

Sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST: approccio aggressivo

Gian Battista Danzi, Marco Sesana, Cinzia Capuano, Roberto Baglini

Unità Funzionale di Cardiologia Interventistica, Casa di Cura Poliambulanza, Brescia

(Ital Heart J 2003; 4 (Suppl 8): 21S-23S)

© 2003 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Gian Battista Danzi

Unità Funzionale
di Cardiologia
Interventistica
Casa di Cura
Poliambulanza
Via Bissolati, 57
25124 Brescia
E-mail: gbdanzi@tin.it

Nei paesi occidentali, i soggetti ultrasessantenni rappresentano il segmento della popolazione a crescita più rapida¹. L'elevata incidenza di malattia coronarica in questa fascia di età e la crescita delle procedure di rivascolarizzazione miocardica percutanea hanno determinato un più frequente ricorso di questo tipo di approccio terapeutico nei soggetti anziani. È ben noto come i pazienti anziani affetti da sindrome coronarica acuta abbiano una mortalità più elevata rispetto ai soggetti più giovani². La prognosi dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCANST) è gravata da un'incidenza di eventi clinici avversi (morte, infarto) variabile dal 10% a 3 mesi fino al 17% a 24 mesi. Tale sfavorevole comportamento prognostico non è radicalmente mutato, nonostante l'utilizzo di nuovi farmaci antiplatefrenici o strategie aggressive di rivascolarizzazione, con un rischio di morte o infarto miocardico variabile dall'8 al 16% ad 1 mese di follow-up³. La presenza di comorbidità (tra cui le severe sono rappresentate dall'insufficienza renale e dal diabete mellito) rendono la popolazione di soggetti anziani un sottogruppo in cui il rapporto rischio/beneficio di un trattamento di rivascolarizzazione miocardica deve essere attentamente valutato nel singolo caso. In questa popolazione purtroppo, la decisione circa la scelta del tipo di strategia terapeutica più efficace (sia essa medica che interventistica) risente delle limitazioni dovute alla carenza di dati scientifici controllati. Infatti, i maggiori studi che hanno confrontato l'approccio invasivo ad una strategia conservativa hanno utilizzato come criterio di esclusione l'età > 70-75 anni⁴⁻⁷. Come conseguenza l'individuazione dei pazienti

anziani che meglio si potrebbero avvantaggiare da un approccio invasivo non appare chiaramente delineata e, d'altra parte, la giustificazione all'utilizzo sistematico di una strategia conservativa basata sul dogma "primum non nocere" potrebbe essere inadeguata in considerazione dell'alto rischio di eventi acuti a cui questi soggetti sono sottoposti. Pertanto, nella pratica clinica, la decisione circa l'approccio più corretto per il singolo soggetto viene derivata dalle informazioni forniteci dai trial che hanno arruolato una popolazione più giovane.

Approccio aggressivo nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Mentre nei pazienti con infarto acuto o ischemia transmurale in atto è ben definito il beneficio di una rivascolarizzazione miocardica quanto più possibile precoce, le strategie terapeutiche per la SCANST sono state oggetto di ampia discussione. Nei soggetti con angina instabile o infarto miocardico non Q definiti ad "alto rischio" di eventi ischemici avversi, 4 studi di confronto tra strategia aggressiva e conservativa hanno dimostrato il netto vantaggio dell'approccio invasivo⁴⁻⁷. Questa superiorità che si è andata delineando con maggiore chiarezza negli ultimi 2-3 anni è sostanzialmente dovuta al miglioramento della tecnica di angioplastica ma soprattutto ad un più adeguato trattamento anticoagulante ed antiaggregante di questi pazienti.

