 ore dall'arruolamento e, ove fattibile, rivascolarizzazione in base all'anatomia coronarica (n = 1114), o ad una strategia conservativa, che prevedeva il solo trattamento medico e un test ergometrico prima della dimissione nei pazienti stabilizzati (n = 1106). I pazienti assegnati alla strategia conservativa venivano sottoposti ad angiografia coronarica e rivascolarizzazione solo in caso di ischemia ricorrente a riposo o sotto sforzo.

VALUTAZIONI. L'endpoint principale dello studio TACTICS-TIMI 18 era costituito dalla combinazione di morte, infarto, o riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta a 6 mesi. L'endpoint secondario era la combinazione di morte o infarto miocardico. Tra i sottogruppi considerati nell'analisi era presente la valutazione nei pazienti con troponina T superiore o inferiore a 0.01 ng/ml, corrispondente alla concentrazione minima identificabile secondo quanto indicato dal produttore del test. Nel presente lavoro l'analisi principale di efficacia si è basata sul confronto tra i risultati ottenuti con le due differenti strategie nei pazienti con troponina negativa o positiva utilizzando, oltre alla troponina T con i valori sopracitati, anche la troponina I con il valore discriminante di 0.1 ng/ml. Ulteriori analisi di efficacia sono state poi effettuate riaggregando i pazienti in strati con concentrazioni crescenti di troponine (< 0.1 ng/ml, da 0.1 a < 0.4 ng/ml, da 0.4 a < 1.5 ng/ml e > 1.5 ng/ml per la troponina I e ≤ 0.01 ng/ml, da > 0.01 a ≤ 0.05 ng/ml, da > 0.05 a 0.1 ng/ml e > 0.1 ng/ml per la troponina T). La scelta dei cut-point di 0.4 ng/ml per la troponina I e di 0.05 ng/ml per la troponina T corrispondono ad un coefficiente di variazione totale del 10%. Il valore di 1.5 ng/ml per la troponina I corrisponde al limite diagnostico per l'infarto miocardico riportato dal produttore.

RISULTATI. Lo studio sulla troponina conferma quanto già indicato dai risultati principali del TACTICS-TIMI 18. Nei pa-

zienti con un livello di troponina I ≥ 0.1 ng/ml ($n = 1087$) si è verificata una riduzione significativa dell'endpoint principale nel gruppo randomizzato alla strategia invasiva precoce rispetto al gruppo randomizzato alla strategia conservativa, che si è mantenuta a 6 mesi dall'evento (15.3 vs 25.0%; odds ratio-OR 0.54; intervallo di confidenza-IC 95% 0.40-0.73), mentre pazienti con un livello di troponina I < 0.1 ng/ml non hanno tratto benefici dall'approccio invasivo precoce (16.0 vs 12.4%; OR 1.4; IC 95% 0.89-2.05; test di interazione $p < 0.01$). Considerando il periodo relativo ai primi 30 giorni, la strategia invasiva precoce sembra produrre un beneficio significativo rispetto alla strategia conservativa anche nel gruppo di pazienti con aumenti modesti dei livelli (0.1-0.4 ng/ml) di troponina I (4.4 vs 16.5%; OR 0.24; IC 95% 0.08-0.69). Con la troponina T sono stati ottenuti risultati sovrapponibili. Il lavoro non riporta tuttavia i risultati a 6 mesi.

CONCLUSIONI. Gli autori dello studio concludono che in pazienti con sindromi coronariche acute documentate clinicamente e trattati con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, aumenti anche modesti delle troponine I e T sono in grado di identificare pazienti ad alto rischio che possono trarre beneficio da una strategia invasiva precoce a 30 giorni di follow-up.

