

Rassegne

Prevenzione del danno miocardico durante procedure di interventistica coronarica

Giuseppe Patti, Vincenzo Pasceri*, Annunziata Nusca, Germano Di Sciascio

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Università Campus Bio-Medico, *Unità di Cardiologia Interventistica, Ospedale San Filippo Neri, Roma

Key words:

Myocardial injury;
Percutaneous coronary
intervention;
Prevention; Statins.

Myocardial injury during coronary intervention occurs in 10-40% of cases and is often characterized by a slight increase in the markers of myocardial necrosis, without symptoms, electrocardiographic changes or impairment of cardiac function. However, even small increases in creatine kinase (CK)-MB levels are an expression of a true and detectable infarction and may be associated with a higher follow-up mortality. The cause of CK-MB elevation in case of procedural complications is obvious; however, most cases of minor CK-MB elevation occur in patients with uncomplicated procedures with excellent final angiographic results. It has been suggested that the main mechanism explaining the occurrence of myocardial necrosis during otherwise successful coronary intervention may be distal microembolization of plaque components, an enhanced inflammatory state or total plaque burden and/or instability. Different treatments have been proposed to prevent myocardial injury during coronary intervention, including nitrate infusion, intracoronary beta-blockers, adenosine and IIb/IIIa inhibitors, but none of these (apart from the use of IIb/IIIa inhibitors) have been routinely introduced into clinical practice. Previous observational studies suggested a beneficial effect of pre-treatment with statins in this setting; the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) trial is the first prospective, randomized, placebo-controlled study, evaluating the effects of 7-day therapy with 40 mg/day of atorvastatin on post-procedural release of markers of myocardial damage in patients with stable angina undergoing percutaneous intervention. In this study therapy with atorvastatin was associated with an 80% risk reduction in the occurrence of periprocedural myocardial infarction, as well as with a significant reduction in post-intervention peak levels of all markers of myocardial damage. The mechanisms underlying the beneficial effects of atorvastatin may be an inflammatory action reducing myocardial injury necrosis due to microembolization, an improvement in endothelial function on microcirculation, and direct myocardial protection.

(Ital Heart J Suppl 2005; 6 (9): 553-560)

© 2005 CEPI Srl

Ricevuto l'1 marzo 2005;
nuova stesura il 27 aprile
2005; accettato il 4
maggio 2005.

Per la corrispondenza:

Prof. Germano Di Sciascio

Dipartimento di Scienze
Cardiovascolari
Università Campus
Bio-Medico
Via E. Longoni, 83
00155 Roma
E-mail: g.disciascio@
unicampus.it

Danno miocardico durante procedure di interventistica coronarica

Un danno miocardico, identificato mediante incremento postprocedurale di creatinichinasi (CK)-MB o troponina, rappresenta la complicanza più frequente durante rivascolarizzazione percutanea, verificandosi nel 5-30% dei casi^{1,2}. I pazienti presentano usualmente un lieve rialzo della CK-MB e/o della troponina, senza sintomi o modificazioni elettrocardiografiche. Il significato clinico di questi piccoli aumenti dei marker cardiaci è stato oggetto di discussione per molti anni; un recente lavoro che ha usato l'imaging cardiaco mediante risonanza magnetica³, ha dimostrato che anche lievi incrementi di CK-MB dopo angioplastica coronarica sono dovuti a localizzate, minime, ma evidenziabili, zone di necrosi miocardica. Inoltre, vari studi retrospettivi epidemiologici hanno evidenziato come un aumento dei marker cardiaci dopo

interventistica coronarica sia associato ad un rischio maggiore di morte, reinfarto e nuove rivascolarizzazioni coronariche². È stata inoltre dimostrata una correlazione tra grado di incremento di CK-MB e rischio di morte durante il follow-up, ed anche lievi incrementi postprocedurali di CK-MB (1-3 volte al di sopra del range di normalità) si associano ad un rischio maggiore di eventi (circa 1.5 volte)².

I pazienti che presentano complicanze procedurali come dissezione coronarica, occlusione acuta di branche collaterali, fenomeni di "no-reflow", trombosi, ecc., sono chiaramente a rischio più elevato di eventi durante il follow-up, ma un incremento postprocedurale di CK-MB è associato ad una prognosi peggiore anche in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica senza evidenti complicanze. Altri fattori correlati al danno miocardico durante interventistica coronarica includono la presenza di una sindrome coronarica acuta, di malat-

tia coronarica multivasale, di trombi intracoronarici, procedure su graft venosi, impiego di rotablator o altri device senza palloncino.

