

PCI PRIMARIA E POI ? LA PREVENZIONE FARMACOLOGICA ED INTERVENTISTICA

W. Pitscheider
Bolzano

Il tema esclude esplicitamente la parte principale della prevenzione secondaria dopo un evento coronarico acuto, ovvero la lotta a lungo termine ai fattori di rischio modificabili con strumenti non farmacologici. Si dà per scontato che la eliminazione del fumo di sigaretta, la riduzione del sovrappeso, la attività fisica regolare, la modificazione dei comportamenti alimentari e le altre norme igieniche abitualmente riassunte nel concetto di “modificazione dello stile di vita” siano la colonna portante (ma la realtà dei fatti non è questa) di qualsiasi strategia di prevenzione secondaria.

Tralascio inoltre consapevolmente tutta la parte “elettrofisiologica”, che fa parte di altre sessioni, per quanto concerne il ruolo della prevenzione secondaria della morte improvvisa con defibrillatori impiantabili e del sostegno alla funzione ventricolare sinistra con sistemi CRT.

In questa breve relazione prenderò in considerazione i capitoli più importanti, senza la pretesa di affrontarli tutti.

Nel caso l'evento coronarico acuto venga gestito con PCI primaria (quindi per definizione si tratta di STEMI) la prevenzione secondaria farmacologica inizia in emodinamica con gli **ANTIAGGREGANTI** ed antitrombotici. L'impiego degli inibitori della GP2b3a è raccomandato, anche se non ci sono evidenze che questa strategia modifichi la mortalità. Esiste inoltre incertezza sulla tempistica della somministrazione di questi farmaci nel setting della PCI primaria. Se da un punto di vista concettuale sembrerebbe opportuno l'inizio più precoce possibile (durante il trasporto verso la sala di emodinamica concetto di PCI “facilitata”), un recente studio randomizzato (Finesse) non ne ha documentato il vantaggio in termini di outcome rispetto alla somministrazione in sala di emodinamica con in aggiunta una tendenza a maggiori sanguinamenti. Analogamente anche altre strategie di “facilitazione” farmacologica della PCI primaria (“Comboterapia+PCI”-Finesse o “Trombolisi+PCI”-Assent4) non sono confortate dai risultati di trials randomizzati. L'ultima revisione delle linee guida americane ammette l'uso di GPIIb/IIIa inibitori o comboterapia in upfront solo in caso di pazienti

<75 anni con alto rischio ischemico, bassa probabilità di emorragie e door to balloon time atteso oltre 90min.

Più netta è la evidenza a favore dell'antiaggregazione con aspirina in associazione al clopidogrel i quali però non sono in grado di agire immediatamente e raggiungono una efficacia in una parte significativa dei pazienti dopo alcune ore e solo se impiegati alle dosi adeguate. Tutte le linee guida concordano nella necessità di procedere indefinitamente con l'antiaggregazione orale mediante aspirina. La associazione al clopidogrel, che necessita di un carico iniziale, è obbligatoria e prolungata se, come quasi sempre accade, durante la PCI vengono impiantati degli stent. Dopo la eventuale fibrinolisi e nei i rari casi in cui la procedura di PCI venga completata senza l'uso di stent, il clopidogrel, secondo le più recenti indicazioni della Guidelines ACC/AHA, deve essere somministrato per alcune settimane (classe I); in seguito, analogamente a quanto vale per lo NSTEMI, viene peraltro suggerito l'impiego della doppia antiaggregazione nel primo anno dopo l'evento acuto indipendentemente dalla strategia di reperfusion (classe IIa).

Per quanto riguarda i farmaci **ANTITROMBOTICI** l'utilizzo delle eparine interessa nella quasi totalità dei casi solo la fase acuta invasiva della PCI. Le indicazioni a continuare tale trattamento dopo la PCI riguarda i rari casi in cui non si sono utilizzati gli stent. Nell'infarto acuto, con altri obiettivi ed altre indicazioni, tali farmaci vanno considerati solo nei pazienti non mobilizzati precocemente e solo in termini di prevenzione delle complicanze venose dell'allettamento. Interessante è la recente disponibilità della bivalirudina che, secondo i primi dati, potrebbe sostituire la associazione fra inibitori della GP2b3a ed eparine.

