

Isosorbide Mononitrate and Cilostazol Treatment in Patients With Symptomatic Cerebral Small Vessel Disease: The Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) Randomized Clinical Trial

[Joanna M Wardlaw](#)¹, [Lisa J Woodhouse](#)², [Iris I Mhlanga](#)², [Katherine Oatey](#)³, [Anna K Heye](#)³, [John Bamford](#)⁴, [Vera Cvorc](#)^{1,5}, [Fergus N Doubal](#)¹, [Timothy England](#)², [Ahamad Hassan](#)⁴, [Alan Montgomery](#)⁶, [John T O'Brien](#)⁷, [Christine Roffe](#)⁸, [Nikola Sprigg](#)², [David J Werring](#)⁹, [Philip M Bath](#)²; [Lacunar Intervention Trial-2 \(LACI-2\) Investigator Group](#)

JAMA Neurol 2023 Jul 1;80(7):682-692

Il Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) è uno studio britannico prospettico multicentrico randomizzato in aperto di fase IIb volto a indagare la fattibilità di reclutamento in successivo trial di fase III, sicurezza (mortalità) ed efficacia espressa come outcome composito (eventi vascolari, deterioramento cognitivo, dipendenza e mortalità) di un anno di trattamento con isosorbide mononitrato e/o cilostazolo in aggiunta alla terapia standard di prevenzione secondaria in pazienti con pregresso ictus ischemico lacunare.

I farmaci in studio sono stati scelti per la loro azione di stabilizzazione endoteliale a livello del microcircolo e quindi con una ipotetica possibilità di modulare il danno di parete a livello delle arterie perforanti associato alla malattia dei piccoli vasi cerebrali e di ridurre conseguentemente la comparsa di disturbi cognitivi e di nuovi eventi vascolari.

Nell'arco di tre anni (2018-2021) sono stati reclutati 363 pazienti con un pregresso ictus lacunare in terapia di prevenzione secondaria standard (antiaggregante, antipertensiva e ipolipemizzante) occorso tra 27 e 244 giorni (mediana di 79 giorni) prima della randomizzazione, allocati a ricevere per 12 mesi terapia con isosorbide mononitrato (40-50 mg/die) e/o cilostazolo (200 mg/die) vs la sola terapia medica standard di prevenzione secondaria. I gruppi erano bilanciati per età, sesso, disabilità, NIHSS, fattori di rischio, comorbidità, terapia di prevenzione secondaria, tempo tra stroke e randomizzazione, scolarità nonché per funzione cognitiva (MOCA, Trail Making Test parte B) e Fazekas score.

A 12 mesi i pazienti sono stati valutati telefonicamente per verificare disabilità, comparsa di nuovi eventi vascolari, stato cognitivo (tMOCA, Telephone Interview of Cognitive Status), umore, qualità di vita; inoltre i pazienti sono stati sottoposti a RM cerebrale, controllo della pressione arteriosa e Trail Making Test parte B.

Lo studio si è dimostrato fattibile: il 13,8% dei partecipanti non è stato sottoposto a valutazione cognitiva a 12 mesi e il 94,5% ha assunto almeno metà dose dei farmaci in studio, che si sono confermati essere sicuri nonostante un incremento significativo di cefalea nei pazienti trattati con isosorbide mononitrato e di diarrea in quelli trattati con cilostazolo.

Il trattamento combinato con isosorbide mononitrato e cilostazolo si associava a una riduzione significativa dell'outcome composito, deterioramento cognitivo, dipendenza e qualità di vita.

In conclusione lo studio LACI-2 si è dimostrato fattibile, pragmatico nella scelta dell'outcome composito e promettente; necessiterà di uno studio di fase III per potere effettivamente valutare l'eventuale efficacia del trattamento con isosorbide mononitrato e cilostazolo nella prevenzione di eventi vascolari, mortalità dipendenza e decadimento cognitivo in pazienti con pregresso ictus ischemico lacunare, magari utilizzando le medesime scale di valutazione cognitiva al baseline e nei follow-up ed estendendo lo studio a 2-3 anni.