

Studi osservazionali Andamento del profilo lipidico plasmatico nelle sindromi coronariche acute. L'uso di fibrinolitici ed eparina non lo modificano significativamente

Luciano Fattore, Alfredo Vetrano, Saverio Melorio, Margherita Schioppa, Fabrizio Corsini, Carmine Chieffo, Giancarlo Corsini

Dipartimento di Cardiologia, Azienda Ospedaliera, Caserta

Key words:

Cholesterol; Heparin;
Myocardial ischemia;
Thrombolysis.

Background. Neurohormonal and metabolic responses to acute ischemic events associated with thrombolysis and heparin induce substantial changes in the lipid profile (acute phase response). The aim of this study was to assess changes in total cholesterol and triglycerides in patients with acute coronary syndrome, admitted to our Intensive Coronary Care Unit (ICCU).

Methods. The study included 1051 consecutive patients, 316 with unstable angina, 583 with Q wave acute myocardial infarction (AMI) and 152 with non-Q wave AMI. Total cholesterol and triglycerides were measured in all patients at time 0 (admission), at time 1 (the morning following admission), at time 2 (the morning after discontinuation of heparin treatment).

Results. The mean value of total cholesterol at admission was 235, 210 and 197 mg% at admission, time 1 and time 2, respectively. Triglyceride levels were 234, 178 and 189 mg%, respectively. In the subgroup of thrombolysed AMI the reduction in total cholesterol at time 1 and time 2 resulted similar in comparison with non-thrombolysed AMI ($p = NS$). The decrease in triglycerides showed a similar pattern in the different subgroups. Comparison was also done according to sex, age, and complications.

Conclusions. These data confirm that mean total cholesterol and triglycerides at admission are sharply higher than values considered normal in the literature. Within 24 hours of admission there is a 10.7% drop in total cholesterol which increases to 16.2% after a few days (mean 3.4 days). Total cholesterol determination upon admission in patients with acute coronary syndromes is necessary in order to know the true concomitant lipid profile during the precipitating ischemic events. The decision of initiating early therapy with statins would then appear more justified.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (11): 1451-1456)

Introduzione

È noto che in corso di ischemia miocardica acuta (angina instabile, infarto miocardico acuto-IMA Q ed IMA non Q), entro o dopo le prime 24 ore, si verificano modifiche progressive dell'assetto lipidico. Le concentrazioni del colesterolo totale delle HDL e delle LDL vanno incontro a diminuzioni $\geq 10-20\%$, mentre la concentrazione dei trigliceridi generalmente aumenta. Queste modifiche, note come risposta della fase acuta, descritte fin dagli anni '60¹⁻⁷, sembrano dovute alla variazione della concentrazione plasmatica di proteine infiammatorie prodotte dal fegato durante l'ischemia acuta del miocardio, o in caso di grandi ustioni, di traumi chirurgici e flogosi sistemiche. Infine, nell'ischemia miocardica acuta, il trattamento trombolitico e/o concomitante terapia eparinica endovena, potrebbero condizionare ulteriori modifiche della concentrazione plasmatica

dei lipidi, accentuando o riducendo quelle proprie della fase acuta. I valori lipidici plasmatici, solitamente ottenuti in seconda-terza giornata di ricovero per sindrome coronarica acuta, possono quindi erroneamente mostrare una pseudonormalità dei valori di colesterolemia totale (CT), condizionando il clinico nel dare suggerimenti dietetici, e prescrivere statine in aggiunta alla terapia tradizionale, al momento della dimissione.

Scopo di questo lavoro è stato verificare se, ed in quale misura, una popolazione di pazienti con sindrome coronarica acuta provenienti in gran parte dalla Campania, ricoverati nella nostra Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC), vada incontro, per effetto della risposta della fase acuta ed eventualmente della terapia trombolitica ed eparinica, a modifiche dell'assetto lipidico, tali da influenzare il corretto giudizio diagnostico, prognostico e terapeutico sulla dislipidemia.

Ricevuto il 21 ottobre 1999; nuova stesura il 16 agosto 2000; accettato il 23 agosto 2000.