Uno degli elementi principali della prevenzione secondaria farmacologica dopo un evento coronarico acuto è certamente la correzione delle dislipidemie aterogene con particolare riferimento all'impiego sistematico delle **STATINE**. I risultati dei grandi trial di prevenzione secondaria, i target di Colesterolo-LDL sempre più impegnativi da perseguire e la dimostrazione della effica-

cia delle statine, in parte indipendente dai livelli ematici di colesterolo, rendono obbligatorio il loro impiego nella quasi totalità dei pazienti dopo un infarto acuto. Di interesse per il meccanismo fisiopatologico, ma con evidenze ancora non sufficienti per un impiego obbligatorio, sono i dati sull'utilizzo delle statine a dosaggio molto aggressivo nelle fasi acute dell'evento coronarico. Complessivamente si tratta di una classe di farmaci decisamente efficaci e sicuri: il problema principale in termini di prevenzione secondaria, trattandosi di una strategia di lungo periodo, sono i dati assolutamente deludenti sulla percentuale dei pazienti che a distanza di pochi mesi persistono nella corretta assunzione di statine, nonché i dati altrettanto deludenti sulla percentuale di pazienti che raggiungono e mantengono i target di LDL.

Rimanendo in tema di dislipidemie, per quanto riguarda gli Omega3 non ci sono elementi per prendere in considerazione la loro somministrazione in fase acuta subito dopo la procedura di PCI. Nelle recenti linee guida viene confermato il loro ruolo in termini di prevenzione secondaria alla dimissione dall'ospedale.

I **BETABLOCCANTI** nella prevenzione secondaria dopo un infarto occupano un ruolo indiscusso, supportato da trial e metanalisi che fanno riferimento positivo a decine di migliaia di pazienti. Anche nelle più recenti linee guida, ed indipendentemente dal tipo di strategia terapeutica messa in atto nella fase acutissima, il livello di raccomandazione per i betabloccanti è di classe IA con indicazione al trattamento permanente. Nella disfunzione ventricolare sinistra residua il loro ruolo è prioritario anche rispetto agli **ACE-INIBITORI** ai quali vanno peraltro sistematicamente associati. L'indicazione a quest'ultima classe di farmaci poggia su studi di grosse proporzioni che ne hanno dimostrato l'efficacia inequivocabile nei confronti degli end-point clinici più pesanti.

Più problematica è la discussione della parte di prevenzione secondaria "interventistica" che dividerei in una prima parte relativa a quanto è sensato fare durante la procedura di PCI in emergenza ed una seconda parte relativa a quanto è ragionevole fare successivamente, in condizioni elettive. Sottolineo il fatto che, a differenza delle scelte terapeutiche farmacologiche, per le quali esistono trial di riferimento con dati inoppugnabili, per le strategie interventistiche ed in particolare per le procedure di emergenza come la PCI

primaria è effettivamente molto più difficile riprodurre i comportamenti e standardizzare le procedure per raccogliere dati certi: esiste sempre una buona parte di inaffidabilità delle informazioni legata al fatto che gli operatori non sono tutti uguali, che la variabilità interoperatore sia in termini di manualità che di meccanismi decisionali è molto elevata, che molto spesso durante la procedura vengono prese rapidamente decisioni importanti, e che soprattutto la quasi totalità delle decisioni operative non è reversibile come invece avviene per le scelte terapeutiche farmacologiche che possono essere interrotte.