Commento

Il lavoro qui riassunto è una sottoanalisi dello studio TACTICS-TIMI 18, i cui risultati principali sono comparsi sul *New England Journal of Medicine* nel giugno del 2001¹. Il TACTICS-TIMI 18 si è ben inserito nell'acceso dibattito sulla strategia migliore da attuare nei pazienti con angina instabile o infarto non ST. È stato infatti ed è tuttora oggetto di discussione e di valutazione da parte di numerosi studi clinici se adottare sistematicamente o meno un approccio invasivo (coronarografia al più presto, seguita – ove appropriata – da rivascularizzazione con eventuale applicazione di stent) o un approccio conservativo (terapia medica iniziale per tutti e successivamente coronarografia solo nei pazienti refrattari alla terapia). Dopo il TIMI IIIB² e il VANQWISH³, che non avevano dimostrato un outcome migliore nei pazienti assegnati ad una strategia invasiva precoce rispetto a quelli assegnati ad una strategia selettiva di riperfusione solo dei casi con ischemia refrattaria, il TACTICS-TIMI 18 ha dato risultati positivi per l'approccio invasivo precoce associato ad un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa in termini di riduzione di un endpoint combinato di morte, infarto e riospedalizzazioni per sindrome coronarica acuta. Insieme al FRISC II⁴, che pure aveva dimostrato che una terapia invasiva precoce era in grado di produrre una riduzione significativa di un endpoint combinato di morte o infarto in un follow-up di 6-12 mesi rispetto ad una terapia conservativa, lo studio TACTICS-TIMI 18 rappresenta un punto fermo per i difensori dell'approccio invasivo precoce di routine.

A cosa attribuire i risultati positivi di questi due trial rispetto ai precedenti TIMI IIIB e VANQWISH? I molti editoriali che ne hanno accompagnato le rispettive pubblicazioni hanno di volta in volta espresso tesi diverse e non sempre convincenti. In ultima analisi, tuttavia, il successo dell'approccio invasivo precoce nel

TACTICS-TIMI 18 sembra essere correlato alla combinazione con la cosiddetta "upstream therapy" (un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa, in questo caso il tirofiban, in combinazione con eparina e con terapia anti-schemica) associata all'applicazione di uno stent intracoronarico, strumenti terapeutici non presenti nel TIMI IIIB e nel VANQWISH. Entrambi gli studi FRISC II e TACTICS-TIMI 18 hanno evidenziato che sono i pazienti a rischio medio-alto a trarre beneficio da una strategia invasiva precoce, mentre nel gruppo dei pazienti a basso rischio questo approccio non ha dato risultati migliori rispetto alla strategia conservativa. Ma è possibile stabilire con certezza il grado di rischio di un certo paziente nella fase acuta di una sindrome coronarica? L'utilità della determinazione dei livelli di troponina cardiaca all'ammissione per stimare il rischio dei pazienti è documentata ormai da alcuni anni⁵, e lo studio TACTICS-TIMI 18 si è posto, tra gli altri, l'obiettivo di valutare la validità dei livelli di troponine I e T nel definire la strategia di trattamento ottimale, concludendo che, in linea con quanto poco prima dimostrato da una sottoanalisi del FRISC II, i risultati positivi prodotti dall'approccio invasivo precoce sono circoscritti ai pazienti con livelli elevati di troponine all'ammissione: l'analisi per sottogruppi ha infatti riportato una riduzione di rischio significativo a 30 giorni e a 6 mesi solo nel gruppo dei pazienti con troponina T > 0.1 ng/ml. Peraltro, tutto ciò era già stato riportato nella pubblicazione principale del TACTICS-TIMI 18¹.

Quello che questo lavoro aggiunge di nuovo è il tentativo di definire meglio il rapporto tra diverse concentrazioni di troponine I e T e la risposta al trattamento invasivo precoce, soprattutto focalizzandosi sugli aumenti modesti di concentrazioni di troponina. I risultati prodotti dall'approccio invasivo precoce rispetto all'approccio conservativo sono stati infatti qui ricalcolati stratificando i pazienti in livelli crescenti di troponina I e T all'ingresso. Utilizzando come gruppo di riferimento i pazienti con troponina I sotto il cut-off di 0.1 ng/ml, anche i pazienti con livelli lievemente superiori (tra 0.1 e 0.4 ng/ml e 0.4 e 1.5 ng/ml) sono andati incontro ad una riduzione significativa dell'endpoint principale. Il tutto è confermato utilizzando il livello di troponina sia come variabile continua che stratificata in quartili. I risultati nei pazienti con aumenti modesti di troponine sono riportati solo per i primi 30 giorni e non è affatto chiaro perché non siano riportati anche i risultati del follow-up a 6 mesi.