Per la corrispondenza:

Prof. Giancarlo Corsini

Dipartimento
di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Via Tescione
81100 Caserta

Materiali e metodi

Nell'UTIC dell'Azienda Ospedaliera di Caserta, ove affluiscono annualmente oltre 1500 pazienti con cardiopatie varie, di cui circa 600 con diagnosi di sindrome coronarica acuta (IMA Q, IMA non Q ed angina instabile), abbiamo arruolato, dal 1° dicembre 1996 al 31 agosto 1998, 1051 pazienti, in particolare 815 maschi (77.5%) e 236 femmine (22.5%). L'età media globale era di 60.1 ± 11.5 anni (maschi 57.7 ± 11 anni, femmine 68.3 ± 9.2 anni). Sono stati ricoverati 735 (69.9%) pazienti affetti da IMA, 583 (79.3%) con IMA Q e 152 (20.7%) con IMA non Q; i pazienti con angina instabile sono stati 316 (30.1%). L'arruolamento dei pazienti con angina instabile è iniziato il 1° marzo 1997. La sintomatologia, al momento del ricovero, era presente in media da 5.6 ± 8.4 ore.

Dei 735 pazienti con IMA, 483 (65.8%) sono stati trombolisati, 252 (34.2%) non hanno ricevuto trombolisi, o per le modalità di presentazione elettrocardiografica (S-T sottoslivellato) o per ricovero dopo l'ottava ora dall'inizio della sintomatologia.

La diagnosi di IMA, Q e non Q, e di angina instabile è stata effettuata secondo i criteri previsti da Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels⁸.

Dallo studio sono stati esclusi 73 pazienti già in trattamento stabile con ipocolesterolemizzanti e/o anticoagulanti orali nell'ultimo mese, oppure arrivati in UTIC oltre la ventiquattresima ora dall'inizio dei sintomi, oppure affetti da grave epatopatia, da emopatie gravi o da malattie oncologiche.

Per ogni paziente sono stati effettuati prelievi per il dosaggio di CT e trigliceridemia (TG) secondo le seguenti modalità:

- tempo 0: all'ammissione in UTIC;
- tempo 1: il mattino successivo al ricovero, cioè dopo terapia fibrinolitica, se effettuata, ed in corso di terapia eparinica; in ogni caso entro le prime 24 ore dall'ammissione in UTIC;
- tempo 2: il mattino successivo alla sospensione della terapia eparinica, che solitamente si protrae nella nostra UTIC per 48-96 ore, salvo diversa necessità (media 81 ore).

Il dosaggio della CT è effettuato presso il laboratorio centrale dell'Ospedale con il metodo colorimetrico-enzimatico, utilizzando un'apparecchiatura Hitachi modello 747 (Hitachi, Milano). Il dosaggio della TG è effettuato nello stesso laboratorio con metodica enzimatica, utilizzando la stessa apparecchiatura.

Tutti i dosaggi sono effettuati entro 1-24 ore dal prelievo, conservando in frigo a temperatura di 2-4°C i campioni il cui dosaggio sia effettuato, per motivi organizzativi, a distanza di oltre 1 ora dal prelievo.

I pazienti con IMA anteriore, che giungono in UTIC entro la sesta ora vengono trombolisati con rt-PA secondo lo schema GUSTO I⁹, con reteplase secondo lo schema GUSTO III¹⁰, con TNK secondo il protocollo ASSENT-2¹¹ o con lanetoplas secondo il protocollo

IN-TIME (Thadani V., dati non pubblicati). I pazienti con IMA anteriore tra la sesta e l'ottava ora, o con IMA in sede inferiore o laterale entro l'ottava ora vengono trombolisati con streptochinasi (1 500 000 UI in 60 min). A tutti i pazienti dopo trombolisi viene somministrata terapia eparinica per 48-96 ore, mantenendo il tempo di tromboplastina parziale attivato tra 40 e 100 s. Ci si astiene, invece, dalla somministrazione di statine o altri farmaci ipolipemizzanti per le prime 96 ore dal ricovero, allo scopo di evitare la loro influenza sulle variazioni delle concentrazioni sieriche di colesterolo totale e trigliceridi.