Klein et al.⁴ hanno dimostrato un'incidenza del 15% di incremento dei marker cardiaci dopo angioplastica coronarica e Abdelmeguid et al.⁵ per primi riportarono dati sull'aumentato rischio di eventi cardiaci avversi associati al rialzo di CK-MB. In quest'ultimo studio, su 4863 pazienti consecutivi sottoposti a procedure di rivascularizzazione percutanea, l'incremento di CK-MB rappresentava il fattore predittivo più importante di mortalità a lungo termine, anche più di complicanze procedurali come l'occlusione acuta del vaso. Gli stessi autori hanno inoltre studiato una serie di 4484 pazienti con un lieve aumento (< 2 volte il limite superiore di normalità) dei livelli di CK-MB dopo interventistica coronarica: anche in questi pazienti vi era una correlazione diretta tra innalzamento delle CK-MB e rischio di morte al follow-up⁶. Questi risultati sono stati ampiamente confermati da numerosi studi prospettici dopo impianto intracoronarico di stent, aterectomia direzionale e rotazionale (Tab. I)⁷⁻¹², anche in pazienti con "protezione" periprocedurale mediante uso di inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa. Una recente metanalisi su un totale di 23 230 pazienti ha dimostrato un aumento significativo della mortalità a lungo termine anche per lievi incrementi di CK-MB; il rischio aumentava di 1.5 volte per un incremento di CK-MB tra 1-3 volte il limite superiore di normalità, di 1.8 volte per un aumento tra 3-5 e 3.1 volte in pazienti con incrementi di CK-MB > 5 volte². Infine, non è chiaro se il rischio associato a piccoli infarti miocardici durante interventistica coronarica sia simile a quello osservato in pazienti con piccoli, spontanei, infarti miocardici non Q (non correlati con le procedure di rivascularizzazione). Akkerhuis et al.¹⁰ hanno evidenziato una mortalità superiore di 2-2.5 volte in pazienti con piccoli infarti miocardici spontanei caratterizzati da un picco di CK-MB 1-5 volte il limite superiore di normalità; questo dato sembra confrontabile con quello riportato per i pazienti sottoposti a procedure di interventistica coronarica. L'aumentato rischio di eventi in caso di necrosi miocardica postangioplastica sembra indipendente dal tipo di rivascularizzazione, con un rischio cardiaco persino più alto che dopo interventi di bypass aortocoronari-

co¹³. In conclusione, piccole necrosi miocardiche, pur non alterando la funzione ventricolare sinistra, appaiono comunque associate ad un maggior rischio a lungo termine indipendentemente dal "setting" in cui si verificano.

Possibili meccanismi del danno miocardico procedurale

La causa determinante di un incremento di CK-MB in caso di complicanze procedurali (dissezione, occlusione transitoria del vaso, "no-reflow", occlusione di branche collaterali, ecc.) è ovvia. Tuttavia, molti casi di minimo aumento di CK-MB si verificano in pazienti con procedure senza complicanze e con eccellente risultato angiografico¹⁴. Ricciardi et al.³ hanno elegantemente dimostrato come anche minimi rilasci di CK-MB siano correlati con la presenza di piccole ma definite necrosi miocardiche; pertanto, sembra che la morte di cellule miocardiche si possa verificare anche durante procedure interventistiche con successo angiografico³. È stato suggerito che il principale meccanismo alla base del danno miocardico durante angioplastica coronarica senza complicanze è rappresentato da una microembolizzazione distale di componenti della placca coronarica¹; questo viene confermato dall'associazione tra necrosi miocardica e procedure su graft venosi, lesioni trombotiche, placche eccentriche ed ulcerate¹⁵. Inoltre, un recente studio ha dimostrato una relazione diretta tra incremento di CK-MB e sovraespansione dello stent (valutato mediante Doppler intravascolare), confermando l'ipotesi che un maggior "stretching" della placca possa correlarsi a fenomeni di microembolizzazione e conseguenti piccole necrosi miocardiche¹⁶. Dal momento che la sovraespansione dello stent ad alte pressioni rappresenta una componente talvolta necessaria nella comune pratica interventistica, il danno miocardico, almeno in una certa percentuale di casi, dovrebbe rappresentare una complicanza inevitabile.

Appare comunque difficile spiegare la correlazione tra piccole necrosi miocardiche, che non alterano comunque la funzione cardiaca, ed eventi cardiaci (inclusa la mortalità) a medio e lungo termine¹⁴. Un in-

Tabella I. Principali studi che hanno dimostrato un'associazione tra necrosi miocardica e rischio a lungo termine dopo procedure di interventistica coronarica.

Studio	N. pazienti	Procedure	Aumento della mortalità
Kugelmass et al. ⁷ , 1994	558	Stent 51%, DCA 49%	Nessun aumento significativo
Kini et al. ⁸ , 1999	1675	Stent 29%, ROTA 25%, entrambi 32%	2 volte per CK-MB > 5 UNL
Stone et al. ⁹ , 2001	7147	Stent 37%, DCA o ROTA 37%, entrambi 17%	3 volte per CK-MB > 5 UNL
Akkerhuis et al. ¹⁰ , 2002	8838	Stent 8%	5 volte per CK-MB > 5 UNL
Brener et al. ¹¹ , 2002	3478	Stent 100%, IIb/IIIa 61%	1.4 volte per CK-MB > 5 UNL
Ellis et al. ¹² , 2002	8409	Stent 66%, IIb/IIIa 53%	7.4 volte per CK-MB > 5 UNL

CK = creatin chinasi; DCA = aterectomia coronarica direzionale; ROTA = aterectomia rotazionale; UNL = limite superiore di normalità.

nalzamento nei marker cardiaci potrebbe essere legato ad un aumentato stato infiammatorio e quindi ad un più alto rischio di instabilità durante il follow-up o necrosi miocardiche parcellari potrebbero essere associate ad un aumentato rischio proaritmico¹. L'embolizzazione distale che si verifica durante la procedura potrebbe anche compromettere la microcircolazione, inclusi i piccoli collaterali¹⁷. Infine, il danno miocardico potrebbe essere legato all'instabilità dei bordi della placca o della placca *in toto*: pertanto, pazienti con aumento postprocedurale di CK-MB potrebbero semplicemente essere a più alto rischio per la presenza di placche coronariche più complesse o instabili^{14,18}.

