

IL TRATTAMENTO DELL'INFARTO MIocardICO ACUTO CON TRATTO ST SOPRASLIVELLATO: DAL TERRITORIO AL LABORATORIO DI EMODINAMICA

LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELL'INFARTO ACUTO NELLE UTIC CON CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA

Carlo Citone, Achille Gaspardone

UOC di Cardiologia Osp.S.Eugenio ASL RMC. Roma

L'angioplastica coronaria (PTCA) primaria è considerata il trattamento terapeutico migliore nei pazienti affetti da infarto miocardico acuto con ST sopraslivellato (STEMI) ricoverati entro 12 ore dall'inizio dei sintomi, che possano essere trattati da personale esperto entro 90 minuti dall'arrivo in ospedale(1-2). La PTCA ha dimostrato la sua superiorità rispetto ad altre strategie di riperfusionazione coronarica nel ridurre sia la mortalità che il reinfarto a breve e a lungo termine, e nel migliorare la funzione ventricolare sinistra(1,2,3). Tutto questo ha determinato la necessità di modificare i comportamenti terapeutici nelle UTIC fornite di cardiologia interventistica, dove il paziente deve essere avviato il più rapidamente possibile al laboratorio di emodinamica, ma dove il ricorso alla PTCA primaria ha reso necessaria una revisione delle terapie farmacologiche di supporto.

L'**Aspirina** mantiene il suo ruolo fondamentale, anche nei pazienti che vengono avviati a PTCA primaria, per la sua rapidità nell'inibire la produzione di Tromboxano A₂. Il farmaco deve essere somministrato alla dose di 325 mg per os o 250-500 mg e.v e proseguito successivamente alla dose di 75-160 mg per os. Alla dimissione, data l'associazione con farmaci tienopiridinici che aumentano il rischio di sanguinamento da aspirina, è consigliata la dose minima di 75mg/die.(Classe di raccomandazione I nelle linee guida europee e statunitensi) (1,3)

Eparina. Anche l'eparina non frazionata mantiene il suo ruolo fondamentale nell'angioplastica primaria. Viene somministrata in bolo alla dose di 60 U/kg e.v e proseguita e.v controllando l'ACT, che deve essere mantenuto nel range di 200-250 sec. (Classe di raccomandazione I nelle linee guida europee e statunitensi)(1,3)

Il proseguimento della terapia con eparina dopo la procedura è consigliato solo nei pazienti ad alto rischio di complicanze trombo-emboliche. Le eparine a basso peso molecolare sono state poco studiate in corso di PTCA primaria; la difficoltà di misurarne l'effetto durante la procedura e la mancanza di inibitori specifici rendono al momento preferibile l'impiego della eparina non frazionata (1,3).

La Bivalirudina è un polipeptide che inibisce direttamente la trombina in modo reversibile. Il suo impiego comporta un rischio di emorragie minore rispetto all'eparina. Può essere utilmente impiegata in pazienti con trombocitopenia indotta da eparina (Bolo 0,25 mg /Kg seguito da infusione 0,5 mg /Kg/h). (Classe di raccomandazione IIa nelle linee guida europee e statunitensi) (1,4)

