

**GISSI-HF**

News

Autunno 2002

Anno 0, Numero 1

**Sommario:**

Editoriale	1
L'ipotesi metabolica del GISSI-HF	2
Statine e HF	5
Sicurezza delle statine	6
Avanzamento dello Studio	8
Comunicazioni dalla segreteria	8
Informazioni organizzative	8

*Segreteria scientifica ed organizzativa*

**Centro Studi ANMCO**  
Via La Marmora, 34  
Firenze  
Tel. 055/5001703

**Istituto "Mario Negri"**  
Via Eritrea, 62  
Milano  
Tel. 02/39014.482/407

**Consorzio Mario Negri Sud**  
Via Nazionale  
S. Maria Imbaro (CH)  
Tel. 0872/570204

Un primo editoriale, per uno studio così importante che è ormai decollato, non può che essere l'occasione per condividere due cose:

**U**n senso di grande allegria: a 20 anni di distanza dal primo GISSI, uno studio che vede coinvolto l'universo delle strutture di assistenza allo scompenso segna la continuità di una strategia di ricerca collaborativa che trova forme sempre nuove di creatività ed originalità. E' la prima garanzia per un buon successo: **SENTIRSI PARTE DI UNA IDENTITA' SCIENTIFICA E CULTURALE.**

**U**n augurio, per nulla formale. Lo studio è lungo, molto impegnativo, molto competitivo, in uno scenario di sperimentazioni non certo tranquillo né privo di contraddizioni. L'atmosfera ed i contenuti degli incontri di avvio (con una presenza ogni volta al di là delle aspettative, di

medici e personale infermieristico) sembra essere di buon auspicio e dare un'indicazione positiva, coerente con la logica GISSI ed i progetti del Centro Studi degli ultimi anni, lo studio sarà un successo nella misura in cui si ricercano e sperimentano insieme — prendendo come punto di vista e strumento privilegiato le verifiche di due ipotesi farmacologiche/metaboliche — strategie più efficaci-efficienti per fare dello scompenso un'area di reale "buona pratica clinica".

Non c'è dubbio che ciò richiede tempo. I cinque anni del GISSI-HF sono un buon pezzo di strada.

Per fare in modo non annoiato percorsi lunghi è bene avere tanti interessi e curiosità. Al di là dei sotto-progetti, che sono occasioni importanti di diversificazione e di approfondimento, le ipotesi che si sperimentano nel GISSI-HF pos-

sono rappresentare una vera e propria check-list di ciò che è molto verosimile che accada nelle conoscenze fisiopatologiche sullo scompenso. Il grande spazio dato in questa prima Newsletter (...le successive non avranno certo queste dimensioni!) al "razionale" dello studio, mira a dare a tutti un promemoria dello spettro di argomenti sul tappeto. Quante delle frecce ↑ o ↓ cambieranno direzione, significato, rilevanza?

Si aggregeranno, e come, i tanti dettagli in modo da dare scenari leggibili, e non solo puzzle? E' uno degli altri modi di condivisione-collaborazione che il GISSI-HF propone: un servizio di documentazione sugli aspetti di ricerca di base sullo scompenso che faccia dello studio anche un vero e proprio laboratorio di formazione permanente e complessivo.

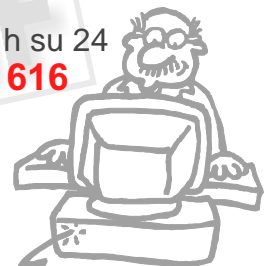
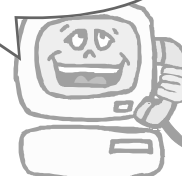
**RANDOMIZZAZIONE**

...eziologia della IC?...  
...FE?...in caso di FE>40%  
.....confirma ricovero per IC  
nell'anno precedente?

**Automatica:**

attiva tutti i giorni 24 h su 24  
al numero **800 315 616**

Iniziali del paziente?  
...data di nascita?...  
sesso?...classe NYHA?

**Tramite operatore:**

attiva nei giorni feriali (ore 9-17)  
al numero **800 314 616**

## L'IPOTESI METABOLICA DEL GISSI-HF

Lo scompenso cardiaco congestizio è una sindrome complessa che rappresenta il punto di arrivo di diverse patologie miocardiche. In questi ultimi anni sono stati fatti grandi progressi nella terapia dello scompenso e la recente disponibilità di farmaci specifici quali ACE-inibitori, beta-bloccanti, spironolattone oltre a quelli classici (diuretici e digitale) ha permesso di ridurre la mortalità e migliorare la qualità di vita. Nonostante i tanti traguardi raggiunti dalle terapie che agiscono direttamente sul sistema cardiocircolatorio, la mortalità da scompenso cardiaco rimane elevata (circa 10% per anno).

Un'ipotesi ancora inesplorata dai grandi trial è quella "metabolica" che potrebbe permettere di

scompenso cardiaco severo (Figura 2) e quelli dello studio HPS<sup>1</sup> in pazienti ad elevato rischio coronarico e bassi livelli di colesterolo (Figura 3) suggeriscono la possibilità che la riduzione delle morti aritmiche<sup>2</sup> e degli eventi coronarici acuti possano influenzare favorevolmente la prognosi dei pazienti con scompenso cardiaco severo (classe NYHA II-IV). D'altra parte non è noto se il (potenziale) beneficio di questi farmaci si aggiunga a quello (dimostrato) già ottenibile con ACE-inibitori, beta-bloccanti, spironolattone, vasodilatatori, diuretici e digitale e, nel caso tale beneficio fosse presente, se la sua entità sia rilevante clinicamente.