Trattamenti preventivi del danno miocardico procedurale

Differenti trattamenti sono stati proposti per prevenire il danno miocardico durante procedure di interventistica coronarica, inclusi l'infusione di nitrati¹⁹, l'impiego di betabloccanti intracoronarici²⁰, di adenosina²¹, clopidogrel²², inibitori IIb/IIIa^{23,24}, ma nessuno di questi (a parte gli inibitori IIb/IIIa) è stato routinariamente introdotto nella pratica clinica. I risultati dei principali studi clinici randomizzati in questo ambito sono riportati nella tabella II¹⁹⁻²⁵.

In uno studio randomizzato su 100 pazienti l'infusione intravenosa di nitroglicerina durante le 12 ore successive all'impianto intracoronarico di stent ha ridotto l'incidenza di necrosi miocardica "minore", definita come qualsiasi aumento postprocedurale di troponina I sopra il limite di normalità (5 vs 19% nel gruppo placebo, $p = 0.036$)¹⁹; sebbene questi risultati siano interessanti, lo studio non è stato in grado di dimostrare una diminuzione del rilascio di CK-MB. L'utilizzo cronico di betabloccanti non ha mostrato effetti protettivi²⁶; tuttavia, un recente trial randomizzato su 150 pazienti ha dimostrato che i betabloccanti intracoronarici potrebbero ridurre l'incidenza di necrosi miocardica durante interventistica coronarica²⁰.

In questo studio l'incidenza di qualsiasi incremento postprocedurale di CK-MB è stata del 17% nel gruppo che aveva ricevuto propranololo (alla dose di 15 $\mu\text{g/kg}$) vs 36% nel gruppo placebo ($p = 0.01$), ed anche l'aumento della troponina T è risultato significativamente minore (13 vs 33%, $p = 0.005$); una riduzione dell'aumento di CK-MB dopo la procedura era dimostrata anche nei pazienti senza evidenti complicazioni procedurali (10 vs 28%, $p = 0.015$). Viceversa, non era presente alcuna differenza nell'incidenza di aumento di CK-MB > 3 volte il limite superiore di normalità (9.3 vs 8%, $p = 1$). L'endpoint composito di morte, infarto miocardico (definito come qualsiasi aumento di CK) e nuova rivascolarizzazione coronarica a 30 giorni si era verificato nel 18% dei pazienti randomizzati a propranololo vs il 40% di quelli del gruppo placebo ($p = 0.004$), e tale differenza era quasi completamente dovuta ad una minore incidenza di infarto periprocedurale. L'adenosina è un potente vasodilatatore, coinvolto nei meccanismi di preconditionamento ischemico e nella protezione miocardica. Questo farmaco potrebbe rappresentare un interessante agente protettivo, a causa della sua azione vasodilatatrice sulla microcircolazione e degli effetti antitrombotici. Tuttavia, gli effetti dell'adenosina sulla protezione miocardica durante le procedure di rivascolarizzazione percutanea sono stati valutati soltanto in uno studio preliminare su 28 pazienti²¹ randomizzati ad iniezione intracoronarica di adenosina (0.25 e 0.50 mg/ml per procedure rispettivamente sulla coronaria destra e sul sistema coronarico sinistro) o soluzione salina; in questo studio i livelli sierici di CK-MB a 24 ore dalla procedura erano significativamente minori nel gruppo adenosina (3.2 ± 2.0 vs 9.4 ± 9.9 $\mu\text{g/l}$, $p = 0.043$). Sebbene sia stato dimostrato un trend in favore di un effetto benefico dell'adenosina, questi dati non sono in grado di dimostrare alcuna conclusione definitiva. L'utilizzo del clopidogrel per prevenire il danno miocardico durante angioplastica coronarica è stato, nello specifico, oggetto di studio da parte di van der Heijden et al.²² in un trial randomizzato su 203 pazienti con condizioni cliniche stabili; in questo lavoro,

Tabella II. Trial sulla prevenzione del danno miocardico durante interventistica coronarica.

Studio	N. pazienti	Trattamento	Risultati (aumento CK-MB > 1 UNL)
Kurz et al. ¹⁹ , 2000	100	Nitroglicerina e.v.	0 vs 4% ($p = 0.25$)
Wang et al. ²⁰ , 2003	150	Betabloccanti intracoronarici vs placebo	17 vs 36% ($p = 0.01$)
Desmet et al. ²¹ , 2002	28	Adenosina intracoronarica	17 vs 50% ($p = 0.16$)
van der Heijden et al. ²² , 2004	203	Clopidogrel 300 mg 3 giorni prima vs dopo la procedura	6.3 vs 7.4% ($p = 0.78$)
ESPRIT ^{23*} , 2001	1478	Eptifibatide e.v.	21 vs 22% ($p = 0.51$)
EPISTENT ^{24*} , 2002	1077	Abciximab e.v.	25.2 vs 31.9% ($p = 0.009$)
ARMYDA ²⁵ , 2004	153	Atorvastatina 40 mg per 7 giorni vs placebo	12 vs 35% ($p = 0.001$)