Tienopiridine La Ticlopidina ed il Clopidogrel sono potenti farmaci antiplastrinici. Ambedue inibiscono selettivamente l'aggregazione piastrinica indotta da ADP, avendo quindi un effetto sinergico all'aspirina, che agisce, invece, sul metabolismo dell'acido arachidonico. La doppia antiaggregazione con Tienopiridina e Aspirina si è dimostrata la terapia migliore nella prevenzione della trombosi dopo PTCA(3). Le Tienopiridine in commercio hanno dimostrato gli stessi risultati, il Clopidogrel presenta minor rischio di effetti collaterali. Il Clopidogrel, inoltre, ha dimostrato la sua efficacia nello STEMI in due ampi studi randomizzati (CLARITY, COMMIT CCS-2)(5).Le recenti linee guida sia europee che statunitensi, consigliano quindi l'uso del Clopidogrel nella PTCA primaria (Classe di raccomandazione I, livello di evidenza B,C) (1,3). Rimangono ancora controversi alcuni aspetti di tale trattamento; in particolare, quando iniziare la terapia e con quale dose di carico. Le linee guida statunitensi non consigliano di somministrare il Clopidogrel di routine prima del cateterismo diagnostico, per l'elevato rischio di sanguinamento qualora il paziente dovesse essere sottoposto ad intervento di rivascularizzazione chirurgica.(1) Le linee guida europee consigliano, invece, di somministrare la dose di carico del farmaco al primo contatto medico, ritenendo che il beneficio della somministrazione del Clopidogrel sia superiore al rischio di sanguinamento anche nei pazienti sottoposti a By-Pass Aorto-Coronarico in urgenza/emergenza.(3) I protocolli dei diversi gruppi italiani che si sono occupati dell'argomento non sono al momento uniformi. Diversi studi hanno dimostrato che gli effetti del Clopidogrel sull'inibizione piastrinica sono tanto più rapidi quanto è maggiore la dose di farmaco somministrata. Angiolillo e coll (6) hanno dimostrato che la dose di carico di 600 mg produce una più rapida e significativa riduzione dell'attivazione dei recettori piastrinici rispetto ai 300 mg; Gurbel et Al. hanno dimostrato come la dose di carico di 600 mg riduca la percentuale di pazienti non responders (7). Lo studio ARMIDA 2 ha dimostrato come la somministrazione di dose di carico di 600 mg riduca in modo significativo il numero di infarti perioperatori in pazienti sottoposti a PTCA per angina stabile o NSTEMI (8). Le recenti linee guida europee consigliano la somministrazione di Clopidogrel alla dose di 600 mg anche nello STEMI (Raccomandazione di classe I, livello di evidenza C)(3). Tale atteggiamento è ormai accettato dai maggiori centri italiani.

La terapia con clopidigrel deve poi essere proseguita, secondo le linee guida americane, per almeno un mese nei pazienti in cui sia stato impiantato uno stent non medicato e per 6-12 mesi qualora sia stato impiantato uno stent medicato (1); nelle linee guida europee, invece, viene riportata l'opportunità di trattare i pazienti con STEMI, per analogia ai pazienti con NSTEMI, per 9-12 mesi, indipendentemente dal tipo di stent eventualmente impiantato.

Inibitori dei recettori piastrinici IIb/IIIa. Il ruolo centrale svolto dall'attivazione piastrinica in corso di sindromi coronariche acute ha portato allo studio ed alla introduzione in terapia di una classe di farmaci che inibiscono direttamente i recettori piastrinici IIb/IIIa, che costituiscono la via finale comune dell'attivazione piastrinica. Attualmente in Italia sono disponibili tre farmaci di questa classe: l'anticorpo monoclonale Abciximab e le piccole molecole Tirofiban ed Eptifibatide. Diversi studi hanno dimostrato l'utilità della somministrazione di Abciximab in corso di PTCA primaria (9). In particolare lo studio ADMIRAL, condotto in 300 pazienti, ha dimostrato una riduzione della mortalità del 55% e del reinfarto del 50% a 30 giorni nei pazienti trattati con Abciximab + Stent rispetto ai pazienti trattati con solo stent (10). Un argomento molto dibattuto rimane il timing appropriato per la somministrazione del farmaco. Infatti lo studio CADILLAC, condotto su 2082 pazienti suddivisi in diversi bracci di trattamento, non ha dimostrato vantaggi significativi nel gruppo trattato con solo stent rispetto al gruppo trattato con stent ed Abciximab (11). In questo studio il farmaco veniva somministrato nel laboratorio di emodinamica mentre nello studio ADMIRAL l'abciximab veniva somministrato precocemente ed, in un quarto dei pazienti, addirittura in ambulanza od al pronto soccorso. Questi dati sono confermati da una metanalisi di Montalescot et al su sei grandi trials clinici dove si dimostra che la precoce somministrazione di inibitori dei recettori piastrinici IIb/IIIa migliora la perfusione coronarica e l'outcome clinico dei pazienti (12). D'altra parte già lo stesso studio ADMIRAL aveva dimostrato una riduzione degli endpoint combinati dell'88% quando l'abciximab era somministrato in ambulanza od al pronto soccorso rispetto ad una riduzione del 33% ottenuta quando il farmaco veniva somministrato più tardivamente, cioè in unità coronarica o nel laboratorio di emodinamica (9). Nei diversi trial effettuati, l'Abciximab ha dimostrato una maggiore efficacia nei pazienti a maggior rischio fra quelli trattati con PTCA primaria; diversi studi clinici non randomizzati hanno dimostrato la maggiore utilità del farmaco proprio nei pazienti ad altissimo rischio (13). Pochi studi hanno utilizzato gli altri farmaci in corso di PTCA primaria. Lo studio Tiger PA relativo a 100 pazienti, utilizzando il Tirofiban, ha dimostrato un miglior successo angiografico ma non miglioramenti significativi degli endpoint combinati (morte, reinfarto, rioposalizzazione) (14). Lo studio RAPIER eseguito su 30 pazienti trattati con eptifibatide non ha dimostrato differenze significative negli endpoint clinici, dimostrando solo un miglior flusso TIMI nei pazienti trattati; si tratta, però, di uno studio non randomizzato e condotto su pochi pazienti (15,16). Le linee guida europee consigliano la somministrazione di Abciximab in tutte le PTCA primarie e preferibilmente nei pazienti ad alto rischio (classe di raccomandazione IIa) (3). Le linee guida statunitensi consigliano di trattare con Abciximab i pazienti con STEMI somministrandolo il più presto possibile prima della PTCA (classe IIa); il Tirofiban e l'Eptifibatide sono consigliati in classe di raccomandazione IIb (1). E' opportuno ricordare, impiegando gli Inibitori dei recettori piastrinici IIb/IIIa, che la funzione piastrinica torna normale dopo circa 24-48 ore dal termine dell'infusione di Abciximab, dopo 4 ore dal termine dell'infusione di Tirofiban e a 2 ore dall'infusione di Eptifibatide. I vantaggi della precoce somministrazione dei inibitori dei recettori piastrinici IIb/IIIa nello STEMI dovrebbero derivare dal miglioramento del grado di flusso TIMI al momento della procedura, dalla riduzione delle complicanze legate alla procedura e da una riduzione delle embolizzazioni distali: tutto ciò ha ripercussioni favorevoli concorrendo al miglior decorso clinico dei pazienti.