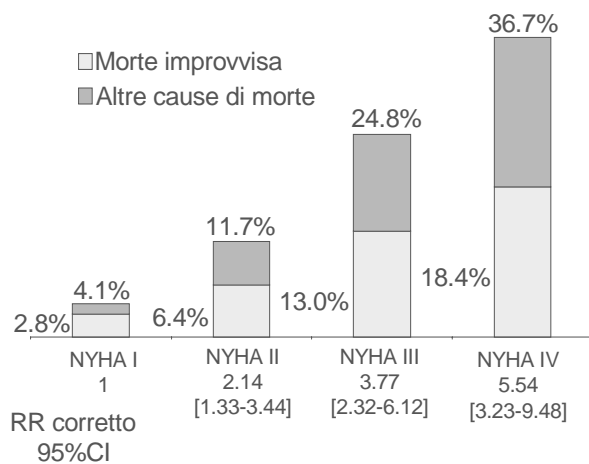
### Gli effetti pleiotropici e la fisiopatologia dello scompenso

In una recente review Eugene Braunwald e Michael Bristow hanno riassunto i principali meccanismi metabolici e fisiopatologici alla base dello sviluppo/progressione dello scompenso cardiaco<sup>3</sup> sottolineando che i difetti intrinseci di contrattilità miocardica presenti in tali pazienti possono essere, almeno parzialmente corretti dalla terapia medica. Agendo quindi sul miglioramento della funzionalità sistolica e sulle vie coinvolte nell'ipertrofia/remodeling ventricolare si migliora la prognosi del paziente scompensato sia in termini di prolungamento della sopravvivenza che di riduzione delle ospedalizzazioni. I "punti di attacco" esemplificati in questa review sono molti e ovviamente complessi. La tabella 1 e la figura 4 riassumono brevemente tale complessità e sottolineano l'importanza di diverse vie metaboliche e meccanismi fisiopatologici coinvolti nella progressione/evoluzione del cuore scompensato.

Gli effetti pleiotropici degli n-3 PUFA e delle statine possono essere chiamati in causa nel modificare/modulare molti di questi meccanismi. Il razionale che ne consegue è certamente interes-

Figura 1

#### Mortalità totale ed improvvisa ad 1 anno nei pazienti con scompenso cardiaco (Registro IN-CHF su 11070 pazienti)



agire sia sulle componenti fisiopatologiche che conducono ad un peggioramento/progressione della disfunzione ventricolare sia sulla riduzione del rischio di eventi potenzialmente fatali (aritmie, infarto miocardico):

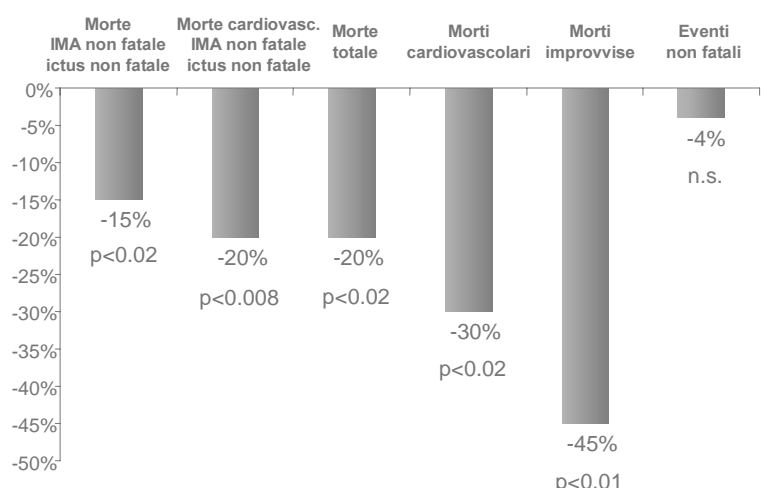
1. Gli effetti antiaritmogenici degli n-3 PUFA e quelli ipocolesterolemizzanti delle statine candidano questi farmaci: alla riduzione delle morti aritmiche (frequenti nei pazienti con scompenso, v. figura 1); alla riduzione del rischio di infarto miocardico acuto, cioè di un evento che sicuramente peggiora la funzionalità cardiaca, già compromessa, di questi pazienti
2. Gli effetti pleiotropici di n-3 PUFA e rosuvastatina, suggeriscono la possibilità di intervenire su quei meccanismi fisiopatologici metabolici e funzionali che sono alla base del peggioramento/progressione dello scompenso cardiaco.

#### Riduzione del rischio di eventi clinici

I risultati del GISSI-Prevenzione in pazienti con pregresso infarto miocardico ma senza