CK = creatinichinasi; UNL = limite superiore di normalità. * per gli studi EPISTENT ed ESPRIT, sono stati inclusi solo pazienti senza complicanze angiografiche.

il pretrattamento con clopidogrel 300 mg 3 giorni prima della rivascularizzazione non ha dimostrato alcun beneficio significativo rispetto al trattamento con clopidogrel 300 mg somministrati immediatamente dopo la rivascularizzazione, con una simile incidenza sia di aumento postprocedurale di troponina I (51.1 vs 43.3%, $p = 0.31$) che di CK-MB (7.4 vs 6.3%, $p = 0.78$). Infine, trial sugli inibitori IIb/IIIa (in particolare abciximab ed eptifibatide) hanno osservato una riduzione dell'incidenza di necrosi miocardiche periprocedurali, in particolare nei pazienti senza evidenti complicanze angiografiche. Nello studio ESPRIT, eseguito utilizzando un protocollo con doppio bolo in pazienti con varie sindromi cliniche, l'eptifibatide non si è dimostrato efficace nel ridurre il rilascio di CK-MB in pazienti con complicanze angiografiche (dissezione, occlusione acuta, "no-reflow", trombosi acuta, occlusione delle branche collaterali, ecc.)²³. L'eptifibatide inoltre non ha modificato l'incidenza di aumento del CK-MB neanche in pazienti senza complicanze (Tab. II); tuttavia, in questi pazienti, il trattamento con il farmaco è risultato protettivo nel ridurre dal 7 al 4% l'incidenza di incrementi di CK-MB > 3 volte il limite superiore di normalità. Nello studio EPISTENT, il trattamento con abciximab è stato associato ad un trend verso una riduzione del rilascio di CK-MB in pazienti con complicanze procedurali (44 vs 54%, $p = 0.08$), e ad una riduzione significativa in pazienti senza complicanze (25.2 vs 31.9%, $p = 0.009$)²⁴. L'incidenza di incremento di CK-MB > 3 volte il limite superiore di normalità è risultato inoltre significativamente ridotta con l'abciximab (6.5 vs 10.7%, $p = 0.007$), ma soltanto in pazienti senza complicanze angiografiche. Sia l'abciximab che l'eptifibatide erano anche associati ad una riduzione di complicanze angiografiche periprocedurali. Sebbene l'effetto benefico di questa classe di farmaci sia evidente, l'alto costo limita il loro utilizzo alle procedure a più alto rischio; inoltre, nello studio EPISTENT, i pazienti senza complicanze e trattati con abciximab presentavano comunque un'incidenza del 6.5% di rialzo di CK-MB > 3 volte il limite superiore di normalità²⁴.

Strategie alternative per ridurre il danno miocardico potrebbero includere il preconditionamento ischemico e l'utilizzo di device di protezione distale²⁷. Nelle procedure su graft venosi, in cui il rischio di embolizzazione distale è particolarmente elevato, l'utilizzo di device di protezione distale può ridurre l'incidenza di necrosi miocardica²⁸; ciò conferma ulteriormente l'ipotesi secondo cui l'embolizzazione distale ha un ruolo principale nel determinare il danno miocardico durante procedure di interventistica coronarica.

Ruolo delle statine

Un ulteriore approccio per la prevenzione del danno miocardico durante angioplastica coronarica è stato

suggerito da recenti studi retrospettivi e prospettici che hanno dimostrato un effetto protettivo delle statine in tale ambito. Dati osservazionali hanno dimostrato come pazienti in trattamento con statine avevano un rischio minore di necrosi miocardica durante interventistica coronarica, anche dopo correzione dei fattori confondenti. Chan et al.²⁹ hanno valutato in modo retrospettivo gli effetti di un pretrattamento con statine sulla prognosi in una popolazione di 5052 pazienti sottoposti a rivascularizzazione percutanea (nel 44% dei casi con stent): i pazienti che al momento della procedura assumevano statine ($n = 1337$), pur presentando delle caratteristiche di maggiore compromissione clinica (prevalenza superiore di diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia, pregresso infarto miocardico, pregresso intervento di bypass aortocoronarico, malattia coronarica trivasale), presentavano, rispetto a quelli non in terapia con statine ($n = 3715$), una mortalità significativamente minore a 30 giorni (0.8 vs 1.5%, $p = 0.048$). Tale beneficio in termini di sopravvivenza era mantenuto a 6 mesi dalla procedura (2.4% di mortalità vs 3.6%, $p = 0.046$), mentre non vi erano differenze in termini di incidenza di infarto miocardico (1.3 vs 1.1%, $p = 0.51$) o nuove rivascularizzazioni (13.7 vs 11.8%, $p = 0.08$) durante il follow-up. L'analisi multivariata evidenziava una riduzione del 35% del rischio relativo di morte a 6 mesi in pazienti pretrattati con statine ed un trend chiaro di riduzione era presente indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla presentazione clinica e dall'uso di stent. Herrmann et al.³⁰ hanno successivamente pubblicato un'analisi retrospettiva su 296 pazienti sottoposti ad impianto intracoronarico di stent; anche in questo studio i pazienti in trattamento con statine (nel 48% dei casi era assunta atorvastatina) presentavano un rischio significativamente inferiore di rilascio postprocedurale di CK-MB (aumento di CK-MB > 3 volte dello 0.4% nei 229 pazienti trattati con statina e del 6% nei 67 pazienti senza statina, $p = 0.01$) e le curve attuariali confermavano una maggiore sopravvivenza libera da infarto miocardico a 13 mesi (95 vs 88%, $p = 0.18$). L'analisi dei sottogruppi dimostrava che il beneficio maggiore in termini di riduzione di infarto periprocedurale era presente negli uomini (0.6 vs 7.0%, $p = 0.01$), nei pazienti con lipoproteine a bassa densità > 100 mg/dl (1.2 vs 5.8%, $p = 0.04$), con lesioni coronariche complesse (0 vs 15.4%, $p = 0.04$) ed ai limiti della significatività statistica nei diabetici (0 vs 11.1%, $p = 0.07$) e nei multivasali (0.6 vs 5.6%, $p = 0.07$). Nell'analisi di Ellis et al.¹² su 8409 pazienti sottoposti a rivascularizzazione percutanea alla Cleveland Clinic si confermava che l'assenza di terapia con statine al momento della procedura si associava in modo indipendente ad un maggior rischio di morte durante i primi 4 mesi di follow-up (-1.13, intervallo di confidenza 95% -1.99/-0.28, $p = 0.009$). Questi risultati, pur interessanti, provenivano soltanto da analisi retrospettive.