L'analisi ha aspetti interessanti, ma come ogni sottoanalisi va presa con cautela. Una serie di problemi metodologici rendono discutibile l'adozione alla lettera nella pratica clinica dei cut-off utilizzati in questo lavoro per definire il rischio dei pazienti e di conseguenza l'adozione di una strategia invasiva precoce rispetto ad una strategia conservativa. Un primo problema è riferibile alla mancanza di standardizzazione: nello studio in oggetto la determinazione dei livelli delle troponine è stata eseguita centralmente in un unico laboratorio.

rio, con la stessa metodica e lo stesso tipo di test; nella pratica clinica invece sono disponibili e vengono utilizzati test di diversa provenienza commerciale, con differenti caratteristiche, di tipo qualitativo (risposta positiva o negativa: e, alle basse concentrazioni, c'è una considerevole variabilità inter e intraosservatore nel discriminare il risultato di un test positivo) o quantitativo (stime delle concentrazioni: e tra i vari test disponibili per la troponina I, i livelli misurati possono variare di un fattore 20).

Un secondo problema è poi la scarsa precisione di alcuni di questi test; la precisione, che si riconduce alla riproducibilità di una misura, può essere descritta dal coefficiente di variazione, che è il rapporto tra la deviazione standard e la media dei risultati ottenuti da misurazioni ripetute. La precisione di un test diminuisce alle basse concentrazioni e man mano che ci si avvicina alla concentrazione minima identificabile, il coefficiente di variazione aumenta. Ciò si traduce nella possibilità oggettiva che una certa percentuale di pazienti con lievi aumenti di troponina venga classificata in una categoria di rischio non corrispondente alla sua realtà clinica.

Nella situazione attuale è importante essere consci della possibilità di imbattersi in falsi positivi: non è casuale che l'editoriale di accompagnamento del lavoro sia tutto focalizzato su questi aspetti⁶.

Non sembra superfluo ribadire che è il "buon senso clinico" che dovrebbe guidare le scelte, in una logica di valutazione complessiva del rischio del paziente.

Maria Grazia Franzosi

*Dipartimento di Ricerca Cardiovascolare
Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri"
Milano*

Bibliografia

1. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
2. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
3. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
4. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000; 356: 9-16.
5. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1333-41.
6. Quinn MJ, Moliterno DJ. Troponins in acute coronary syndromes. More TACTICS for an early invasive strategy. *JAMA* 2001; 286: 2461-2.

USO DELL'INFUSIONE ENDOVENOSA DEL LAMIFIBAN PER IL TRATTAMENTO DELLE SINDROMI CORONARICHE ACUTE

The Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network (PARAGON)-B Investigators. Randomized, placebo-controlled trial of titrated intravenous lamifiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 316-21.