Figura 2

#### Risultati del trattamento con PUFA n-3 (GISSI-prevenzione)



Variazioni % del rischio

**TABELLA 1 - EFFETTI DI N-3 PUFA E STATINE DERIVATI DALLA RICERCA SPERIMENTALE IN VITRO ED IN VIVO**

	Meccanismi principali nell'insufficienza cardiaca	Effetti n-3 PUFA	Effetti Statine
Anormalità del metabolismo energetico	↓ creatinfosfato, ↓ ATP/ADP, anormalità respirazione mitocondriale	↑ PPAR-α	↑ PPAR-α
Alterata espressione o funzione delle proteine contrattili	Cambiamento nell'espressione genica delle catene leggere e pesanti di miosina, e di troponina T (shift verso espressione proteine "fetali")		↓ espressione geni fetali β-MHC
Anormalità accoppiamento eccitazione-contrazione	Prolungamento delle correnti di Ca <sup>++</sup> e ↑ delle concentrazioni diastoliche di Ca <sup>2+</sup> forse per alterazioni del funzionamento o espressione dell'ATPasi del reticolo sarcoplasmatico (SERCA-2a)	↓ sovraccarico intracellulare di Ca <sup>2+</sup> e ↓ MVO <sub>2</sub> a parità di forza di contrazione	miglioramento indici di funzionalità ventricolare (dP/dt <sub>max</sub> e dP/dt <sub>min</sub> )
Anormalità del citoscheletro	Eccessiva polimerizzazione dei microtubuli; ↑ concentrazioni di desmina, tubulina, vinculina, distrofina, talina, e spectrina; ↓ proteine sarcomeriche (α-actinina, titina, miomesina)		↓ polimerizzazione actina del citoscheletro delle cellule endoteliali (Rho-mediata)
Alterazioni trasduzione segnale recettori β-adrenergici	Down-regulation dei recettori β <sub>1</sub> -adrenergici	Modulazione β-adrenergica tramite adenilato-ciclasa	
Ipertrofia ventricolare e rimodellamento del ventricolo sinistro (ipertrofia patologica)	Stiramento/Stress di parete (Gq/PLC/PKC, canali ionici del sarcolemma), Angiotensina II (Recettore AT <sub>1</sub> , Gq/PKCβ, TK, MAPK, JAK/STAT), Norepinefrina (vie α- e β- adrenergiche e stress ossidativo), Endotelina (Recettori ET <sub>A</sub> , Gq/PKCβ, calcineurina, CAMK), Ca <sup>2+</sup> (kinasi CAM e calcineurina), TNFα (Recettori TNF, MAPK, PKC), IL-1β (Recettori IL-1, MAPK, TK), Cardiotrofina-1 (Gp 130)	↓ mediatori infiammazione, modulazione canali ionici, ↓ endotelina, ↑ ossido nitrico, ↓ TNF, ↓ sovraccarico di Ca <sup>2+</sup>	↓ mediatori infiammazione, ↓ attività ACE, ↓ endotelina, ↑ ossido nitrico
Matrice extracellulare	↑ espressione di proteine della matrice extracellulare (collagene, fibronectina, MMPs) ↓ espressione TIMPs	espressione ↓ MMP-2 e ↑ TIMP-2	↓ espressione MMPs
Apoptosi dei cardiomiociti	Morte cellulare programmata implicata nel rimodellamento e nella transizione da ipertrofia adattativa a ipertrofia patologica; regolata da ipossia, G-proteins tramite recettori α- e β- adrenergici, angiotensina II, TNF-α, danno cellulare (per es. radicali liberi), danno mitocondriale, overload di Ca <sup>2+</sup> , recettori Fas del sarcolemma, proteasi (per es. caspasi), ↑ espressione di Bax, ↓ espressione di Bcl-2	↓ o ↑ apoptosi in funzione dei modelli sperimentali e dei meccanismi coinvolti: nel primo caso prevarrebbe la protezione nel rimodellamento, nel secondo si ridurrebbe la proliferazione di cellule muscolari lisce della parte vasale	↓ o ↑ apoptosi in funzione dei modelli sperimentali e dei meccanismi coinvolti: nel primo caso prevarrebbe la protezione nel rimodellamento, nel secondo si ridurrebbe la proliferazione di cellule muscolari lisce della parte vasale
Cambiamenti neuroormonali	Attivazione del RAAS e dell'asse ipotalamico-neuroipofisario e quindi del sistema adrenergico, rilascio di endotelina, ↑ carico emodinamico, ipertrofia cardiaca, ↑ frequenza cardiaca con maggior consumo energetico, ↑ espressione citochine infiammatorie con ↓ contrattilità e ↑ dilatazione miocardica, ↑ uptake di Ca <sup>2+</sup> per fosforilazione del fosfolambano per ↑ AMP <sub>c</sub> conseguente ad attivazione dei recettori β <sub>1</sub> , release di AVP e IL-1, ↓ ossido nitrico	Possibile effetto vagotonico (↑ HRV), ↓ endotelina, ↑ ossido nitrico, ↓ mediatori infiammazione, ↓ sovraccarico di Ca <sup>2+</sup> , miglioramento metabolismo energetico, ↑ contrattilità	Possibile effetto vagotonico (↑ HRV), ↓ attività ACE, ↓ endotelina, ↑ ossido nitrico, ↓ mediatori infiammazione
Attivazione citochine pro-infiammatorie	Implicate nel rimodellamento con ipertrofia patologica e nell'apoptosi con danno miocardico e ↓ funzione ventricolare	↓: NF-kB, Activator protein-1, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF-α, TGF-β, AA, TxA <sub>2</sub> , PDGF, L <sub>T</sub> B <sub>4</sub> , PCR, ROS, MMPs, VCAM-1, ELAM-1, E-selectin, ICAM-1 ↑: L <sub>T</sub> B <sub>5</sub> , PGI <sub>2</sub>	↓: NF-kB, IL-1, IL-6, cicloossigenasi-2, TNF-α, TGF-β, TxA <sub>2</sub> , MCP-1, PDGF, PCR, ROS, o-LDL, linfociti NK, MMPs
Ischemia miocardica nel cuore scompensato	Episodi di ischemia acuta implicati nello "stunning" ed "ibernazione" miocardica responsabili di ↓ contrattilità miocardica	↓ markers e migliore recupero contrattile durante ischemia acuta	Riduzione eventi ischemici coronarici

**Legenda:** PPAR-α = Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-α (regolazione espressione dei geni coinvolti nell'ossidazione lipidica e nella termogenesi); MVO<sub>2</sub> = consumo miocardico di ossigeno; MMPs = metalloproteinasi (degradazione componenti matrice extracellulare); TIMPs = inibitori naturali delle MMPs; PLC = fosfolipasi C; AT<sub>1</sub> = recettore di tipo 1 dell'angiotensina II; MAPK = mitogen activated protein kinase; PKC = proteinchinasi C; RAAS = sistema renina-angiotensina-aldosterone; AVP = vasopressina; HRV = variabilità frequenza cardiaca; AA = acido arachidonico; PGI<sub>2</sub> = prostaciclina; PDGF = Platelet-derived growth factor; L<sub>T</sub> = leucotriene; PCR = proteina C reattiva; ROS = metabolici tossici ossigeno; NF-kB = Nuclear Factor KB (regolazione risposta infiammatoria); VCAM-1, ELAM-1, E-selectin, ICAM-1 = molecole di adesione; NK = natural killer; MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1; Rho= mediatore intracellulare coinvolto nell'organizzazione del citoscheletro, nella regolazione trascrizionale, nel traffico di membrana, nella crescita cellulare.