Il nostro gruppo ha recentemente pubblicato i risultati dell'ARMYDA trial, il primo studio randomizzato,

in doppio cieco, prospettico, controllato, disegnato per confermare l'ipotesi di un effetto protettivo delle statine durante le procedure di interventistica coronarica. Lo studio ha valutato gli effetti della somministrazione di atorvastatina 40 mg/die, iniziata 1 settimana prima della procedura, sul rilascio dei marker di danno miocardico (CK-MB, troponina I, mioglobina) dopo rivascolarizzazione percutanea in pazienti con angina cronica stabile²⁵.

L'ARMYDA trial

Lo studio ARMYDA ha incluso pazienti con angina stabile da sforzo ed indicazione a rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica. I criteri di esclusione comprendevano recente infarto miocardico acuto, angina instabile, frazione di eiezione ventricolare sinistra < 30% e presenza di insufficienza renale e/o epatica. Sono stati ovviamente esclusi dallo studio anche i pazienti con precedente o corrente trattamento con statine, per evitare il possibile fattore confondente rappresentato da un precedente trattamento a lungo termine con tale classe di farmaci; i pazienti sono stati inoltre randomizzati indipendentemente dai loro livelli di colesterolo.

Lo studio ha incluso un totale di 153 pazienti (107 maschi, 46 femmine, età media 64 ± 10 anni): 77 (65 ± 10 anni, 87% maschi) sono stati randomizzati a placebo e 76 (64 ± 10 anni, 82% maschi) a pretrattamento con atorvastatina. Quasi tutti i pazienti (97% di entrambi i gruppi) erano pretrattati con ticlopidina/clopidogrel. Gli inibitori IIb/IIIa sono stati utilizzati nel 16% del gruppo placebo e nel 24% del gruppo atorvastatina²⁵.

L'endpoint primario era rappresentato dall'incidenza di infarto miocardico, definito come un incremento di CK-MB > 2 volte il limite superiore di normalità, in accordo con il *Consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction*³¹.

I due gruppi erano simili per età, sesso, fattori di rischio cardiovascolare, presentazione clinica (tutti i pazienti presentavano angina stabile secondo il disegno dello studio), funzione ventricolare sinistra, funzione renale e terapia medica al momento della procedura. L'anatomia coronarica, il tipo di lesione, le caratteristiche procedurali, l'uso di stent a rilascio di farmaco, il diametro e la lunghezza degli stent impiantati erano sovrapponibili nei due gruppi. Il successo procedurale è stato raggiunto in tutti i pazienti del gruppo placebo ed in tutti, eccetto 1 (99%), nel gruppo atorvastatina; in nessun paziente si è verificato "no-reflow" od occlusione di branche collaterali significative (≥ 2 mm) durante la procedura.

L'infarto miocardico dopo angioplastica coronarica (endpoint primario dello studio) è stato osservato nel

5% dei pazienti del gruppo statina e nel 18% dei pazienti del gruppo placebo ($p = 0.025$). Un aumento di CK-MB al di sopra del limite superiore di normalità si è verificato nel 35% dei pazienti del gruppo placebo vs 12% del gruppo atorvastatina ($p = 0.001$) (Figg. 1 e 2); allo stesso modo, l'incidenza di rialzo di troponina I (48 vs 20%, $p = 0.0004$) e mioglobina (51 vs 22%, $p = 0.0005$) è stata significativamente più alta nel gruppo placebo (Fig. 1).

Durante i 6 mesi di follow-up clinico si sono verificati soltanto 3 casi di nuova rivascolarizzazione nel gruppo di controllo e 2 nel gruppo statine, in tutti i casi per restenosi clinicamente evidente. Di conseguenza, l'incidenza dell'endpoint composito di morte, infarto miocardico e nuova rivascolarizzazione a 6 mesi era legato quasi interamente all'incidenza di infarto miocardico periprocedurale (Fig. 3).

L'analisi multivariata ha confermato che il pretrattamento con atorvastatina riduce di circa l'80% il rischio di infarto miocardico periprocedurale (odds ratio 0.19, intervallo di confidenza 95% 0.05-0.57).