Statine Le statine sono utilizzate ormai da diversi anni in prevenzione secondaria nel post infarto; alcuni dati recenti ne consiglierebbero l'utilizzo anche nella fase acuta dell'infarto (17). Questa ipotesi si basa su alcune proprietà delle statine che, oltre ad agire sui lipidi, hanno dimostrato effetti favorevoli sulla disfunzione endoteliale e sulla infiammazione, effetti che possono giustificare il loro impatto favorevole nell'infarto miocardico acuto (17). D'altra parte le statine si sono dimostrate utili nel ridurre lo stato proinfiammatorio che si verifica dopo l'impianto di stent coronarici (18,19); ed un recente studio ha dimostrato l'efficacia della Atorvastatina nel ridurre il rischio di infarti peri procedurali (20). Questi studi ne potrebbero consigliare quindi l'utilizzo anche in corso di angioplastica primaria. Recentemente è stato pubblicato uno studio relativo a 202 paz. con infarto miocardico acuto sottoposti a PTCA primaria, divisi in due gruppi: un gruppo trattato con Sinvastatina e un secondo gruppo non trattato con statine. Nel primo gruppo si è avuto, ad un anno, una significativa riduzione della mortalità (1,9% vs 7,5%) e una significativa riduzione della restenosi (25,7% vs 43,1%) (21). Attualmente, tuttavia, anche le più recenti linee guida non prendono in considerazione l'uso delle statine nella PTCA primaria (1,3).

Terapia farmacologica in corso di PTCA primaria

Eparina non frazionata

Bolo ev guidato da peso o da ACT:	No GP IIb/IIIa Inhibitor 70-100 U/kg o ACT 250-350	GP IIb/IIIa Inhibitor Used 50-70 U/kg o ACT 200-250
-----------------------------------	---	--

Infusione guidata da ACT
(Class I; Level of Evidence: C)

Clopidogrel

Dose di carico: 300/600 mg
Dose di mantenimento: 75 mg per day
Durata:
Bare metal stent—1 mese
Drug-eluting stent—6-12 mesi.
(Class I; Level of Evidence: B)

Inibitori IIb/IIIa

Abciximab:

iniziare appena possibile prima di PCI
dose consigliata: 0.25 mcg/kg iv bolus in 10 / 60 min , seguito da infusione continua di 0.125 mcg/kg/min per 12/18 ore.
(Class IIa; Level of Evidence: B)