RAZIONALE. La fissurazione della placca aterosclerotica, che avviene nei pazienti con sindromi coronariche acute (ACS) spontaneamente o durante le procedure di rivascularizzazione percutanea (PTCA), è la causa scatenante dell'aggregazione piastrinica e della formazione del trombo intracoronarico che può portare a infarto miocardico e morte. L'attivazione del recettore piastrinico del fibrinogeno, la glicoproteina IIb/IIIa, rappresenta la via finale comune dell'aggregazione piastrinica. Numerosi studi hanno dimostrato che i farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, in aggiunta alla terapia standard, sono in grado di ridurre l'incidenza di morte e di infarto del miocardio in pazienti con ACS sottoposti a PTCA¹. Tuttavia, i risultati dei trial che includevano pazienti con ACS senza il persistente sopraslivellamento del tratto ST in cui non era prevista la procedura di rivascularizzazione sono stati meno conclusivi². Attualmente esistono diversi farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, di cui i principali sono: l'abciximab (anticorpo monoclonale, grosso peso molecolare), l'eptifibatide (peptide, piccolo peso molecolare) ed il tirofiban (non peptide o peptidomimetico, piccolo peso molecolare). Il lamifiban è uno dei farmaci appartenenti al gruppo dei farmaci peptidomimetici di piccole dimensioni. Gli autori dello studio PARAGON-A avevano precedentemente analizzato l'efficacia dell'impiego di due differenti dosi di lamifiban, in associazione o meno ad eparina non frazionata versus placebo, associati alla terapia standard con eparina ed aspirina in pazienti con ACS senza il persistente sopraslivellamento del tratto ST³. L'incidenza dell'endpoint combinato (morte o infarto del miocardio a 30 giorni) non risultava significativamente modificata da entrambe le dosi di lamifiban; tuttavia, un'analisi retrospettiva della farmacocinetica di tale farmaco permetteva di evidenziare una riduzione del 40% dell'endpoint nel sottogruppo di pazienti nei quali si raggiungeva una concentrazione plasmatica di lamifiban all'equilibrio tra 18 e 42 ng/ml. Poiché tale analisi dei sottogruppi non era prevista nel disegno dello studio, ma era retrospettiva, gli autori dello studio PARAGON-B hanno voluto analizzare se l'aggiunta alla terapia standard di una dose così titolata di lamifiban potesse migliorare gli outcome clinici dei pazienti con ACS senza il persistente sopraslivellamento del tratto ST.

METODI. I pazienti arruolati in questo studio erano stati ricoverati per ACS, con età > 21 anni, almeno un episodio di precordialgia a riposo della durata di almeno 10 min entro le 12 ore dal

ricovero; inoltre presentavano almeno uno di questi parametri elettrocardiografici (sottoslivellamento persistente o transitorio del tratto ST > 0.5 mm, sopraslivellamento del tratto ST > 0.5 mm < 30 min o onde T invertite) o di laboratorio (livelli di creatinasi-MB, troponina T o troponina I superiori alla norma). I pazienti venivano randomizzati a ricevere un bolo di lamifiban e.v. (500 µg) o la stessa dose di placebo, quindi un'infusione di lamifiban o di placebo per 72 ore o fino alla dimissione se questa avveniva prima. Per il sottogruppo di pazienti in cui era necessario eseguire una PTCA, l'infusione di lamifiban veniva continuata per 18-48 ore dopo il termine della procedura di rivascolarizzazione, con un periodo massimo di infusione (pre + post-PTCA) di 5 giorni. La dose per l'infusione di lamifiban veniva titolata al fine di raggiungere una concentrazione plasmatica di farmaco all'equilibrio compresa tra 18 e 42 ng/ml ed aggiustata per la funzione renale. I trattamenti farmacologici concomitanti prevedevano l'impiego dell'aspirina (150-325 mg al momento del ricovero e nei giorni successivi) e dell'eparina non frazionata e.v. (5000 U in bolo e successiva infusione di 1000 U/ora per i pazienti di peso > 80 kg; 60 U/kg in bolo e successiva infusione di 12 U/kg/ora per i pazienti di peso < 80 kg; l'infusione di eparina veniva quindi continuata mantenendo il tempo di tromboplastina parziale attivata tra 50 e 70 s). Il sottogruppo di pazienti sottoposto a PTCA con successivo impianto di stent riceveva un'antagonista tienopiridinico con successiva interruzione della somministrazione di lamifiban entro le 48 ore dalla somministrazione dell'antagonista tienopiridinico. L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dall'incidenza composta di morte, infarto del miocardio o ischemia severa ricorrente a 30 giorni. L'evento ischemia severa ricorrente era definito dall'insieme dei seguenti parametri: dolore a riposo ricorrente della durata > 20 min e insorto dopo le 2 ore dall'inizio dell'infusione del farmaco, modificazioni significative dell'ECG e rivascolarizzazione urgente o non programmata entro le 24 ore successive all'episodio ischemico. L'endpoint primario di "safety" era rappresentato dall'incidenza di sanguinamento, incluso stroke ischemico o emorragico, sanguinamento grave ed intermedio. L'evento sanguinamento grave era definito dalla necessità di intervento per la compromissione emodinamica dovuta all'emorragia. L'evento sanguinamento intermedio invece era definito da un sanguinamento in cui era necessario eseguire una trasfusione o da una caduta dei livelli di emoglobina > 5 g/dl. Per la determinazione della concentrazione plasmatica del lamifiban all'equilibrio, in un sottogruppo di pazienti, veniva eseguito un prelievo ematico al termine dell'infusione del farmaco.

