

## **Approccio invasivo nella Sindrome Coronarica Acuta senza sopraslivellamento di ST: quando, come, dove?** **P. Rubartelli, Genova**

### **Premessa**

Le sindromi coronariche acute senza persistente elevazione del tratto ST (SCA-NSTE) sono dovute ad una riduzione acuta o subacuta dell'apporto di ossigeno al tessuto miocardico, dipendente, nella grande maggioranza dei casi, da una riduzione di flusso ematico che a sua volta è sostenuta da instabilizzazione di una o più placche aterosclerotiche, con fenomeni di infiammazione, trombosì, vasocostrizione e microembolizzazione.

Sebbene il meccanismo fisiopatologico sia quasi sempre riconducibile a quello sopra esposto, i pazienti con SCA-NSTE rappresentano una popolazione assai eterogenea, con un profilo di rischio molto variabile. Infatti, in questi pazienti, la prognosi dipende dalla complessa interazione che intercorre tra tre fattori principali: l'importanza della lesione responsabile della SCA (estensione del territorio miocardico, gravità e rischio di occlusione trombotica della lesione colpevole), la cardiopatia pre-esistente (funzione ventricolare sinistra, estensione della malattia coronarica), l'età e le comorbidità del paziente (diabete, aterosclerosi in altri distretti, insufficienza renale, insufficienza respiratoria, anemia, etc). Alcuni sistemi di stratificazione del rischio, valicati in vari trials clinici, sono stati proposti.

In questi pazienti, l'angiografia coronarica consente in genere, col supporto dei dati clinici, di individuare e caratterizzare la lesione responsabile della SCA ed inoltre di valutare l'estensione della malattia coronarica.

L'angiografia coronarica è inoltre propedeutica ad un trattamento percutaneo (PCI), in genere eseguito nella stessa seduta, o all'indicazione alla rivascolarizzazione chirurgica con bypass coronarico.

### **Strategia invasiva o conservativa?**

A partire dagli anni '90, sono stati eseguiti vari studi clinici (1,2) con lo scopo di confrontare l'outcome di una strategia precocemente invasiva (coronarografia ed eventuale rivascolarizzazione a tutti i pazienti con SCA-NSTE, tipicamente entro 48 ore dall'ospedalizzazione), con una strategia definita "selettivamente invasiva" (coronarografia solo in caso di recidiva ischemica o di positività di test provocativi). Da una metanalisi di studi recenti (1), la strategia precocemente invasiva dimostra la capacità di ridurre a 6-12 mesi l'end-point combinato morte e infarto (RR 0.75) e la mortalità (RR 0.80), oltre che end-points meno rilevanti quali la riospedalizzazione per malattia coronarica. Non stupisce che la superiorità della strategia precocemente invasiva emerga solo negli studi recenti, dato il notevolissimo sviluppo che negli ultimi 15 anni ha caratterizzato la terapia interventistica coronarica (utilizzo dello stent, miglioramenti tecnologici del materiale e aumentata esperienza degli operatori). Anche la terapia medica ha conosciuto una importante evoluzione, essenzialmente basata sull'ampio utilizzo delle statine, dell'eparina a basso peso molecolare e dei farmaci antiplastrinici quali gli inibitori IIb/IIIa ed il clopidogrel. Va comunque notato che l'evoluzione delle potenzialità terapeutiche complessive ha favorito in misura maggiore l'interventistica coronarica rispetto alla terapia medica. Un unico studio molto recente, denominato ICTUS (3), non conferma la superiorità della strategia precocemente invasiva sull'end-point combinato morte, infarto, riospedalizzazione per angina a un anno. Va notato che in questo studio ben il 40% dei pazienti assegnati alla strategia selettivamente invasiva veniva comunque sottoposto a rivascolarizzazione durante la prima ospedalizzazione. Considerando i singoli costituenti dell'end-point, si nota che il gruppo randomizzato alla strategia precocemente invasiva presenta la stessa mortalità (2.5%), un eccesso di infarto miocardico (15.0% vs 10.0%), ed un vantaggio sulla riospedalizzazione (7.4% vs 10.9%) rispetto al gruppo assegnato alla strategia selettivamente invasiva. Va sottolineato che gli infarti miocardici nel gruppo assegnato alla strategia precocemente invasiva sono in maggioranza costituiti da modesti rialzi enzimatici periprocedurali, il cui significato prognostico non è necessariamente sovrapponibile a quello di infarti miocardici che avvengano spontaneamente.

### **Importanza della stratificazione del rischio**

Nella maggioranza degli studi sulla strategia precocemente o selettivamente invasiva, è risultato che il beneficio di un precoce ricorso alla coronarografia ed alla eventuale rivascolarizzazione è massimo nei pazienti a più alto rischio, e minimo o assente nelle classi di rischio più basse. Per la stratificazione del rischio, le linee guida ACC/AHA (4) propongono il "TIMI risk score", che assegna un punto per ognuna delle seguenti condizioni: età  $\geq 65$  anni,  $\geq 3$  fattori di rischio coronarico, malattia coronarica nota, deviazione del tratto ST,  $\geq 3$  episodi anginosi nelle ultime 24 ore, assunzione di ASA nell'ultima settimana, elevazione di Tn o CK-MB. Le linee guida europee (5) propongono una valutazione più articolata, basata su markers di rischio espressione di differenti aspetti:

- instabilità della placca (ischemia ricorrente, deviazioni ST, troponina)
- gravità della cardiopatia sottostante (pregresso infarto, pregresso bypass coronarico, disfunzione ventricolare sinistra o scompenso, estensione della malattia coronarica)
- altre condizioni cliniche rilevanti (età, diabete, ipertensione, insufficienza renale, markers di infiammazione).