Analisi statistica. I risultati ottenuti sono riportati come media \pm DS. L'analisi statistica è stata condotta con il programma di statistica SPSS (SPSS, Chicago, IL, USA). Sono stati utilizzati il test t di Student e del χ^2 , per dati non appaiati.

Risultati

La valutazione di un eventuale diverso profilo lipidico negli IMA Q e non Q non è stata effettuata in quanto questi ultimi appartengono tutti al gruppo non trombolisato.

Nella tabella I sono riportati i fattori di rischio e le caratteristiche cliniche dei pazienti. L'analisi della correlazione tra CT e gli altri maggiori fattori di rischio esaminati ha dato i seguenti risultati. Per quanto riguarda l'età è stato utilizzato un valore di cut-off di 65 anni, suddividendo i pazienti con età ≤ 65 anni (Gruppo A) da quelli con età > 65 anni (Gruppo B). Il fattore di rischio età ha mostrato di essere statisticamente significativo ($p < 0.001$) sia nei pazienti con IMA che in quelli con angina instabile. Nei pazienti ipertesi, la presenza anamnesticca di ipertensione sembra svolgere un ruolo decisivo a seconda dell'età ($p < 0.001$), con modalità diverse nel gruppo IMA rispetto a quello angina instabile; infatti nel gruppo IMA la CT tende a diminuire con l'età, l'inverso

Tabella I. Fattori di rischio e caratteristiche cliniche dei pazienti esaminati.

	IMA	Angina
Sesso maschile (%)	81.2	68.7
Età media (anni)	59.9 ± 12.1	62.9 ± 9.4
Familiarità (%)	42.5	41.4
Iperensione (%)	49.1	72.5
Dislipidemia (%)	46.8	67.8
Diabete mellito (%)	20.5	25.2
Fumo (%)	77.8	70.3
Iperuricemia (%)	32.5	43.5
Angina > 4 settimane (%)	58.3	94.7
IMA pregresso (%)	22.7	33.6
PTCA/CABG (%)	0.7	1.0

CABG = bypass aortocoronarico; IMA = infarto miocardico acuto; PTCA = angioplastica coronarica.

accade nel gruppo angina instabile, come del resto avviene anche confrontando la presenza del fattore di rischio diabete mellito ed abitudine al fumo. Non è stata, invece, evidenziata alcuna differenza tra la CT dei pazienti ipertesi del gruppo IMA ed angina instabile con età > 65 anni. Il diabete mellito anamnastico, aumentando l'età, sembra essere un fattore di rischio, ma meno intenso rispetto all'ipertensione ($p \leq 0.01$ tra Gruppo A e Gruppo B nei pazienti IMA ed angina instabile). Non esiste differenza tra CT dei pazienti con diabete mellito del gruppo IMA ed angina instabile con età ≤ 65 anni. Il confronto tra CT nei pazienti fumatori con IMA ed angina instabile è anche risultato statisticamente differente ($p < 0.001$) tra i pazienti del Gruppo A e Gruppo B.

Valori di CT > 200 mg% sono stati rilevati nel 79.3% dei pazienti al tempo 0, mentre solo nel 57.6% al tempo 1 e nel 43.8% al tempo 2 ($p < 0.0000001$).

Nei 1051 pazienti esaminati la CT media ha mostrato un trend in diminuzione tra tempo 0, 1 e 2 (235 ± 43 , 210 ± 38 e 197 ± 35 mg% rispettivamente). Entro e non oltre la 24^a ora si assiste alla riduzione del 10.7% dei valori di CT, che raggiunge il 16.2% dopo pochi giorni (media 3.4 giorni). La concentrazione media dei trigliceridi, invece, ha mostrato riduzione tra tempo 0 e tempo 1 ed aumento tra tempo 1 e 2 (234 ± 157 , 178 ± 100 e 189

± 89 mg% rispettivamente). Simile andamento è stato registrato suddividendo i pazienti in IMA trombolisato, IMA non trombolisato ed angina instabile. La CT ha, infatti, mostrato un andamento in decrescendo simile nei tre sottogruppi ($p < 0.000001$ tra tempo 0, 1 e 2). I valori di TG hanno mostrato riduzione nei tre sottogruppi tra tempo 0 e tempo 1, tra tempo 1 e tempo 2 abbiamo registrato un'ulteriore diminuzione nel sottogruppo angina instabile, ed un aumento nei sottogruppi IMA trombolisato ed IMA non trombolisato (Tab. II).