RISULTATI. In questo trial venivano inclusi 5225 pazienti. Le caratteristiche cliniche, anamnestiche ed elettrocardiografiche dei pazienti al momento dell'inclusione nello studio, i trattamenti concomitanti da loro ricevuti e il ricorso a procedure interventistiche erano sovrapponibili nei due gruppi (lamifiban e placebo). L'incidenza dell'endpoint primario composito a 30 giorni (morte, infarto del miocardio o ischemia ricorrente) non differiva tra i due gruppi: 11.8% nel gruppo del lamifiban e 12.8% nel gruppo del placebo. Anche le curve di sopravvivenza a 6 mesi per l'evento composito morte o infarto del miocardio non mostravano alcuna differenza tra i due gruppi. In un'analisi prospettica di un sottogruppo (1160 pazienti, il 22% di tutta la popolazione), un livello di troponina T considerato positivo (≥ 0.1 ng/ml) era correlato con un notevole beneficio derivato dal trattamento (incidenza dell'endpoint primario a 30 giorni: 19.4% nel gruppo placebo e 11.0% nel gruppo lamifiban). Al contrario, nei pazienti con livelli di troponina T considerati negativi non vi era alcuna differenza statisticamente significativa nell'incidenza dell'endpoint primario tra i due trattamenti (11.2% nel gruppo placebo e 10.8% nel gruppo lamifiban). Inoltre, non vi era alcuna differenza significativa nell'efficacia del trattamento a seconda che i pazienti venissero sottoposti o meno a procedure di rivascolarizzazione mediante PTCA. L'evento stroke è risultato più frequente nel gruppo trattato con lamifiban rispetto al gruppo trattato con

placebo (1.1 vs 0.6%) e il ricorso a trasfusioni è stato maggiore nel gruppo lamifiban (10.3 vs 8.9%). La concentrazione plasmatica del lamifiban all'equilibrio è stata valutata in 1264 pazienti (48.1%); di questi, l'8.6% aveva una concentrazione < 18 ng/ml, il 72.3% aveva una concentrazione compresa tra 18 e 42 ng/ml ed il 19.1% aveva una concentrazione > 42 ng/ml. Tuttavia non è stata evidenziata nessuna correlazione tra la concentrazione plasmatica e l'incidenza dell'endpoint primario.

Commento

Le ACS senza il persistente sopraslivellamento del tratto ST sono manifestazioni frequenti della malattia coronarica e rappresentano una delle principali cause di ospedalizzazione e ricovero in Pronto Soccorso. I recenti sviluppi nel trattamento delle ACS hanno portato al quasi routinario impiego dei farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa, in associazione alla terapia definita standard (aspirina, eparina non frazionata o eparine a basso peso molecolare, betabloccanti ed ACE-inibitori), in pazienti con ACS. Ci si chiede spesso però se i farmaci inibitori della glicoproteina IIb/IIIa siano tutti uguali, con le medesime indicazioni all'uso ed i medesimi risultati. Le ultime linee guida indicano l'impiego dell'abciximab come *gold standard* in quei pazienti con ACS che devono essere sottoposti ad una procedura di rivascolarizzazione⁴. Le molecole di piccole dimensioni, come l'eptifibatide, il tirofiban ed il lamifiban sono state invece approvate per l'impiego nei pazienti con ACS ad alto rischio (elevati livelli plasmatici di troponina T, modificazioni del tratto ST e ischemia ricorrente) che non sono programmati ad essere sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione⁴.