## Heart Protection Study

EVENTI VASCOLARI PER LIVELLI DI LDL AL BASALE

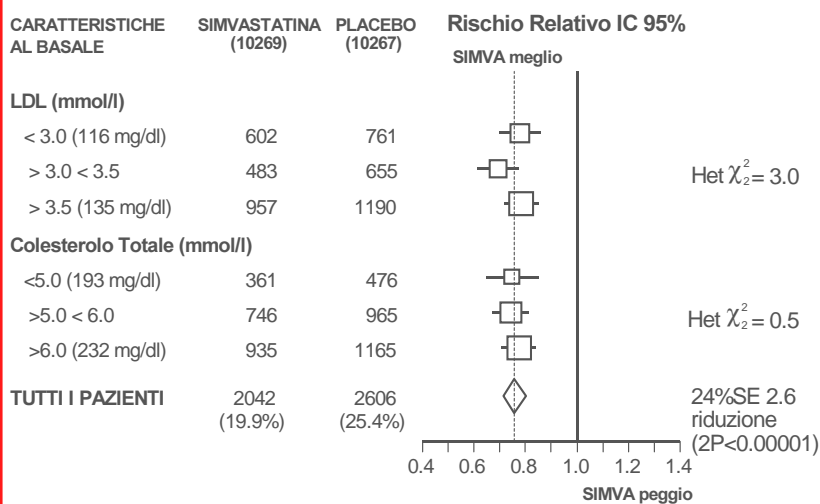


Figura 3

simo protettivo, come suggerito da Mc Lennan et al in modelli animali<sup>4</sup>. Tuttavia è stato recentemente proposto di utilizzare inibitori dell'ossidazione degli acidi grassi per contrastare gli effetti metabolici negativi indotti dall'ischemia acuta<sup>5</sup>.

### Conclusioni

Il GISSI-HF permetterà di dare una risposta alle tante domande/ipotesi su n-3 PUFA e statine valutando l'effetto finale clinicamente rilevante di questi farmaci, cioè la riduzione della mortalità e delle ospedalizzazioni. A prescindere dalla positività o negatività del risultato, i sottoprogetti del GISSI-HF aiuteranno a comprendere meglio i dati ottenuti e a riflettere sull'esistenza/importanza dei tanti meccanismi di azione proposti nella realtà del paziente della pratica clinica.

sante, stimolante, promettente. E' evidente però che le tante ipotesi fisiopatologiche proposte (pur ragionevoli) non sono sufficienti di per sé a giustificare l'uso di questi farmaci nei pazienti con scompenso cardiaco. Esse devono trovare conferma nei risultati clinici di un large scale clinical trial come il GISSI-HF: i tanti esempi in cardiologia di ipotesi plausibili ma sconfessate dai risultati dei trial lo impongono.

### Non tutte le ipotesi sono a favore

I tanti effetti positivi degli n-3 PUFA e delle statine evocano l'idea di farmaci/panacea utili in qualsiasi condizione. Tuttavia, non tutte le ipotesi sono a favore del loro utilizzo e l'uso delle statine nei pazienti con insufficienza cardiaca potrebbe non essere favorevole. Per esempio, la ridotta sintesi di mevalonato determinata dalle statine potrebbe diminuire la disponibilità di ubiquinone<sup>7</sup> composto essenziale per la respirazione mitocondriale (peggiorando così la funzionalità contrattile). D'altra parte la miopatia è un noto problema della terapia con statine (v. "Sicurezza delle statine") e sorge quindi un dubbio ulteriore nel caso di soggetti che già presentano un deficit di contrattilità miocardica e problemi "energetici". Inoltre, sembrerebbe che livelli ematici elevati di colesterolo blocchino la tossina batterica LPS<sup>6</sup> che, a sua volta, stimola la produzione di citochine proinfiammatorie. Il blocco del LPS ridurrebbe quindi gli stimoli infiammatori e contribuirebbe a limitare la progressione dello scompenso. Per gli n-3 PUFA, invece, il miglioramento cronico dell'utilizzo dei combustibili intracellulari (aumento della  $\beta$ -ossidazione) dovrebbe essere un meccani-

1. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22
2. Gli effetti antiaritmogenici degli n-3 PUFA sono suffragati dagli studi sperimentali di Alexander Leaf e Peter McLennan su miociti in coltura, preparati di cuore isolato, ratti e cani. Tra i lavori più recenti: a) Pepe S, McLennan PL. Dietary fish oil exerts direct antiarrhythmic action in myocardium of the rat. *J Nutr.* 1996;126:34-42 b) Pepe S, McLennan PL. Cardiac Membrane Fatty Acid Composition Modulates Myocardial Oxygen Consumption and Postischemic Recovery of Contractile Function. *Circulation.* 2002;105:2303-2308 c) Leaf A. The electrophysiological basis for the antiarrhythmic actions of polyunsatu-

**Circoli patologici attivi in presenza di danno miocardico che portano a disfunzione ventricolare: la cascata di eventi determina un'alterata espressione genica e/o morte cellulare che contribuiscono all'ulteriore peggioramento della funzionalità ventricolare**