In tali sottogruppi la CT ha mostrato simile andamento anche effettuando un confronto tra maschi e femmine, anche se la significatività statistica è risultata lievemente differente (maschi $p < 0.000001$ tra tempo 0, 1 e 2; femmine $p = 0.0002$ tra tempo 0 e tempo 2 nel sottogruppo angina instabile, e $p = NS$ tra tempo 1 e tempo 2 nei sottogruppi IMA non trombolisato ed angina instabile) (Tab. III).

L'andamento della TG mostra una riduzione non significativa tra tempo 0 e tempo 1, ed un lieve aumento tra tempo 1 e tempo 2 nei gruppi IMA, indipendentemente dalla trombolisi. Nel gruppo angina instabile si è registrata una minore riduzione sia tra tempo 0 e tempo 1 che tra tempo 1 e tempo 2. Tale andamento è ugualmente analogo nei due sessi (Tab. IV).

Tabella II. Valori di colesterolemia totale (CT, mg%) e trigliceridemia (TG, mg%) al tempo 0, 1 e 2 nei sottogruppi di pazienti con infarto miocardico acuto trombolisato (IMA TL) e non trombolisato (IMA NTL) ed angina instabile (AI).

Gruppo	Tempo 0		Tempo 1		Tempo 2	
	CT	TG	CT	TG	CT	TG
IMA TL	240 ± 41	230 ± 159	209 ± 36	159 ± 78	194 ± 33	187 ± 80
IMA NTL	242 ± 42	250 ± 184	215 ± 38	179 ± 121	199 ± 35	187 ± 87
AI	230 ± 47	227 ± 127	207 ± 42	206 ± 104	200 ± 38	195 ± 103

Tabella III. Valori di CT (mg%) nei pazienti maschi e femmine con IMA TL, IMA NTL ed AI.

Gruppo	Tempo 0		Tempo 1		Tempo 2	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
IMA TL	239 ± 41	243 ± 40	208 ± 36	213 ± 34	193 ± 34	193 ± 29
IMA NTL	244 ± 28	234 ± 48	216 ± 30	209 ± 47	197 ± 34	207 ± 51
AI	223 ± 38	244 ± 61	201 ± 33	221 ± 55	192 ± 29	218 ± 48

Abbreviazioni come in tabella II.

Tabella IV. Valori di TG (mg%) nei pazienti maschi e femmine con IMA TL, IMA NTL ed AI.

Gruppo	Tempo 0		Tempo 1		Tempo 2	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
IMA TL	255 ± 170	144 ± 62	163 ± 83	143 ± 55	189 ± 84	175 ± 62
IMA NTL	264 ± 279	134 ± 170	188 ± 182	163 ± 83	178 ± 96	189 ± 84
AI	269 ± 162	269 ± 162	204 ± 138	204 ± 138	232 ± 146	232 ± 146

Abbreviazioni come in tabella II.

Infine, dividendo i pazienti ricoverati per IMA in tre sottogruppi in ragione dell'età (Gruppo 1 < 50 anni, Gruppo 2 > 50 < 69 anni, Gruppo 3 > 70 anni) la CT e la TG sono risultate più alte nei pazienti con età < 50 anni. L'andamento della CT e della TG, tuttavia, mostra in tali sottogruppi trend simili alla popolazione generale (Tab. V).

Le complicanze verificatesi nei 1051 con IMA ed angina instabile durante la degenza sono riportate nella tabella VI. La CT al tempo 0 dei pazienti deceduti, nel gruppo IMA ed angina instabile, non è risultata diversa da quella dell'intera popolazione. Per quanto riguarda la comparsa di complicanze durante il ricovero, in particolare per l'insorgenza di shock ed IMA/re-IMA, l'analisi statistica non consente alcuna osservazione degna di nota per la scarsissima numerosità di alcuni gruppi e per l'elevata deviazione standard di altri.