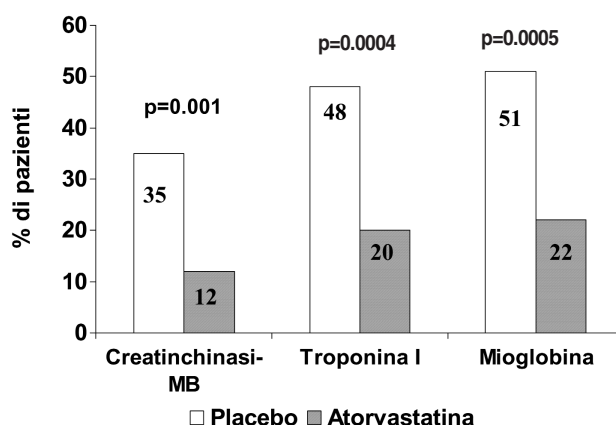


Figura 1. Incidenza del rilascio di creatinichinasi-MB, troponina I e mioglobina sopra il limite superiore di normalità in pazienti randomizzati ad atorvastatina e placebo.

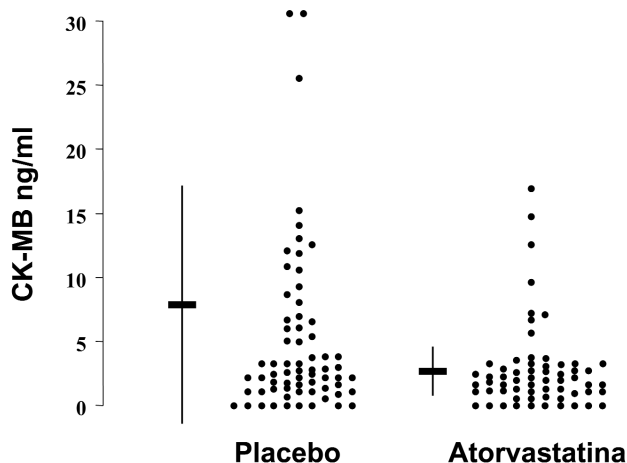


Figura 2. Valori individuali di creatinichinasi (CK)-MB in pazienti trattati con atorvastatina o placebo.

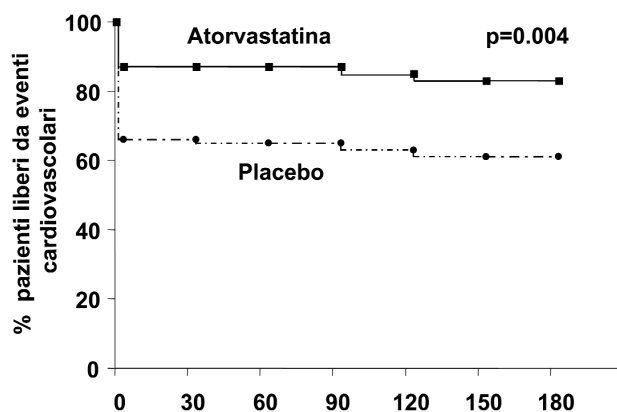


Figura 3. Curve di sopravvivenza attuariale a 6 mesi di follow-up (eventi cardiaci: morte, infarto miocardico, nuova rivascolarizzazione).

Possibili meccanismi dell'effetto benefico delle statine

I meccanismi alla base degli effetti benefici dell'atorvastatina non sono stati ancora completamente chiariti. È stato suggerito che gli effetti antinfiammatori delle statine possano avere un ruolo importante³²; questi potrebbero contribuire a ridurre la necrosi miocardica dovuta alla microembolizzazione durante procedure di interventistica coronarica. Infatti, nell'ARMYDA trial, i livelli di proteina C reattiva risultavano ridotti dopo 1 settimana di trattamento con atorvastatina. Tuttavia, non c'è evidenza sperimentale che il trattamento di una sola settimana con statine possa realmente avere effetti significativi sulla placca coronarica, mediante stabilizzazione della placca stessa, riduzione del core ateromatoso e, possibilmente, riduzione dell'embolizzazione durante angioplastica. Vi è comunque una chiara evidenza che anche una singola dose di atorvastatina è in grado di migliorare la funzione dell'endotelio dopo solo 12 ore³³ dalla somministrazione. Gli effetti delle statine sulla funzione endoteliale e sul microcircolo potrebbero contribuire alla loro azione protettiva, limitando lo spasmo coronarico e la disfunzione secondaria alla microembolizzazione. Infine, vi sono in letteratura studi sperimentali che dimostrano come le statine possano avere effetti protettivi diretti sul miocardio; in modelli animali, infatti, l'estensione dell'infarto dopo legatura dell'arteria discendente anteriore risultava significativamente ridotta dopo trattamento con statine³⁴. È importante sottolineare che la microembolizzazione in questo modello sia probabilmente irrilevante e che l'effetto delle statine debba ricondursi ad un'azione diretta sul miocardio o ad un effetto antinfiammatorio generalizzato (in grado di ridurre la risposta infiammatoria alla necrosi miocardica, la quale a sua volta amplifica il danno miocardico). Di conseguenza, le statine sembrano esplicare i loro effetti protettivi agendo a diversi livelli: sulla placca aterosclerotica, sull'endotelio o direttamente sul miocardio.