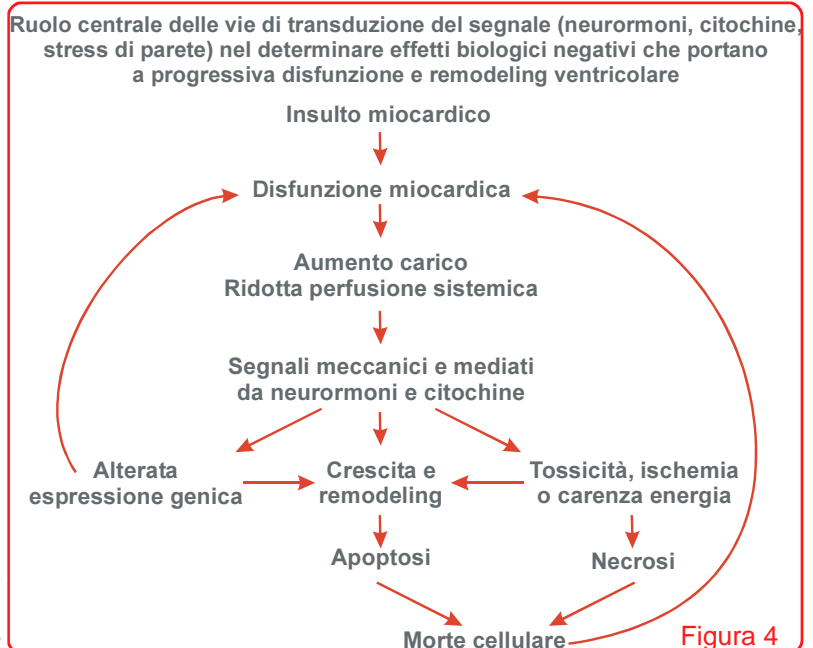


Figura 4

Da: Bristow MR. Management of heart failure. In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; In stampa.

- rated fatty acids. Eur Heart J 2001; 3:D98-D105.
- Braunwald E, Bristow M. Congestive Heart Failure: Fifty Years of Progress. *Circulation*. 2000;102:IV-14 –IV-23.
  - McLennan P. *Circulation* 2002.
  - Editorial. Partial fatty acids oxidation inhibitors: a potentially new class of drugs for heart failure. Eur J Heart Failure 2002;4:3-6.
  - Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-3.
  - Marz W, Siekmeier R, Muller HM, Wieland H, Gross W, Olbrich HG. Effects of lovastatin and pravastatin on the

survival of hamsters with inherited cardiomyopathy. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5: 275-9. De Lorgeril M, Salen P, Bontemps L, Belicghard P, Geysant A, Itti R. Effects of lipid-lowering drugs on left ventricular function and exercise tolerance in dyslipidemic coronary patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999 Mar 33:3 473-8. Permanetter B, Rossy W, Klein G, Weingartner F, Seidl KF, Blomer H. Ubiquinone (coenzyme Q10) in the long-term treatment of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1992; 13: 1528-33

## IL CARDIOPATICO ISCHEMICO SCOMPENSATO DEVE RICEVERE UNA STATINA? E SE LA TERAPIA È IN CORSO, SI PUÒ SOSPENDERLA PER RANDOMIZZARE IL PAZIENTE?

Si tratta di due domande particolarmente attuali ed importanti per il nostro studio che molti ricercatori GISSI-HF si sono posti. Le risposte però non possono essere "lapidarie" ed è necessario fare un breve, ma rigoroso percorso logico prima di chiarire ulteriormente la posizione del Comitato Direttivo del GISSI-HF.

- La popolarità delle statine deriva dalla loro grande efficacia dimostrata da numerosi trial (con metodologia e dimensioni sicuramente adeguate) condotti sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.
- Non esistono evidenze sull'efficacia delle statine in pazienti con insufficienza cardiaca. I pazienti con cardiopatia ischemica ed insufficienza cardiaca sono stati esclusi da tutti i trial che hanno valutato l'efficacia delle statine, tranne che in due piccoli studi (MARS 1993, PLACII 1995). Si potrebbe discutere sui motivi della loro esclusione dai grandi trial (dal sospetto di non

### Statine ed insufficienza cardiaca

I risultati di studi recenti aumentano le preoccupazioni sulla sicurezza della terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti scompensati affetti da cardiopatia ischemica

Attualmente la sospensione della terapia con statine è assolutamente giustificabile quando un paziente sviluppa insufficienza cardiaca.

Tale sospensione riduce l'utilizzo potenzialmente immotivato di politerapie comprendenti farmaci privi di dimostrazione di efficacia e che potrebbero essere dannosi. E' ormai urgente l'esecuzione di trial randomizzati per verificare l'efficacia delle statine nell'insufficienza cardiaca.

Louis A. Eur J Heart Failure 2001;3:351

efficacia delle statine negli scompensati, al timore di effetti collaterali dannosi per questa particolare tipologia di pazienti), ma si tratterebbe solo di supposizioni.

3. A favore dell'uso delle statine nei pazienti scompensati (ma sempre escludendo i soggetti con insufficienza cardiaca severa) esistono soltanto i risultati di analisi post-hoc (e quindi di studi non randomizzati, su campioni limitati di pazienti, e con bassa potenza statistica) condotte su alcuni database (per es. CARE) che ne suggeriscono l'efficacia.