A conferma di ciò, in un'analisi retrospettiva dello studio PARAGON-B, il trattamento con lamifiban era associato ad una riduzione significativa nell'incidenza dell'endpoint composito esclusivamente nei pazienti troponina T positivi rispetto ai pazienti troponina T negativi (11.0 vs 19.4%, $p = 0.01$). Nel complesso, tuttavia, i risultati dello studio PARAGON-B hanno dimostrato come l'impiego del lamifiban in pazienti con ACS senza il persistente sopraslivellamento del tratto ST non abbia permesso di ottenere alcun miglioramento nell'outcome clinico, nonostante il raggiungimento, mediante l'aggiunta di una dose titolata del farmaco, di adeguate concentrazioni plasmatiche. Questi dati, pertanto, sembrano confermare che non esiste un effetto di classe farmacologica nell'ambito degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa ma che, al contrario, i diversi effetti ottenuti nei pazienti con ACS siano il risultato di differenti profili farmacologici posseduti dai farmaci appartenenti a questa classe.

Paolo Golino, Paolo Calabrò*

Cattedra di Cardiologia

Seconda Università degli Studi

**Cattedra di Cardiologia*

Università degli Studi "Federico II"

Napoli

Bibliografia

1. Ronner E, Dykun Y, van den Brand MJ, van der Wieken LR, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists: an asset for treatment of unstable coronary syndromes and coronary intervention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1608-16.
2. Simoons ML, for the GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
3. International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. The PARAGON Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. *Circulation* 1998; 97: 2386-95.
4. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001; 358: 1533-8.

RALOXIFENE ED EVENTI CARDIOVASCOLARI IN DONNE IN POSTMENOPAUSA AFFETTE DA OSTEOPOROSI

Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hossowski K, Rautaharju P, Harper KD, for the MORE Investigators. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women. Four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Randomized Trial. *JAMA* 2002; 287: 847-57.

RAZIONALE. Lo studio MORE è stato specificamente disegnato per valutare se il raloxifene fosse in grado di ridurre l'incidenza di fratture vertebrali e di aumentare la densità minerale ossea in una popolazione di 7705 donne in postmenopausa affette da osteoporosi. Considerando che in questo studio gli eventi cardiovascolari venivano annotati come eventi avversi del farmaco, e che sono già stati dimostrati gli effetti benefici sul profilo lipidico e l'effetto endotelio-attivo del raloxifene, gli autori hanno ritenuto di un certo interesse testare l'efficacia del farmaco in studio anche sull'incidenza degli eventi cardiovascolari.

METODO. Il metodo utilizzato per valutare l'endpoint principale dello studio è praticamente inattuabile. Tre bracci di trattamento venivano confrontati: due costituiti da pazienti che assumevano farmaco attivo a due dosaggi diversi (per la precisione 2557 donne assumevano raloxifene 60 mg/die e 2572 raloxifene 120 mg/die) contro placebo (per la precisione 2576 pazienti non assumevano il farmaco e fungevano da controlli) in uno studio multicentrico, randomizzato, doppio cieco. Vengono riportati i risultati dopo 4 anni di trattamento.

RISULTATI. Lo studio dimostra la schiacciante superiorità del raloxifene, rispetto al placebo, nel ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari esclusivamente nelle donne con fattori di rischio cardiovascolari multipli all'arruolamento. In questo sottogruppo di pazienti, infatti, si apprezzava una riduzione dell'incidenza di episodi avversi cardio e cerebrovascolari pari al 40%. Nella popolazione generale, al contrario, non si mettevano in evidenza differenze significative riguardo a questo endpoint (3.7% di eventi nel gruppo placebo, 3.2% nel gruppo raloxifene 60 mg/die e 3.7% nel gruppo raloxifene 120 mg/die, $p = \text{NS}$). Nessuna differenza si segnala, inoltre, nel confronto tra i gruppi durante il

primo anno di trattamento con raloxifene. Si apprezza, in questo studio, l'effetto benefico del farmaco sul profilo lipidico: già dopo 6 mesi di trattamento si osservava una riduzione significativa del colesterolo totale (-5% in media) e del colesterolo LDL (-6%); dati mantenuti fino alla fine del follow-up (4 anni). Viene segnalata una riduzione massima, nel tempo, del colesterolo LDL pari a -8% ed un incremento medio di poco superiore al +1% per quel che riguarda il livello plasmatico dei trigliceridi (in questo caso l'incremento è risultato significativamente minore rispetto a quello osservato nel gruppo placebo).