Protezione miocardica durante interventistica coronarica: nuove prospettive dopo l'ARMYDA trial

Un numero considerevole di trial randomizzati hanno confermato gli effetti benefici delle statine in soggetti con ipercolesterolemia ed in pazienti con malattia coronarica^{35,36}. Sebbene molti studi retrospettivi abbiano evidenziato come il pretrattamento con statine possa essere associato ad una riduzione di infarto miocardico dopo angioplastica coronarica^{29,30}, l'ARMYDA trial è stato il primo studio prospettico randomizzato che ha dimostrato come il pretrattamento con atorvastatina è in grado di ridurre in modo significativo l'incidenza di danno miocardico durante interventistica coronarica rispetto al placebo²⁵.

L'ARMYDA trial ha dimostrato l'effetto benefico dell'atorvastatina solo dopo 1 settimana di trattamento, anche in una popolazione con sindromi stabili e livelli di colesterolo nella norma. Lo studio non era però disegnato per confrontare l'incidenza di eventi cardiaci durante il follow-up e pertanto non può confermare l'ipotesi secondo cui la riduzione del danno miocardico dopo angioplastica possa tradursi in un beneficio clinico a lungo termine. Tuttavia, in una recente metanalisi che ha incluso più di 23 000 pazienti, un incremento di CK-MB di soltanto 1-3 volte il limite superiore di normalità era associato ad un eccesso di mortalità dell'1.7% ad 1 anno²; l'eccesso di mortalità era del 2.8% per aumenti di CK-MB tra 3 e 5 volte e del 7.4% per incrementi > 5 volte. In accordo con questi dati, una riduzione assoluta del 20% del rilascio di CK-MB, come osservato nello studio ARMYDA, potrebbe risultare in 6 vite salvate per ogni 1000 pazienti trattati ogni anno.

I pazienti arruolati nello studio ARMYDA, a cui era stata data indicazione alla rivascolarizzazione percutanea, sono stati pretrattati con atorvastatina per 1 settimana prima della procedura. Il disegno dello studio è differente dalla corrente pratica di eseguire cateterismi cardiaci con "possibile" angioplastica, normalmente portata a termine, se vi è indicazione, immediatamente dopo la procedura diagnostica. I risultati dell'ARMYDA trial supportano quindi la strategia di iniziare il trattamento con statine al primo contatto medico dei pazienti con sospetta malattia coronarica, prima di eseguire la coronarografia ed eventualmente l'angioplastica. Un trattamento di breve durata con atorvastatina è a basso costo, quasi senza effetti collaterali e può contribuire ad una migliore protezione dei pazienti che saranno sottoposti a procedure di interventistica coronarica; d'altra parte il trattamento di una sola settimana con statine è improbabile che possa avere effetti negativi in pazienti con malattia coronarica che non verranno sottoposti a rivascolarizzazione percutanea o con assenza di malattia coronarica epicardica. È importante sottolineare che, sebbene siano stati considerati diversi trattamenti preventivi, soltanto l'atorvastatina, gli inibitori IIb/IIIa e, possibilmente, i betabloccanti intracoro-

narici, si sono dimostrati efficaci in studi clinici randomizzati. Trial attualmente in corso stanno valutando i possibili effetti protettivi di altri principi farmacologici (in particolare alte dosi di clopidogrel o l'adenosina).

In conclusione, il danno miocardico rimane una complicanza relativamente frequente durante procedure di interventistica coronarica e prognosticamente importante durante il follow-up; l'impiego di strategie farmacologiche preventive può aiutare a diminuire l'incidenza e la severità di questa complicanza. Lo studio ARMYDA ha dimostrato che il pretrattamento con atorvastatina 40 mg/die per 1 settimana prima della procedura di angioplastica riduce in modo significativo il danno miocardico periprocedurale in pazienti con angina cronica stabile. Il basso costo e il basso rischio di questa terapia possono rendere ragione di un loro utilizzo routinario in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione percutanea.

Riassunto

Un danno miocardico durante rivascolarizzazione coronarica percutanea si verifica nel 10-40% dei casi ed è usualmente caratterizzato da un lieve rialzo dei marker di miocadionecrosi, in assenza di sintomi, modificazioni elettrocardiografiche o alterazioni della funzione cardiaca. Tuttavia, anche minimi incrementi post-procedurali dei livelli di creatinichinasi-MB sono espressione di una reale ed evidenziabile necrosi miocardica e si associano ad un'augmentata mortalità durante il follow-up; nella maggior parte dei casi minimi rialzi dei marker si verificano dopo procedure non complicate e caratterizzate da eccellenti risultati angiografici. È stato ipotizzato che il principale meccanismo alla base del danno miocardico in corso di procedure coronariche non complicate sia rappresentato da microembolizzazione distale di componenti di placca, da un aumentato stato infiammatorio o dovuto direttamente all'instabilità della placca. Differenti trattamenti sono stati proposti per prevenire tale danno miocardico procedurale, inclusi infusione di nitrati, betabloccanti intracoronarici, adenosina ed inibitori IIb/IIIa, ma nessuno di questi (a parte gli inibitori IIb/IIIa) è stato routinariamente introdotto nella pratica clinica. Precedenti studi osservazionali avevano suggerito il beneficio di un pretrattamento con statine in questo ambito; il trial ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) rappresenta il primo studio prospettico, randomizzato, controllato, che ha valutato l'efficacia di una somministrazione di 7 giorni di atorvastatina alle dosi di 40 mg/die sul rilascio post-procedurale dei marker di danno miocardico in pazienti con angina cronica stabile sottoposti a procedure di rivascolarizzazione percutanea. In questo studio il trattamento con atorvastatina è stato associato ad una riduzione dell'80% del rischio di infarto miocardico periprocedurale e ad una significativa riduzione dei livelli