Discussione

Una gran mole di dati sperimentali e di osservazioni cliniche confermano l'importanza del colesterolo nella patogenesi dell'IMA e dell'angina instabile^{12,13}.

I rapporti tra concentrazione plasmatica del colesterolo ed instabilità di placca nelle sindromi ischemiche acute del miocardio (o di altri organi) sono oggetto di ricerca e necessitano di ulteriori conferme^{14,15}. Il colesterolo legato alle LDL plasmatiche è il costituente predominante della placca soffice complicata, e la sua ossidazione da inizio a vari meccanismi di danno endoteliale. Ugualmente dimostrati sono gli effetti dell'ischemia sui lipidi plasmatici¹⁻⁷.

Le risposte neuromonali e metaboliche all'evento ischemico acuto condizionano, a loro volta, modifiche sostanziali dell'assetto lipidemico (la risposta della fase acuta). Un danno tissutale acuto provoca risposte locali: vasodilatazione, infiltrazione di leucociti, chemiotassi, attivazione di monociti, macrofagi e liberazione di citochine⁵. Questi mediatori locali agiscono su bersagli periferici come il fegato, che, a loro volta, inducono modifiche sulla concentrazione di un gruppo di proteine eterogenee del plasma, note collettivamente come reattanti della fase acuta. I reattanti includono la proteina C reattiva, la siero-amiloide A, l'aptoglobulina, l'alfa-1-glicoproteina acida, il fibrinogeno, la ceruloplasmina, l'immunoglobulina M⁵.

Una variazione della concentrazione e composizione delle lipoproteine si verifica nell'IMA e nell'angina¹⁶ e dopo interventi cardiocirurgici¹⁷. Anche il digiuno e le modifiche della dieta ospedaliera introducono una variabile non trascurabile sui valori lipidemici dei pazienti ospedalizzati.

Lavori su numeri limitati di pazienti, effettuati sin dal 1960 e sino al 1980 sono riportati in una rassegna sintetica di Rosenson⁵ apparsa nel 1993.

Dagli anni '80, essendo stata introdotta nella terapia dell'IMA la trombolisi di routine seguita dall'infusione di eparina, si è aggiunta un'ulteriore variabile capace di influenzare l'assetto lipidemico della fase acuta della sindrome coronarica. L'eparina chiarifica il plasma lipemico *in vivo* per effetto del rilascio di lipoproteinlipasi nella circolazione. Tale enzima idrolizza i trigliceridi in glicerolo ed acidi grassi liberi. La chiarificazione del plasma lipemico può verificarsi a concentrazioni di eparina inferiori a quelle anticoagulanti¹⁸. Un'iperlipemia di rimbalzo può verificarsi dopo sospensione dell'eparina.

I trombolitici convertono il plasminogeno in plasmina, una proteasi relativamente non specifica, che digerisce i coaguli di fibrina ed altre proteine del plasma, inclusi vari fattori della coagulazione. Possono essere coinvolte anche le lipoproteine, con brusche modifiche dell'assetto lipidico. Gli anticoagulanti orali sembrano non influenzare il colesterolo. Altri farmaci utilizzati nel trattamento dell'angina e dell'IMA potrebbero influenzare l'assetto lipidico: i betabloccanti ed i diuretici. Le modifiche si verificano comunque dopo qualche settimana¹⁹.

Negli anni '90 una serie di lavori²⁰⁻²² hanno documentato per la prima volta, in modo inoppugnabile e su

Tabella VI. Complicanze verificatesi nei 1051 pazienti con IMA ed angina instabile.

	IMA	Angina
Angina (%)	23.9	31.3
IMA/re-IMA (%)	3.0	3.5
Scompenso (%)	16.5	6.9
Shock (%)	2.6	1.7
Altro (%)	11.6	4.3
Exitus (%)	7.9	4.3
PTCA/CAGB (%)	2.2	4.5

Abbreviazioni come in tabella I.

Tabella V. Valori di CT (mg%) e TG (mg%) nei pazienti con IMA in rapporto a tre differenti fasce di età.