CONCLUSIONI. Il raloxifene, considerando i dati acquisiti, potrebbe esercitare un effetto benefico sul rischio cardiovascolare, riducendo gli eventi avversi in donne in postmenopausa, affette da osteoporosi, che presentino un elevato rischio di malattia cardiovascolare.

Commento

Il raloxifene appartiene al gruppo dei "modulatori" dei recettori degli estrogeni. Gli autori anglosassoni classificano questo farmaco come un esponente della classe dei cosiddetti SERM (selective estrogen receptor modulator), per il fatto che esercitano azioni estrogenomimetiche o antiestrogeniche in maniera tessuto-dipendente. In altre parole, si verifica che in alcuni tessuti (come il tessuto osseo) prevale un'azione estrogenomimetica, mentre in altri (come il tessuto mammario e l'endometrio) si manifesterebbe un'azione antiestrogenica; ciò in relazione all'esistenza di diverse sottopopolazioni di recettori per gli estrogeni. In virtù di queste complesse interazioni, si osserverebbe un effetto netto caratterizzato da un ottimale profilo farmacodinamico per le pazienti in postmenopausa, caratterizzato da: miglioramento della mineralizzazione ossea, modificazione del profilo lipidico in senso antiaterogenetico, protezione nei confronti del carcinoma della mammella senza aumento del rischio di carcinoma dell'endometrio. Il raloxifene, in effetti, è balzato agli onori della cronaca proprio in relazione alla pubblicazione della prima tranche dei risultati dello studio MORE¹, dove si dimostrava una riduzione significativa nell'incidenza dei nuovi casi di tumore della mammella nel gruppo che assumeva il farmaco. In particolare si registravano 3.6 eventi/1000 donne/anno tra le pazienti trattate con placebo, contro 0.9 eventi/1000 donne/anno tra coloro le quali utilizzavano raloxifene; il tutto per una riduzione del rischio di nuovi casi di carcinoma mammario pari al 76%. Ciò fece particolare scalpore nel mondo scientifico ma, più in generale, in tutta la popolazione femminile, particolarmente sensibile agli effetti negativi del tumore della mammella. Per quel che riguarda gli effetti collaterali del farmaco, invece, c'è da segnalare un aumento delle trombosi venose, specificamente a carico delle vene degli arti inferiori, ed il mancato miglioramento, spesso il peggioramento, della sindrome climaterica.

In realtà il raloxifene, pur essendo una molecola relativamente nuova, ha radici antiche. Esso deriva, dal punto di vista chimico, dal tamoxifene, il più noto ed

usato antiestrogeno. Dei moderni SERM il tamoxifene conserva la capacità di diminuire il tasso di colesterolo nel sangue e di prevenire la demineralizzazione ossea, mentre vi sarebbe analogia anche per alcuni effetti collaterali, quali l'aumento dell'incidenza di trombosi venose profonde.

La considerazione che ci stimola lo studio di Barrett-Connor et al. riguarda soprattutto il rapporto tra gli eventi ischemici cardiovascolari e il sesso femminile. Possiamo, in altre parole, affermare che il raloxifene sia vincente laddove la terapia ormonale sostitutiva sembra aver fallito? o, ancora, abbiamo davvero un'arma in più per prevenire eventi cardiovascolari nelle donne in postmenopausa? e, infine, lo studio esaminato offre risposte conclusive riguardo a questo argomento? La risposta, possiamo affermare senza tema di smentita, è un triplice no.