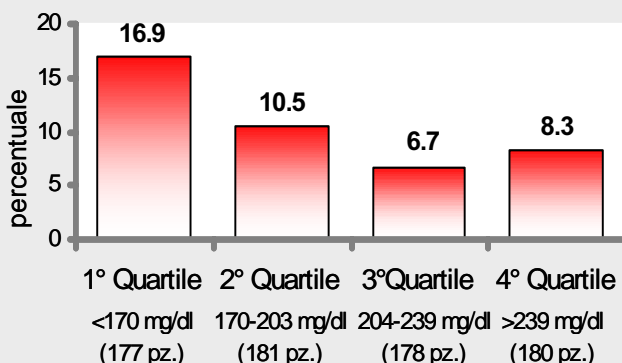
4. La predittività dei livelli di colesterolemia nel paziente scompensato è diversa. I risultati del Registro IN-CHF dell'ANMCO (Figura) evidenziano una mortalità decisamente maggiore nei pazienti con colesterolo totale < 200 mg/dl rispetto a quelli con colesterolemia più elevata. Anche in questo caso si tratta di uno studio non randomizzato e quindi insufficiente a trarre conclusioni.

### Raccomandazioni NICE per l'uso di statine in pazienti scompensati con cardiopatia ischemica

Poichè i pazienti con insufficienza cardiaca sono stati quasi sempre esclusi dai trial, non esiste alcuna evidenza sulla cui base è possibile raccomandare l'uso di statine

L'uso delle statine dovrà essere basato su considerazioni cliniche e pratiche, ad esempio se il paziente era già in trattamento con statine prima della diagnosi

**Registro IN-CHF**  
Colesterolo totale e mortalità ad 1 anno in pazienti con insufficienza cardiaca



Riassumendo le attuali conoscenze sull'uso delle statine nei pazienti ischemici scompensati:

- non esistono evidenze scientifiche valide (trial) che ne dimostrino l'efficacia;
- esistono analisi post-hoc che ne suggeriscono la potenziale utilità in scompensati lievi;
- esistono risultati di studi osservazionali che evidenziano maggiore mortalità nei soggetti con colesterolemia relativamente bassa (< 200 mg/dl);
- gli effetti negativi delle statine (soprattutto il rischio di miopatia, v. "Sicurezza delle stati-

(Continua a pagina 6)

ne”) suggeriscono cautela in pazienti scompensati che hanno problemi di contrattilità e di bilancio energetico del cardiomiocita.

Tali incertezze impediscono di trasferire *tout court* i risultati dei trial sulle statine ai pazienti scompensati ed hanno indotto il National Institute for Clinical Excellence (NICE) in Gran Bretagna ad emanare linee guida nelle quali si afferma che “non esiste alcuna evidenza sulla cui base è possibile raccomandare l’uso di statine (in pazienti scompensati con cardiopatia ischemica, n.d.t.)” e quindi che l’uso della statine dovrà essere basato sul giudizio clinico

sul singolo paziente (anche se è oggettivamente difficile emettere giudizi in assenza di evidenze scientifiche, n.d.r.).

La risposta eticamente più valida in situazioni di incertezza/ignoranza è ammettere l’assenza di evidenze scientifiche valide e randomizzare i pazienti scompensati con cardiopatia ischemica nell’ambito di uno studio rigoroso come il GISSI-HF. Solo i trial, infatti, possono fornire risposte certe e rapide dalle quali possano beneficiare tutti i pazienti, garantendo così terapie realmente efficaci ed evitando l’uso empirico e prolungato di farmaci inutili o addirittura dannosi.

## risposte

### Il cardiopatico ischemico scompensato deve ricevere una statina ?

La terapia con statine non è raccomandata nei pazienti ischemici scompensati. In particolari pazienti e solo se si è convinti dell’assoluta necessità di una terapia con statine è bene includere il paziente in R1 (“ipotesi n-3 PUFA”) e non randomizzare il paziente in R2 (“ipotesi rosuvastatina”)



### E se la terapia è in corso, si può sospenderla per randomizzare il paziente ?

Poiché la terapia con statine non è raccomandata nei pazienti ischemici scompensati, è possibile/consigliabile sospendere il trattamento, rivalutare il paziente nel suo complesso e decidere di conseguenza sull’opportunità di randomizzarlo in R2 (“ipotesi rosuvastatina”)



## SICUREZZA DELLE STATINE

Le statine hanno rivoluzionato il trattamento delle dislipidemie. Sono ormai numerosi i trial che

mano in un’ampia popolazione di soggetti ad alto rischio cardiovascolare e livelli lipidemici anche non elevati (colesterolemia totale > 135mg/dl) sia l’efficacia delle statine in pazienti con diverse caratteristiche cliniche (età, sesso, colesterolemia al baseline, presenza di fattori di rischio e di patologie cardiovascolari) che la loro sostanziale sicurezza.

Tuttavia è bene ricordare che i trial clinici rappresentano una pratica cli-

nica “particolare”, condotta cioè da specialisti, con grande attenzione alla sorveglianza della comparsa di eventuali effetti collaterali e spesso con una fase di run-in di qualche settimana (una sorta di test pre-randomizzazione) volta ad escludere i soggetti meno aderenti alle raccomandazioni terapeutiche (per aumentare la probabilità di compliance di lungo periodo durante lo studio) e quelli con minore tolleranza (effetti collaterali precoci) al trattamento sperimentato. Tutto ciò fa sì che l’utilizzo delle statine nella pratica clinica possa avvenire, anche in ma-

### Tab. 1 - Definizione di miopatia

**Mialgia:** dolore o debolezza muscolare senza elevazione della creatinasi (CK)

**Miosite:** sintomi muscolari con aumento contenuto della CK

**Rabdomiolisi:** sintomi muscolari con aumento della CK superiore a 10 volte i limiti di normalità ed aumento della creatinemia (spesso accompagnata da emissione di urine scure e mioglobiuria) che in alcuni casi può progredire fino all’insufficienza renale acuta

hanno dimostrato, sia in prevenzione primaria che secondaria, la loro efficacia nel ridurre in maniera importante il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non fatali (una review estesa sull’argomento è contenuta nel report dell’ “Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program (NCEP), JAMA 2001;285:2486-97). I recenti risultati dello Heart Protection Study (Lancet 2002;360:7-22) confer-