Età (anni)	Tempo 0		Tempo 1		Tempo 2	
	CT	TG	CT	TG	CT	TG
< 50	257 ± 36	283 ± 221	224 ± 34	181 ± 130	206 ± 29	200 ± 71
50-69	237 ± 44	230 ± 157	213 ± 38	165 ± 88	198 ± 36	190 ± 94
> 69	215 ± 26	201 ± 105	191 ± 27	148 ± 53	177 ± 25	160 ± 51

Abbreviazioni come in tabella II.

popolazioni numerose, l'efficacia delle statine nel ridurre gli eventi in prevenzione primaria ed in prevenzione secondaria nei soggetti con colesterolo elevato o medio.

L'efficacia delle statine si è mostrata con il tempo non concatenata ai valori iniziali di CT. In pratica, anche in popolazioni di pazienti infartuati con CT di 210 mg%, l'effetto positivo sulla mortalità e la morbilità per eventi maggiori, a medio e lungo termine, si è mantenuto nelle stesse percentuali osservate nei pazienti con CT iniziale > 250 mg%. C'è da osservare che, nella maggior parte dei degenti ricoverati per IMA o angina instabile, il controllo dei lipidi, non ritenuto esame di urgenza, è effettuato in seconda-terza giornata dopo il ricovero, quando i valori di CT eventualmente < 200 mg% possono condizionare il clinico nella raccomandazione di diete opportune e nella prescrizione di farmaci ipocolesterolemizzanti. Se le statine sono efficaci nella stabilizzazione della placca, indipendentemente dalla concentrazione del colesterolo²³, è ipotizzabile un effetto favorevole di un loro uso precoce²⁴ già durante la degenza, considerando che le recidive di IMA, l'angina precoce postinfartuale e la morte improvvisa hanno un'incidenza più elevata proprio nei primi giorni o mesi successivi all'evento primario.

Da qui si evince l'importanza di conoscere l'effettivo stato lipidemico del paziente con sindrome coronarica prima che compaiono le modifiche della fase acuta, oppure quelle indotte dalla terapia e dalla dieta ospedaliera. I dati che emergono dal nostro studio confermano quelli già noti e mostrano come la CT media all'ingresso, nella popolazione esaminata, sia nettamente superiore ai valori considerati attualmente normali. Ciò vale sia per i pazienti con IMA, sia per i pazienti con angina instabile, sia per le varie fasce di età e sesso.

Già entro e non dopo la ventiquattresima ora dal ricovero si ha un calo di CT e di TG, simile e concordante nei diversi sottogruppi esaminati, e senza differenza tra il gruppo di pazienti trombolisati e non trombolisati. Pertanto la determinazione di CT e TG dovrebbe ragionevolmente avvenire al momento del ricovero, considerando che le modifiche si verificano costantemente già entro le prime 24 ore^{25,26} e si mantengono inalterate per molte settimane^{27,28}.

Per quanto concerne l'effetto della trombolisi sui valori di CT è da notare che i valori di colesterolemia basale all'ammissione in ospedale sono uguali nel gruppo trombolisato e non trombolisato, ed in entrambi i gruppi si assiste ad una graduale e costante riduzione dei valori riscontrati al tempo 1 e 2. Secondo Qiu et al.¹⁶ e Carlsson et al.²⁸ la trombolisi non modificherebbe il trend generale; di diverso avviso sono Brugada et al.²⁹ che hanno riscontrato un decremento del colesterolo negli IMA trombolisati.

L'analisi dei risultati divisi per sesso e per età mostra un andamento pressoché sovrapponibile nei tre gruppi. La CT al tempo 0 è risultata più elevata nel sottogruppo con età < 50 anni, ciò potrebbe rendere conto della maggiore importanza, in questa fascia di età, del-

la CT come fattore destabilizzante la placca. Con il passare degli anni, diventando più importante il fattore di rischio "età", può perdere importanza il fattore di rischio "colesterolo".

Per quanto riguarda la TG, non si rilevano differenze tra i vari sottogruppi³⁰. Contrariamente alle osservazioni della letteratura la TG ha mostrato una tendenza alla riduzione nelle prime 24 ore. Questa modifica potrebbe dipendere dall'intensa terapia eparinica attuata in tutti i nostri pazienti e capace di attivare la lipoproteinlipasi e di invertire la risposta della fase acuta.