Gli eventi cardiovascolari rappresentano per il sesso femminile la prima causa di morte in tutto il mondo occidentalizzato: infarto e ictus e loro sequele rappresentano i maggiori determinanti di mortalità nella donna in postmenopausa. Non vi sono, in letteratura, dati conclusivi su questo aspetto, anzi, in molti casi i risultati sono estremamente controversi e fallaci, portando alla falsa conclusione che il sesso femminile sia un vero e proprio fattore di rischio indipendente di malattia cardiovascolare complicata e severa. In realtà noi crediamo che le malattie cardio-cerebrovascolari nella donna siano, in tutto e per tutto, simili a quelle dell'uomo in termini qualitativi, ma soggiacciono a leggi diverse. Gli studi finora effettuati ci hanno permesso di conoscere quello che potremmo definire "il fenotipo maschile" della malattia, nascondendoci alcune peculiarità che sono invece tipiche della donna. Tra queste il ruolo della stimolazione dei recettori estrogenici, che sembra, anche in questo ulteriore lavoro, tanto determinante nell'influenzare una significativa riduzione degli eventi cerebrovascolari. Ma, dicevamo, questi dati non debbono intendersi come conclusivi; anzi! Questo aspetto è ben sottolineato dagli stessi autori che ci mettono in guardia sul fatto che lo studio è stato disegnato per rispondere ad una diversa domanda, e quindi può darci dei falsi risultati. Gli autori ci informano, infatti, che gli eventi cardiovascolari registrati sono di molto inferiori rispetto a quelli verificatisi in popolazioni di donne paragonabili per età (ciò equivale ad affermare che le pazienti dello studio, scelte tra i soggetti con osteoporosi, sarebbero in realtà donne "selezionate" a basso rischio), e che la raccolta degli eventi non è stata validata da riscontri "oggettivi", come dati strumentali, ricoveri ospedalieri, ecc. Questi ultimi sono limiti davvero strutturali dello studio, che devono indurre notevole cautela nell'applicazione clinica delle informazioni che emergono dallo studio stesso. È pur vero però che oramai il sasso in piccionaia è stato lanciato, e tutti coloro che oggi leggono il lavoro in questione forse sperano in un'arma in più utile a prevenire efficacemente la patologia cardiovascolare nelle donne in post-

menopausa, categoria di pazienti in forte aumento in tutti i paesi occidentali, ad elevato rischio.

Per completezza dobbiamo precisare che è in corso uno studio di grandi proporzioni, noto con l'acronimo RUTH (Raloxifene Use for The Heart), che verrà pubblicato nel 2004 e che sarà idoneo a fornire una risposta certamente esaustiva circa il ruolo di prevenzione giocato dal raloxifene nei confronti degli eventi cardiovascolari in donne in postmenopausa ad elevato rischio. Lo studio, multicentrico, randomizzato, a gruppi paralleli, confrontato con il placebo, ha arruolato oltre 10 000 donne selezionate, o che hanno già subito un evento coronarico (angina, infarto o episodio di rivascolarizzazione coronarica) o che sono portatrici di fattori di rischio multipli nei confronti della patologia cardiovascolare, che verranno seguite per un numero elevato di anni.

L'ultima riflessione che è necessario fare per completezza di trattazione riguarda senz'altro la terapia ormonale sostitutiva con estrogeni, con la quale Barrett-Connor et al. si confrontano nel momento in cui mettono in evidenza come non ci fosse differenza per quel che riguardava l'incidenza di eventi cardiovascolari nei gruppi trattati rispetto al placebo. Ciò in chiara contrapposizione con tre famosi studi sugli estrogeni: HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study)², WHI (Women Health Initiative)³ e WEST (Women's Estrogen for Stroke Trial)⁴, i quali, concordemente, hanno messo in evidenza un aumento di eventi cerebrovascolari nei pazienti trattati (rispetto ai pazienti placebo) nei mesi immediatamente successivi rispetto all'inizio del trattamento. Siamo dunque in fervida attesa dei risultati degli studi randomizzati sul raloxifene. Speriamo che il futuro non ci riservi delle spiacevoli sorprese. In fondo, non è detto che i risultati positivi degli studi osservazionali siano sempre beneauguranti. Terapia ormonale sostitutiva docet!

Maria Grazia Modena, Rosario Rossi

U.O. di Cardiologia

*Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia
Modena*

Bibliografia

1. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA 1999; 281: 2189-97.
2. Herrington DM. The HERS trial results: paradigms lost? Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Ann Intern Med 1999; 131: 463-6.
3. Rossouw JE. Early risk of cardiovascular events after commencing hormone replacement therapy. Curr Opin Lipidol 2001; 12: 371-5.
4. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RJ. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. N Engl J Med 2001; 345: 1243-9.