Un contributo essenziale all'individuazione della strategia ottimale per la rivascolarizzazione dei pazienti con SCANST è

stato offerto dal trial TACTICS-TIMI 18⁴. In questo trial 2220 pazienti con diagnosi di SCANST venivano trattati mediante tirofiban con dose di carico e.v. (0.4 mg/kg/min) seguita da infusione per 48-108 ore (0.1 mg/kg/min), oltre ad eparina e aspirina. I pazienti venivano poi randomizzati in un braccio invasivo o in uno conservativo. Nel primo caso venivano sottoposti ad angioplastica o bypass aortocoronarico nelle 4-48 ore dopo la randomizzazione, mentre nel caso del braccio conservativo venivano trattati esclusivamente con terapia medica, a meno che non esistessero delle condizioni (predefinite dal protocollo) di elevato rischio quali: angina prolungata, instabilità emodinamica o un nuovo infarto miocardico. A 30 giorni i pazienti del braccio invasivo mostravano il 4.7% di incidenza di morte o infarto miocardico in confronto al 7.0% dei pazienti trattati in maniera conservativa. A 6 mesi, era presente un ulteriore 22% di riduzione del rischio per gli endpoint composti di morte, infarto miocardico o riospedalizzazione nei pazienti appartenenti al braccio invasivo ($p = 0.025$). Inoltre, tali pazienti mostravano una riduzione dei tempi di ricovero, mentre non vi era differenza statisticamente significativa in termini di costi totali a 6 mesi, tra le strategie terapeutiche testate.

In questo studio, oltre all'efficacia del tirofiban associato ad una strategia di rivascularizzazione precoce, veniva evidenziata e definita l'esistenza di un gruppo di pazienti "ad alto rischio", individuati dal punto di vista ematochimico dalla positività della troponina T, che si giovavano in maggior misura della strategia di rivascularizzazione precoce. La possibilità di identificare un gruppo di pazienti "ad elevato rischio" sulla base dei parametri ematochimici era già stata definita dallo studio PRISM, in cui l'uso immediato del tirofiban nei pazienti troponina I-positivi (> 0.1 mg/l) riduceva del 98% il rischio di morte o infarto miocardico a 48 ore, del 79% a 7 giorni e del 67% a 30 giorni⁸.

Oggi le linee guida delle principali società scientifiche cardiologiche suggeriscono unanimemente l'utilizzo di un approccio aggressivo nei soggetti con SCANST che rispondano a dei criteri di alto rischio⁹; i punti che rimangono ancora aperti alla discussione riguardano la necessità di avere a disposizione degli score di rischio che siano più completi degli attuali ma allo stesso semplici e facilmente fruibili. Inoltre sembra rendersi necessaria una più chiara definizione della tempistica in cui la procedura di rivascularizzazione deve essere eseguita.

Uno score semplificato inerente al rischio di sviluppare eventi avversi precoci (entro 14 giorni) quali morte, infarto miocardico, ischemia residua severa che richieda una rivascularizzazione percutanea o chirurgica, è stato sviluppato dai ricercatori del trial TIMI 11B¹⁰: sono stati individuati sette predittori di tali eventi avversi: età > 65 anni, associazione di tre o più fattori di rischio coronarico, presenza di stenosi coronariche già conosciute $> 50\%$, modificazioni del tratto ST all'esordio, più di due episodi anginosi nelle precedenti 24 ore, uso

di aspirina nei precedenti 7 giorni e aumento dei marker enzimatici di necrosi miocardica. L'età viene individuata quindi come un fattore che contribuisce in maniera significativa all'aumento del rischio per eventi avversi. I limiti principali degli score di cui oggi disponiamo sono rappresentati dal fatto che per soddisfare il criterio della semplicità spesso possono apparire incompleti. L'esempio più evidente è offerto dallo score TIMI, che non contempla tra i predittori di rischio il diabete mellito. È invece noto come proprio questi pazienti sono coloro che beneficiano in maniera maggiore di un trattamento aggressivo sia chirurgico che percutaneo^{11,12}.