Sia le linee guida statunitensi che quelle europee concordano sull'indicazione alla coronarografia in caso di presenza di almeno uno dei seguenti fattori:

- recidiva di angina a riposo o da sforzo lieve nonostante terapia;
- rialzo di Tn o CK-MB;
- instabilità emodinamica o elettrica;
- positività al test da sforzo.

Le linee guida AHA/ACC considerano, per l'indicazione alla coronarografia, anche i seguenti fattori:

- e. sottolivellamento del tratto ST;
- f. angina con segni di scompenso cardiaco;
- g. frazione di eiezione <40%;
- h. pregresso intervento di bypass aortocoronarico o pregressa PCI negli ultimi 6 mesi.

Invece, secondo le linee guida ESC è opportuno procedere alla coronarografia in caso di:

- a. angina post-infartuale (classe C secondo Braunwald);
- b. diabete mellito;
- c. ecg che preclude la valutazione del tratto ST (blocco di branca sinistra, ritmo di pace-maker).

### **Timing della coronarografia**

Il rischio della coronarografia e della rivascolarizzazione percutanea o chirurgica è più elevato nelle SCA rispetto alla malattia coronarica stabile. Per limitare questo eccesso di rischio, è stato proposto di posporre la coronarografia di 48-72 ore, durante le quali la terapia medica antitrombotica ed antiplastrinica dovrebbe “raffreddare” l’instabilità della placca e l’acuzie della malattia. D’altra parte, è stato osservato che gli eventi avversi (infarto e morte cardiaca), potenzialmente evitabili con un più precoce ricorso alla coronarografia ed alla rivascolarizzazione, si possono verificare anche in questa fase di attesa. Un solo studio prospettico controllato, di modeste dimensioni (410 pazienti), ha testato la differenza di outcome tra coronarografia entro 6 ore in confronto alla coronarografia dopo 3-5 giorni di terapia medica (6). Questo studio ha evidenziato una lieve riduzione del rischio di infarto e morte nei pazienti avviati precocemente alla coronarografia; infatti, i pazienti sottoposti a terapia medica prolungata andavano incontro ad un maggior numero di eventi prima della coronarografia, senza ottenere alcuna riduzione del rischio peri- o post-procedurale.

Ovviamente, nella minoranza dei casi caratterizzati da ischemia persistente o ricorrente, o da instabilità emodinamica o elettrica anche in concomitanza di terapia medica adeguata, la coronarografia e la eventuale rivascolarizzazione devono essere eseguite in emergenza.

### **Impatto della strategia invasiva sulla storia naturale della malattia**

Ad eccezione dello studio RITA-3 (7), tutti gli studi di confronto tra la strategia invasiva e la strategia conservativa nelle SCA-NSTE hanno un follow-up variabile tra 6 mesi e 2 anni. Questo intervallo temporale sembra essere chiaramente insufficiente per valutare l’impatto della rivascolarizzazione sulla prognosi, considerando la storia naturale della malattia e l’aspettativa di vita dei pazienti arruolati nei vari trials, e tenendo altresì presente che le SCA-NSTE rappresentano una fase di acuzie di una malattia cronica e progressiva, quale è la malattia aterosclerotica coronarica. Lo studio RITA-3 (7) dimostra appunto che il beneficio della strategia precocemente invasiva sia in termini di mortalità che di incidenza di infarto miocardico, non evidente a 12 mesi, diventa significativo a 5 anni. Altri studi sullo stesso argomento, pur con un follow-up limitato a uno (3) o 2 anni (8), evidenziano la tendenza ad una maggior incidenza di eventi, nel corso del follow-up, nei pazienti assegnati alla strategia conservativa. In altre parole, i pazienti rivascolarizzati precocemente hanno una quota di avventi avversi legati alle procedure invasive e ciò può determinare un iniziale svantaggio rispetto ad una strategia conservativa; questo svantaggio tende però ad essere recuperato durante il follow-up. Infatti, negli studi con il follow-up più lungo (7,8), le curve di sopravvivenza e di libertà da infarto hanno una pendenza più ripida nei pazienti assegnati alla strategia conservativa rispetto a quelli assegnati alla strategia invasiva, e le curve dei due gruppi continuano a divergere durante il follow-up.

Sulla base di queste osservazioni, nella gestione dei pazienti con SCA-NSTE, sembra opportuno attribuire importanza non solo ai markers di rischio a breve termine (ischemia ricorrente, deviazione del tratto ST, troponina), ma anche e soprattutto ai markers di rischio a lungo termine (età, gravità della cardiopatia sottostante, comorbidità), come definiti dalle linee guida dell’ESC (5). Inoltre, è auspicabile che il miglioramento delle tecniche di rivascolarizzazione, la terapia medica aggiuntiva più idonea e la corretta selezione dei pazienti possano minimizzare l’eccesso di eventi avversi legati alle procedure invasive nei pazienti con SCA-NSTE.

### **Bibliografia**

- 1) Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, et al. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004;93:830-5.
- 2) Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes. A collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2005;293:2908-17.
- 3) de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095-104.
- 4) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.

- 5) Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-40. [Errata, *Eur Heart J* 2003;24:485, 1174-5.]
- 6) Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment (“cooling-off” strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;290:1593-9.
- 7) Fox KAA, Poole-Wilson P, Clayton TC, et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-STelevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial *Lancet* 2005; 366: 914–20
- 8) Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-14.