Tab. 2 - Incidenza di miopatia durante il trattamento con statine

Disturbi o dolori muscolari e articolari (riportati con uguale frequenza nei trial nei soggetti randomizzati a placebo o a statine)	~ 5%
Miopatia severa (CK > 10 volte limiti di normalità):	0.08%
Rabdomiolisi fatale	< 1 morte/millione di prescrizioni

**Tab. 3 - Fattori che aumentano il rischi di sviluppo di miopatia da statine**

- Uso di statine a dosaggi elevati
- anziani (>80 anni, specie se donne)
- corporatura esile
- malattie multisistemiche (diabete, insufficienza renale)
- terapia plurifarmacologica
- periodo post-operatorio
- co-trattamento con farmaci specifici: Fibrati (tutti i fibrati, il gemfibrozil in particolare); Acido nicotico (raramente); ciclosporina; Antifungini azoici (Itraconazolo e ketoconazolo); Antibiotici macrolidi (Eritromicina e claritromicina); Inibitori delle proteasi HIV; Nefazodone (antidepressivo); Verapamil; Amiodarone; Consumo ingente (> 250 cc/die) di succo di pompelmo; Abuso di alcool (anche indipendentemente dall'uso di statine)

niera allargata, con tranquillità (sia per efficacia che sicurezza). La ovvia maggiore eterogeneità della popolazione generale richiede però l'adozione di alcune elementari norme di "buon senso" che mettano al riparo da possibili effetti collaterali dannosi, norme che sono state spesso adottate nei trial clinici sia come criteri di esclusione dei pazienti dallo studio sia come regole di comportamento durante la terapia. Il caso della cerivastatina, infatti, ha causato un'enorme preoccupazione nella popolazione e nel mondo medico ed ha portato in alcuni casi anche alla sospensione (precauzionale, ma spesso immotivata) della terapia con statine in soggetti che sicuramente ne potevano avere un grande beneficio (sic!). Per tale motivo l'American College of Cardiology (ACC), l'American Heart Association (AHA) e il National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) hanno costituito un panel di esperti che ha stilato un elenco di raccomandazioni per l'uso sicuro delle statine nella pratica clinica (JACC 2002;40:567-72).

E' bene chiarire che le manifestazioni della miopatia da statine (v. Tabella 1) sono variegata, in genere di lieve entità, e, soprattutto, sono comuni a tutte le statine (Tabella 2).

**In caso di somministrazione contemporanea di statine e anticoagulanti orali controllare INR**

La cerivastatina si distingue dalle altre statine "solo" per la maggiore frequenza con cui tali effetti si manifestano nei pazienti in trattamento farmacologico. In particolare, l'incidenza di rhabdmiolisi fatale è da 16 ad 80 volte più elevata nei pazienti trattati con cerivastatina rispetto al trattamento con altre statine. E' importante comunque notare che la rhabdmiolisi si può manifestare anche in pazienti trattati solo con fibrati e che l'associazione statine-fibrati, pur se molto efficace nel controllo delle iperlipidemie combinate, aumenta ulteriormente il rischio di rhabdmiolisi associato alle statine. Nei trial oggi a disposizione,

terapia (per es. diabete) altri fattori rappresentano controindicazioni vere e proprie al loro uso (per es. terapia con ciclosporina). Dopo una attenta anamnesi e valutazione del paziente, prima dell'inizio della terapia è bene eseguire la determinazione del profilo lipidico, delle transaminasi epatiche, e della creatinasi per escludere soggetti con valori già aumentati (Tabella 4). Durante il trattamento è necessario porre attenzione al rilevamento di sintomi sospetti di miopatia e nel caso eseguire i controlli ematochimici necessari seguendo nel tempo l'evoluzione della situazione. In molti casi, infatti, si tratta di disturbi temporanei che regrediscono rapidamente; a volte può rendersi necessaria la riduzione del dosaggio o la sospensione della terapia. A volte la sospensione della terapia è so-

**Tab. 4 - Precauzioni nell'uso delle statine**

**Prima dell'inizio del trattamento:**

Profilo lipidico, transferasi alanica ed aspartica (controindicazione se > 3 volte i limiti di normalità), CK (aumento lieve: cautela; aumento > 10 volte i limiti di normalità: controindicazione).

**Nelle prime 8-12 settimane di trattamento ed in seguito ad ogni visita di follow-up:**

Valutare l'insorgenza di cefalea, dispepsia, dolore o debolezza muscolare; eseguire il dosaggio delle transaminasi epatiche da ripetere annualmente (o più frequentemente se indicato).

**In caso di comparsa di sintomi muscolari:**

Valutazione della funzione tiroidea (l'ipotiroidismo aumenta il rischio di miopatia) e dosaggio della CK: se valori di CK 3-10 volte superiori ai limiti di normalità ricontrollare il paziente settimanalmente; se valori >10 volte dei limiti di normalità sospendere il trattamento con statina.

circa 600 pazienti sono stati trattati con questa associazione, ma solo l'1% dei pazienti ha avuto un aumento della CK > 3 volte e solo l'1% dei pazienti ha dovuto sospendere il trattamento a causa di problemi muscolari.

Per ridurre il rischio di complicanze è necessario seguire alcune semplici regole nella valutazione iniziale dei pazienti da sottoporre a terapia e nella loro sorveglianza durante il trattamento.