Noi riteniamo, d'accordo con Ahnve et al.³¹ e Van Dis et al.³², che la determinazione di CT all'ammissione nei pazienti con IMA o angina instabile sia indispensabile per conoscere l'effettivo stato lipidemico concomitante o precipitante l'evento ischemico. L'eventuale decisione di iniziare una terapia precoce con statine, come raccomandato da autorevoli esperti^{24,33-37} apparirebbe allora più giustificata. A nostro parere la decisione di una terapia molto precoce con statine andrà convalidata da ulteriori studi finalizzati alla verifica di due obiettivi: la relazione tra CT iniziale e complicanze precoci della sindrome coronarica acuta, e l'efficacia della terapia precocissima con statine nella prevenzione delle complicanze tardive a 3, 6 e 12 mesi.

Riassunto

Razionale. Le risposte neuroormonali e metaboliche ad un evento ischemico acuto associato a trattamento trombolitico ed eparinico condizionano cambiamenti sostanziali del profilo lipidemico (risposta della fase acuta). Scopo dello studio è stato valutare le modifiche della colesterolemia totale e della trigliceridemia in pazienti con sindrome coronarica acuta, ricoverati nella nostra Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC).

Materiali e metodi. Sono stati valutati 1051 pazienti, 316 con angina instabile, 583 con infarto miocardico acuto (IMA) Q e 152 con IMA non Q. In tutti i pazienti è stata dosata la colesterolemia totale e la trigliceridemia all'ingresso in UTIC (tempo 0), il mattino successivo all'ingresso (tempo 1) ed il mattino successivo alla sospensione della terapia eparinica (tempo 2).

Risultati. Il valore medio della colesterolemia totale è risultato di 235, 210 e 197 mg% all'ingresso, al tempo 1 ed al tempo 2 rispettivamente. La trigliceridemia è stata rispettivamente di 234, 178 e 189 mg%. Nel sottogruppo IMA trombolisato la riduzione della colesterolemia totale al tempo 1 ed al tempo 2 non mostra differenze significative rispetto al sottogruppo IMA non trombolisato. La riduzione della trigliceridemia mostra uguale andamento nei differenti sottogruppi. È stato anche esaminato l'andamento in gruppi suddivisi per sesso, età e comparsa di complicanze.

Conclusioni. I dati in nostro possesso mostrano che i valori di colesterolemia totale e trigliceridemia all'ingresso sono francamente più alti rispetto ai valori attual-

mente considerati normali. Entro e non oltre le 24 ore si assiste alla riduzione del 10.7% dei valori di colesterolemia totale, che raggiunge il 16.2% dopo pochi giorni (media 3.4 giorni). Inoltre la determinazione della colesterolemia totale all'ingresso è necessaria per conoscere il preciso profilo lipidemico durante l'evento ischemico acuto. In tale modo anche l'eventuale decisione di adottare una terapia con statine appare più giustificata.

Parole chiave: Colesterolo; Eparina; Ischemia miocardica; Trombolisi.

