

La facilitazione dell'angioplastica coronarica dopo un infarto.

Antonio Manari
U.O. di Cardiologia Interventistica
Azienda S. Maria Nuova, Reggio Emilia

La facilitazione farmacologica, come strategia aggiuntiva alla riperfusione meccanica con angioplastica (PTCA) in corso di infarto miocardio acuto, si basa sui concetti di pervietà del vaso responsabile di necrosi prima dell'intervento meccanico e sulla possibilità di ridurre il fenomeno della macro o microembolizzazione distale intraprocedurale.

Diversi dati hanno infatti dimostrato come la prognosi a distanza in pazienti sottoposti a PTCA in presenza di vaso pervio (TIMI 2-3), risulti significativamente migliore rispetto a quella dei pazienti trattati con PTCA in presenza di flusso pre-procedurale di tipo TIMI 0-1 (1,2). Accanto a ciò, la possibilità di ridurre farmacologicamente la massa trombotica prima del barotrauma indotto dalla PTCA, è intuitivamente associata a minore rischio di embolizzazione distale.

Un secondo aspetto, di tipo prevalentemente logistico, riguarda la opportunità di occupare il ritardo organizzativo, sia intraospedaliero che legato all'eventuale trasporto interospedaliero del paziente, in modo "attivo", avviando cioè una terapia riperfusiva farmacologica al primo contatto medico. La curva che descrive la relazione tra mortalità e ritardo riperfusivo presenta infatti una ripida pendenza nella fase iniziale, ove è massimo il guadagno di vite salvate, per poi decrescere mano a mano che aumenta il tempo dall'esordio dei sintomi (3). Inoltre, in caso di necessità di trasferimento del paziente da centri non dotati di emodinamica, è dimostrato che se il ritardo aggiuntivo (tra door-balloon e door-needle) dovuto al trasferimento stesso eccede 60 minuti, vengono di fatto annullati i benefici sulla mortalità dell'angioplastica rispetto alla trombolisi (4).

Le possibilità teoriche di facilitazione farmacologica alla PTCA includono l'utilizzo di trombolitici, inibitori delle GP IIb/IIIa o la combinazione di entrambi.

Dallo studio PACT (5), in cui era utilizzata metà dose di trombolitico, è emerso un guadagno di pervietà del vaso di necrosi pre-PTCA nei pazienti pretrattati. A questo studio hanno fatto seguito altre esperienze con trombolitici a dose piena (TNK). Negli studi GRACIA 1 (6) e CAPITAL AMI (7) si sono documentati risultati favorevoli della facilitazione con trombolitico con una significativa riduzione degli eventi compositi nel follow up. Ciò ha

indotto ad inserire nelle linee guida europee l'angioplastica entro le 12 ore dopo trombolisi, anche nei casi di efficace riperfusione indotta dal farmaco (8).

I più recenti risultati dello studio ASSENT IV (9), sia nel follow up a 30 giorni che a 90 giorni, non paiono confermare gli effetti positivi del pretrattamento con TNK a dose piena. Ciò è prevalentemente legato ad una maggiore incidenza di riuclusioni precoci del vaso di necrosi, che hanno comportato un eccesso di re-IMA, necessità di nuove PTCA e maggiore mortalità rispetto al braccio di controllo in cui era effettuata la PTCA primaria. L'interpretazione più probabile di questi risultati è che l'intervento meccanico, a poca distanza di tempo dalla attivazione del sistema coagulativo indotta dal trombolitico, e non controllata da farmaci inibitori piastrinici, porterebbe ad un maggiore rischio di eventi trombotici sia intra che immediatamente post procedurali. A ciò va inoltre aggiunto il rischio di ictus di circa l'1% nei pazienti trattati con trombolisi.

Gli inibitori delle GP IIb/IIIa, ed in particolare l' Abciximab, sono stati valutati in numerosi studi, tutti su piccoli campioni di popolazione. In una meta-analisi su 6 studi randomizzati, Montalescot ha riportato che il pretrattamento con Abciximab migliora significativamente il flusso TIMI pre-PTCA (OR 1,85; $p < 0.001$) ed è anche associato con un trend favorevole nei confronti degli eventi clinici a sei mesi (OR 0,72; $p=0.42$) (10).

Il pretrattamento con Tirofiban è stato valutato in alcuni studi di piccole dimensioni ed ha confermato l'efficacia in termini di flusso pre-procedura. Nello studio TIGER-PA (11) i pazienti trattati precocemente con Tirofiban (in media 33 minuti prima) presentavano un flusso TIMI 3 nel 32% dei casi, contro il 10% dei pazienti con trattamento tardivo. Anche lo studio ON TIME (12) ha confermato una maggiore patency dell'arteria responsabile di necrosi con un trattamento precoce di Tirofiban (TIMI 2-3 43% vs 34%, $p < 0.04$).

Dati solo iniziali sono disponibili per l'Integrilin. Nel INTAMI (13), la somministrazione precoce di eptifibatide ha indotto una significativa maggiore percentuale di flusso TIMI 3 pre-procedura (34% vs 10%), ed anche nel TITAN TIMI 34 (14) la somministrazione precoce del farmaco ha determinato un migliore TIMI frame count rispetto al gruppo di controllo (77% vs 84%, $p=0,049$).

La terapia di combinazione (metà dose di trombolitico associata ad Abciximab) somministrata subito prima della PTCA è stata valutata in alcuni studi meccanicistici (15) ed ha confermato la significativa maggiore percentuale di pervietà (TIMI 2-3) dell'arteria responsabile di necrosi al controllo angiografico eseguito a 90 minuti dopo la terapia. Sono in corso di svolgimento due ampi studi randomizzati (CARESS e FINESSE) che hanno

come end point gli eventi clinici e che quindi potranno apportare ulteriori informazioni nel campo della angioplastica facilitata.

Conclusioni

Al momento le evidenze disponibili indicano che la somministrazione di dosi piene di trombolitico immediatamente prima della PTCA sono associate ad un maggior rischio di eventi trombotici post-procedurali e ad una maggiore incidenza di complicanze emorragiche (sia cerebrali che minori). Una maggiore sicurezza in termini emorragici si può ottenere con l'utilizzo di inibitori GP IIb/IIIa, che sono inoltre in grado di aumentare significativamente la percentuale di pervietà dell'arterie responsabile di necrosi al controllo pre-PTCA.

Infine, anche per la facilitazione farmacologica con terapia di combinazione, vi è dimostrazione di buona efficacia detrombotica, ma siamo ancora in attesa di evidenze certe per quanto riguarda l'effettivo impatto clinico di questa strategia.

Bibliografia

1. Stone GW, Circulation 2001;104:636
2. De Luca G, JACC 2004;43:1363
3. Gersh BJ, JAMA 2005; 293:979
4. Nallamothu, Am J Cardiol 2003;92:824
5. Ross A, JACC 1999;34:1954
6. Fernandez-Aviles F, Lancet 2004; 364:1045
7. Le May MR. JACC 2005;46:417-24
8. Silber S, Eur Heart J 2005;15:1
9. van de Werf F. European Society of Cardiology Congress 2005; September 4-7, 2005; Stockholm, Sweden
10. Montalescot G, JAMA 2004;292:362
11. Lee DP, Circulation 2003;107(1):1497
12. van't Hof AWJ, Eur Heart J 2004;25:837
13. Zeymer U, Eur Heart J 2005;26:1971-77
14. Gibson CM. American Heart Association Scientific Sessions 2005; Nov 13-16, 2005; Dallas, TX
15. Antman EM, Circulation 1999;99:2720