L'altro punto ancora controverso dell'approccio aggressivo riguarda la definizione della tempistica per l'esecuzione della procedura interventistica. In questo caso specifico si vanno raccogliendo dati a favore di un approccio molto precoce che sembrerebbero confermare la superiorità di una strategia "fast track" (intesa come l'immediata rivascularizzazione coronarica per via percutanea associata all'utilizzo dei farmaci inibitori dei recettori piastrinici glicoproteici IIb/IIIa). La bontà di questo approccio proposto alcuni anni or sono dal gruppo dell'Ohio Heart Center¹³ è stato attualmente convalidato da studi controllati. Il trial VINO⁵ ha reclutato pazienti entro le prime 24 ore dall'ultimo episodio anginoso a riposo. Nel 47% dei casi i pazienti del braccio invasivo sono stati sottoposti a rivascularizzazione mediante angioplastica coronarica percutanea, e nel 35% mediante bypass. Nel braccio conservativo, il 55% è stato sottoposto ad angiografia coronarica, il 10% ad angioplastica coronarica percutanea ed il 30% a bypass entro 6 mesi. L'endpoint primario (morte/reinfarto) si è verificato a 6 mesi nel 6.2% dei pazienti del braccio invasivo contro il 22.3% dei pazienti trattati conservativamente. La mortalità a 6 mesi è risultata inoltre significativamente a favore del trattamento invasivo (31 contro il 13.4%). L'infarto miocardico non fatale si è verificato nel 3.1% del braccio invasivo contro il 14.9% del braccio conservativo.

Un altro importante tassello a favore di un approccio sempre più precoce ci viene dallo studio ISAR-COOL recentemente presentato all'American College of Cardiology¹⁴. Questo studio ha randomizzato 400 soggetti con SCANST e troponina positiva ed ha dimostrato, a parità di trattamento farmacologico, come una rivascularizzazione estremamente precoce (eseguita ad una media di 2.4 ore) fosse in grado di ridurre in maniera significativa l'endpoint composito (morte ed infarto a 30 giorni) rispetto ad una rivascularizzazione più tardiva (eseguita tra la 72^a e la 12^a ora).

Se altri studi confermassero la superiorità dell'approccio molto precoce (come peraltro già dimostrato per l'angioplastica primaria in corso di infarto con tratto ST sopraslivellato) si aprirebbe un ulteriore campo di lavoro, con implicazioni rilevanti dal punto di vista organizzativo sia per le strutture dotate di laboratori interventistici che per i centri più periferici.

Conclusioni

La terapia aggressiva è oggi considerata il cardine terapeutico nei soggetti con SCANST ad alto rischio di eventi ischemici avversi. L'età è considerata in tutti gli score tra le variabili più significative per determinare tale rischio. Sebbene la scelta della strategia invasiva nel soggetto anziano non si possa basare su dati scientifici controllati la decisione circa l'utilizzo di un approccio aggressivo e la quantificazione sul rischio può essere cautamente estrapolata dalle informazioni e dall'esperienza maturata nei trial randomizzati che hanno arruolato pazienti più giovani.

Bibliografia

1. Speer G. US Bureau of Census: projections of the population of the United States, by age, sex and race: 1988 to 2080. Washington, DC: US Government Printing Office. Current Population Reports. 1989, series P-25, No. 1018.
2. Oe K, Shimizu M, Ino H, et al. In-hospital outcome in octogenarians with acute coronary syndrome undergoing emergent coronary angiography. *Jpn Heart J* 2003; 44: 11-20.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
4. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al, for the TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
5. Spacek R, Widimsky P, Straka Z, et al. Value of first day angiography/angioplasty in evolving non-ST segment elevation myocardial infarction: an open multicenter randomized trial. The VINO Study. *Eur Heart J* 2002; 23: 230-8.
6. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al, for the Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 743-51.
7. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
8. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
9. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
10. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
11. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al, for the OASIS Registry Investigators. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-9.
12. Randomised-placebo controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
13. Kereiakes DJ, McDonald M, Broderick T, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers: an appropriate-use model for expediting care in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2000; 139 (Part 2): S53-S60.
14. 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.