Trattamento con **tirofiban** (bolo di 10 mcg per kg seguito da infusione di 0.15 mcg/kg/min per 18 to 24 ore) o

eptifibatide (per pazienti con creatinina inferiore a 2,0 mg/dL),bolo of 180 mcg/kg immediatamente prima della PCI seguito da infusione continua di 2.0 mcg/kg/min ed un secondo bolo di 180 mcg/kg 10 minuti dopo il primo. L'infusione deve essere continuata per 18/24h). (Class IIb; Level of Evidence: C)

ACC/AHA Guidelines STEMI
JAmCollCardiol 2004;44:671
modificato

BIBLIOGRAFIA

- 1) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004;110:588-636
- 2) Zijlstra F, Hoorntje JCA, de Boer MJ et al: Longterm benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1999;341:1413-19
- 3) The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Guidelines for Percutaneous Coronary Interventions Eur Heart J* 2005;26:804-847
- 4) Thrombin-specific anticoagulation with bivalirudin versus heparin in patients receiving fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction: HERO-2 randomised trial. *Lancet*. 2001;358:1855-1863
- 5) Sabatine MS, Mc Cabe CH, Gibson CM, Cannon CP: Design and rationale of Clopidogrel as Adjunctive Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction (CLARITY-TIMI 28) trial. *Am Heart J* Febr, 149:227-233
- 6) Angiolillo DJ, Fernandez Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C et al: High clopidogrel loading dose during coronary stenting: effects on drug response and interindividual variability *Eur Heart J*. 2004;25:1903-1910
- 7) Gurbel PA, Blinden, KP, Hayes KM, et al: The relation of dosing to clopidogrel responsiveness and incidence of high post-treatment platelet aggregation in patients undergoing coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1392-6
- 8) Patti G, Colonna G, Pasceri V et al: Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patient undergoing coronary intervention: results from the RMIDA-2 study. *Circulation* 2005;111:1099-2106
- 9) Neuman J, Kastrati A., Schmitt C, et al. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000 ;35:915-
- 10) Montalescot G, Barragan P, Wittenberg O, et al, for ADMIRAL investigators. *N Engl J Med* 2001;344:1895-1903
- 11) Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al : Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complication (CADILLAC) Investigators. *N Eng J Med* 2002 28;346:954-5
- 12) Montalescot G, Borentain M, Payot L, Collet JP, Thomas D: Early vs late administration of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in primary percutaneous coronary intervention of acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2004;292:362-6
- 13) Antoniucci D., Valenti R, Migliorini A. et al: Abciximab therapy improves survival in patients with acute myocardial infarction complicated by early cardiogenic shock undergoing coronary artery stent implantation. *Am J Cardiol*. 2002; 90:353-57
- 14) Lee DP, Herity NA, Bonnie L, et al: Adjunctive glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition with Thirofiban before primary angioplasty improves angiographic outcomes. *Circulation* 2003;107:1497-150
- 15) Cutlip DE, Cove CJ, Irons D, et al: Emergency room administration of eptifibaide before primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction and its effect on baseline coronary flow. *Am J Cardiol* 2001 ;88:62-64.

- 16) Ohman EM, Kleiman NS, Gacioch G et al. *Combined accelerated tissue-plasminogen activator and platelet GPIIa/IIIb integrin receptor blockade with Integrelin in AMI: Results of IMPACT-AMI.* *Circulation* 1997;95:846-854
- 17) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. *Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes.* *N.Engl.J Med.* 2004;350:1495-504
- 18) Versaci F, Gasparone A, Tomai F et al. *Predictive value of C-reactive protein in patients with unstable angina pectoris undergoing coronary artery stent implantation.* *Am J Cardiol.* 2000 Jan 1;85(1):92-5, A8
- 19) Gasparone A, Versaci F, Proietti I et al. *Effects of Atorvastatin (80 mg) initiated at time of coronary artery stent implantation on C-reactive protein and six months clinical events.* *Am J Cardiol* 2002;90:786-789
- 20) Pasceri V, Patti G, Nuca A, et al. *Randomized trial of Atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention. Results from ARMIDA study.* *Circulation* 2004;110:674-678
- 21) Hong YJ, Jeong M H, Hyun DW et al. *Prognostic significance of simvastatin therapy in patient with ischemic heart failure who underwent percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction.* *Am.J Cardiol.* 2005; 95:619-2