Mentre alcuni fattori (Tabella 3) devono solo far scattare un "campanello d'allarme" ed indurre ad una mag-

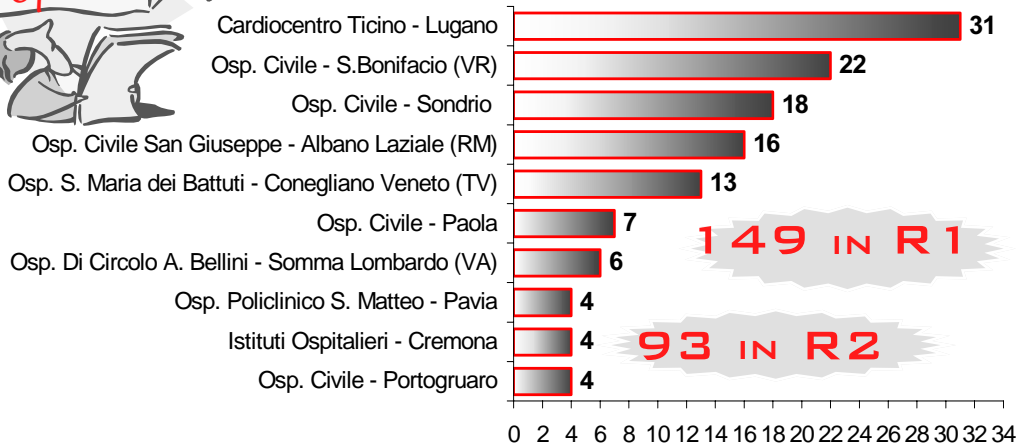
gior sorveglianza durante la

lo temporanea ed i fenomeni muscolari non si ripresentano alla sua ripresa.

A questo punto è bene sottolineare che le statine sono farmaci estremamente efficaci nel ridurre il rischio cardiovascolare è che quindi debbano essere utilizzate nei pazienti a rischio cardiovascolare elevato. Come tutti i farmaci di grande efficacia, le statine non sono però scevre da effetti collaterali e quindi devono essere utilizzate con la stessa cautela di altri farmaci di provata efficacia, particolarmente nei soggetti più anziani, con patologie multisistemiche e nel corso di politerapie che possono favorire l'insorgenza di interazioni farmacologiche negative.



## PAZIENTI RANDOMIZZATI



**inviare le schede**

**Aiutateci a svolgere al meglio il nostro lavoro facendoci pervenire i dati in tempo reale**

## SOTTOPROGETTI (PERSONE DI RIFERIMENTO)

<p><b>Blood</b> R. Latini, S. Masson tel. 02/39014454 - fax 02/33200049 LATINI@MARIONEGRI.IT</p>	<p><b>Exercise</b> C. Schweiger* tel. 055/571136 - fax 055/572981 CSCHWE@TIN.IT</p>
<p><b>Genetico</b> M.G. Franzosi, L. Crociati tel. 02/39014482 - fax 02/33200049 FRANZOSI@MARIONEGRI.IT</p>	<p><b>Eco</b> S. Ghio tel. 0382/503718 - fax 0382/501884 S.GHIO@SMATTEO.PV.IT</p>
<p><b>Holter</b> M.T. La Rovere tel. 0385/2471 - fax 0385/61386 MTLAROVERE@FSM.IT</p>	<p><b>"Nuove adesioni sono benvenute"</b></p>

\*c/o Centro Studi ANMCO

## LA RETE GISSI-HF



## novità

Il Medicines Evaluation Board dell'Olanda ha approvato la rosuvastatina per la terapia della ipercolesterolemia primaria e della dislipidemia mista. Questa prima approvazione darà avvio alla procedura di mutuo riconoscimento per la registrazione in altri paesi europei, tra cui l'Italia.

## QUESTIONS AND ANSWERS

## Il ticket per gli esami strumentali e di laboratorio?

- Lo studio GISSI-HF non prevede l'esecuzione di esami addizionali a quelli già normalmente eseguiti per seguire pazienti scompensati e quindi non incide, se non minimamente, sulla normale routine assistenziale.
- La convenzione economica stipulata con le singole amministrazioni ospedaliere è in grado di garantire la completa gratuità dei test previsti dal protocollo utilizzando una parte del fee-per-patient.
- C'è da considerare inoltre che la maggioranza dei pazienti del GISSI-HF (70-90%?) ha titoli per esenzione dal pagamento del ticket per la patologia di base (es. eziologia dello scompenso: ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, etc; invalidità totale per scompenso grave; età; reddito; etc.).

## Il trapianto Cardiaco?

Il paziente sottoposto a trapianto cardiaco non esce dallo studio e deve essere seguito per la durata del follow-up secondo le scadenze previste. Al momento del trapianto deve essere compilata la relativa scheda di ospedalizzazione.

## L'emoglobina?

Per un errore tipografico sulla CRF è riportata un'unità di misura sbagliata: mg/dl invece che g/dl. Devono essere riportati i valori in g/dl.

## La stimolazione biventricolare?

I pazienti sottoposti a stimolazione biventricolare possono essere arruolati nello studio.

## COORDINAMENTO E GESTIONE

Centro Studi ANMCO: via La Marmora, 34 50121 Firenze  
Tel. 055 5001703/571136 fax 055 572981  
e-mail: gissihf@anmco.it

Help line clinica  
339 6092097



Controllo qualità e monitoraggio  
055 5522596



Richiesta Materiali

800 314 616



**STEERING COMMITTEE:** L. Tavazzi (chairman), G. Tognoni (co-chairman), M.G. Franzosi, R. Latini, A.P. Maggioni, R. Marchioli, L. Nicolosi, M. Porcu

**DATA AND SAFETY MONITORING BOARD (DSMB):** S. Yusuf (chairman), F. Camerini, J. Cohn, A. De Carli, B. Pitt, P. Poole-Wilson, P. Sleight

**ENDPOINT COMMITTEE:** E. Geraci (chairman), M. Scherillo (co-chairman), F. Cobelli, C. Fresco, G. Levantesi, C. Opasich, F. Rusconi, G. Sinagra, F. Turazza, A. Volpi