Bibliografia

1. Tibblin G, Cramer K. Serum lipids during the course of an acute myocardial infarction and one year afterwards. *Acta Med Scand* 1963; 174: 451-5.
2. Logan RW, Murdoch WR. Blood-levels of hydrocortisone, transaminases and cholesterol after myocardial infarction. *Lancet* 1966; 2: 521-4.
3. Fyfe T, Baxter RH, Cochran KM, Booth EM. Plasma-lipid changes after myocardial infarction. *Lancet* 1971; 2: 997-1001.
4. Ballantyne FC, Melville DA, McKenna JP, Morrison BA, Ballantyne D. Response of plasma lipoproteins and acute phase proteins to myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1979; 99: 85-92.
5. Rosenson RS. Myocardial injury: the acute phase response and lipoprotein metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 933-40.
6. Dodds C, Mills GL. Influence of myocardial infarction on plasma lipoprotein concentration. *Lancet* 1959; 1: 1160-3.
7. Watson WC, Buchanan KD, Dickson C. Serum cholesterol levels after myocardial infarction. *BMJ* 1963; 3: 709-12.
8. The Criteria Committee of New York Heart Association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th edition. Boston: Little Brown, 1994.
9. The GUSTO I Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
10. The GUSTO III Investigators. Reteplase or alteplase for acute infarction. *N Engl J Med* 1997; 37: 1118-23.
11. The ASSENT-2 Investigators. Single-bolus tenecteplase compared with front-loaded alteplase in acute myocardial infarction: the ASSENT-2 double-blind randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 716-22.
12. Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, Alberts JJ. Lipid lowering and plaque regression. New insight into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. *Circulation* 1993; 87: 1781-91.
13. Fuster V, Gotto AM, Libby P, Loscalzo J, McGill HC. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force I. Pathogenesis of coronary disease: the biologic role of risk factors. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 964-76.
14. Andrews TC, Raby K, Barry J, et al. The effect of cholesterol on myocardial ischemia in patients with coronary heart disease. *Circulation* 1997; 95: 324-8.
15. Dupuis J, Tardif JC, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (Reduction of Cholesterol in Ischemia and Function of Endothelium) Trial. *Circulation* 1999; 99: 3227-33.
16. Qiu S, Theroux P, Genest J Jr, Solymoss BC, Robitaille D, Marcil M. Lipoprotein (a) blood levels in unstable angina pectoris, acute myocardial infarction, and after thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1175-9.
17. Landymore RW. Inaccuracy of serum lipid measurement after open heart operations. *Can J Cardiol* 1991; 7: 24-6.
18. Leidig GA Jr, Pasternak RC, Horowitz G, Ginsburg GS. Effects of heparin and cardiac catheterization on serum lipoprotein and triglyceride levels. *Am J Cardiol* 1994; 74: 47-52.
19. Wolinsky H. The effect of beta-adrenergic blocking agents on blood lipid levels. *Clin Cardiol* 1987; 10: 561-6.
20. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
22. The Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
23. Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
24. Roberts WC. Lipid lowering therapy after an atherosclerotic event. *Am J Cardiol* 1989; 64: 693-5.
25. Gore JM, Goldberg RJ, Matsumoto AS, Castelli WP, McNamara PM, Dalen JE. Validity of serum total cholesterol level obtained within 24 hours of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 722-5.
26. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Nadar R. Plasma lipids can be reliably assessed within 24 hours after acute myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1988; 64: 352-6.
27. Chamsi-Pasha H, Taylor RJ, McDowell D, Barnes PC. Plasma lipids: when to measure after myocardial infarction? *Br J Clin Pract* 1989; 43: 447-50.
28. Carlsson R, Lindberg G, Westin L, Israelsson B. Serum lipids four weeks after acute myocardial infarction are a valid basis for lipid lowering intervention in patients receiving thrombolysis. *Br Heart J* 1995; 74: 18-20.
29. Brugada R, Wenger N, Jacobson TA, Clark WS, Cotsonis G, Iglesias A. Changes in plasma cholesterol levels after hospitalization for acute coronary events. *Cardiology* 1996; 87: 194-9.
30. Salvetti A, Argenio G, Moretti A, Bernini G. La terapia ipolipemizzante nel paziente infartuato. *La Cardiologia nella Pratica Clinica* 1996; 3: 192-9.
31. Ahnve S, Angelin B, Edhag O, Berglund L. Early determination of serum lipids and apolipoproteins in acute myocardial infarction: possibility for immediate intervention. *J Intern Med* 1989; 226: 297-301.
32. Van Dis FJ, Keilson LM, Rundell CA, Rawstron MW. Direct measurement of serum low density lipoprotein cholesterol in patients with acute myocardial infarction on admission to the emergency room. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1232-4.
33. Oliver M, Poole-Wilson P, Shepherd J, Tikkanen MJ. Lower patients' cholesterol now. *BMJ* 1995; 310: 1280-1.
34. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683-5.
35. Gotto AM Jr. Results of recent large cholesterol lowering trials and implications for clinical management. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1663-6.
36. Frie RL. Realtà clinica della riduzione del colesterolo totale e LDL. *Circulation (edizione italiana)* 1997; 95: 306-7.
37. Treasure CB, Klein L, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-7.