Durante la PCI primaria una delle questioni principali, con rilevanza in termini di "prevenzione secondaria", è la necessità di perseguire o meno la **COMPLETEZZA della RIVASCOLARIZZAZIONE**. Nel caso si tratti di un primo evento provocato da una occlusione singola e localizzata il problema non si pone, ma in una larga parte delle PCI primarie la questione è molto più complessa. L'indicazione condivisa, che peraltro non poggia su trial inequivocabili, è che sia sensato trattare in fase acuta solamente la "culprit lesion", con la sola eccezione del paziente in shock cardiogeno nel quale esistono elementi consistenti per raccomandare la rivascolarizzazione percutanea (o chirurgica) il più possibile completa; questa strategia ha dimostrato di offrire maggiori chance per superare un evento di per sé ad altissima mortalità. Va altresì sottolineato il fatto che l'identificazione della "culprit lesion" è talvolta opinabile, in quanto affidata ad una valutazione clinica e strumentale non sempre priva di una parte decisamente soggettiva.

In fase successiva alla PCI primaria, ed in termini di "prevenzione secondaria interventistica", la strategia di perseguire la rivascolarizzazione completa elettiva si basa molto più sulla soggettività e sulla consuetudine che su dati certi. E' teoricamente ovvio che un sistema coronarico epicardico senza stenosi significative residue è in grado di garantire una migliore performance circolatoria locale ed è in grado di fronteggiare con maggiori riserve eventuali futuri eventi avversi. Non ci sono però dimostrazioni inequivocabili che questo sia vero; mancano soprattutto dati che giustificano in termini di rischio/beneficio la consuetudine diffusa di sottoporre i pazienti a procedure di rivascolarizzazione elettiva su altre stenosi coronariche residue dopo la PCI primaria in assenza di sintomi o di segni chiari di ischemia inducibile.

Altri due punti che possono avere una discreta rilevanza in termini di "prevenzione secondaria interventistica" sono l'utilizzo in fase acuta di sistemi di protezione coronarica distale e soprattutto la scelta del tipo di stent da impiantare. Per quanto riguarda i **SISTEMI DI PROTEZIONE DISTALE** il razionale fisiopatologico è di enorme interesse: è altamente probabile e peraltro chiaramente dimostrato che durante le manovre interventistiche di posizionamento degli strumenti, dilatazione, impianto di stent etc. si verificano ripetuti episodi di embolizzazione distale di materiale trombotico ed ateromasico. E' ragionevole ritenere che questo sia uno dei meccanismi che contribuiscono alla ostruzione del microcircolo distale e che questo evento negativo possa avere conseguenze catastrofiche acute o che comunque possa compromettere la prognosi della emodinamica coronarica e del paziente stesso. Non ci sono però dimostrazioni che i vari sistemi meccanici utilizzati abbiano portato a risultati positivi tangibili.

Infine un breve cenno alla scelta del **TIPO di STENT** da impiantare con riferimento ovvio ai Bare Metal rispetto ai DES. La responsabilità dell'emodinamista in questa scelta nelle procedure elettive è grande, ma in genere in quel setting

c'è il tempo per valutare vantaggi e svantaggi, soppesando le indicazioni anatomiche, le caratteristiche macroscopiche della placca e del vaso da trattare, la presenza di diabete, l'affidabilità del paziente nel garantire la doppia antiagggregazione. In sede di PCI primaria il problema è più delicato perché le decisioni devono essere molto più tempestive. Non ci sono dubbi sulla indicazione all'utilizzo esteso degli stent nella PCI primaria, ma non ci sono elementi certi, basati su trial adeguati, che orientino le indicazioni verso i BMS o i DES. La scelta poggia su considerazioni in buona parte soggettive e comunque riferite alle caratteristiche macroscopiche del vaso e della placca da trattare. In termini di "prevenzione secondaria" di eventi avversi in senso lato, l'emodinamista che sceglie di utilizzare stent medicati è tenuto a considerare le potenziali conseguenze di questa scelta in pazienti che, nel lungo periodo di successiva doppia antiagggregazione, possano andare incontro ad interventi chirurgici per i quali è marcatamente elevato da un lato il rischio di complicanze emorragiche e dall'altro il rischio di trombosi in-stent nel caso il trattamento antiaggregante venga incautamente interrotto.