postprocedurali di picco di tutti i marker miocardio-specifici. I meccanismi alla base di questi effetti benefici dell'atorvastatina possono essere rappresentati dall'azione antinfiammatoria che riduce la necrosi miocardica legata a fenomeni di microembolizzazione, da un miglioramento della funzione endoteliale sul microcircolo e da una protezione diretta sul miocardio.

Parole chiave: Danno miocardico; Intervento coronarico percutaneo; Prevenzione; Statine.

Bibliografia

1. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 241-51.
2. Ioannidis JP, Karvouni E, Katritsis DG. Mortality risk conferred by small elevations of creatine kinase-MB isoenzyme after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1406-11.
3. Ricciardi MJ, Wu E, Davidson CJ, et al. Visualization of discrete microinfarction after percutaneous coronary intervention associated with mild creatine kinase-MB elevation. *Circulation* 2001; 103: 2780-3.
4. Klein LW, Kramer BL, Howard E, Lesch M. Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 621-6.
5. Abdelmeguid AE, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG, Topol EJ. Long-term outcome of transient, uncomplicated in-laboratory coronary artery closure. *Circulation* 1995; 91: 2733-41.
6. Abdelmeguid AE, Topol EJ, Whitlow PL, Sapp SK, Ellis SG. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 1996; 94: 1528-36.
7. Kugelmas AD, Cohen DJ, Moscucci M, et al. Elevation of the creatine kinase myocardial isoform following otherwise successful directional coronary atherectomy and stenting. *Am J Cardiol* 1994; 74: 748-54.
8. Kini A, Kini S, Marmur JD, et al. Incidence and mechanism of creatine kinase-MB enzyme elevation after coronary intervention with different devices. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999; 48: 123-9.
9. Stone GW, Mehran R, Dangas G, Lansky AJ, Kornowski R, Leon MB. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention: a device-specific analysis of 7147 patients. *Circulation* 2001; 104: 642-7.
10. Akkerhuis KM, Alexander JH, Tardiff BE, et al. Minor myocardial damage and prognosis: are spontaneous and percutaneous coronary intervention-related events different? *Circulation* 2002; 105: 554-6.
11. Brener SJ, Ellis SG, Schneider J, Topol EJ. Frequency and long-term impact of myonecrosis after coronary stenting. *Eur Heart J* 2002; 23: 869-76.
12. Ellis SG, Chew D, Chan A, Whitlow PL, Schneider JP, Topol EJ. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention: identification of an early risk period. Importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy. *Circulation* 2002; 106: 1205-10.
13. Brener SJ, Lytle BW, Schneider JP, Ellis SG, Topol EJ. Association between CK-MB elevation after percutaneous or

- surgical revascularization and three-year mortality. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1961-7.
14. Nallamothu BK, Bates ER. Periprocedural myocardial infarction and mortality: causality versus association. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1412-4.
15. Liu MW, Douglas JS Jr, Lembo NJ, King SB 3rd. Angiographic predictors of a rise in serum creatine kinase (distal embolization) after balloon angioplasty of saphenous vein coronary artery bypass graft. *Am J Cardiol* 1993; 72: 514-7.
16. Iakovou I, Mintz GS, Dangas G, et al. Increased CK-MB release is a "trade-off" for optimal stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1900-5.
17. Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial "infarctlet" during percutaneous coronary revascularization procedures. *Circulation* 1996; 94: 3369-75.
18. Meharn R, Dangas G, Mintz GS, et al. Atherosclerotic plaque burden and CK-MB enzyme elevation after coronary interventions: intravascular ultrasound study of 2256 patients. *Circulation* 2000; 101: 604-10.
19. Kurz DJ, Naegeli B, Bertel O. A double-blind, randomized study of the effect of immediate intravenous nitroglycerin on the incidence of postprocedural chest pain and minor myocardial necrosis after elective coronary stenting. *Am Heart J* 2000; 139: 35-43.
20. Wang FW, Osman A, Otero J, et al. Distal myocardial protection during percutaneous coronary intervention with an intracoronary beta-blocker. *Circulation* 2003; 107: 2914-9.
21. Desmet W, Dens J, Coussemont P, Van de Werf F. Does adenosine prevent myocardial micronecrosis following percutaneous coronary intervention? The ADELIN pilot trial. Adenosine Limit Myocardial Necrosis. *Heart* 2002; 88: 293-5.
22. van der Heijden DJ, Westendorp IC, Riezebos RL, et al. Lack of efficacy of clopidogrel pre-treatment in the prevention of myocardial damage after elective stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 20-4.
23. Blankenship JC, Tasissa G, O'Shea JC, et al, for the ESPRIT Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 653-8.
24. Islam MA, Blankenship JC, Balog C, et al, for the EPIS-TENT Investigators. Effect of abciximab on angiographic complications during percutaneous coronary stenting in the Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Trial (EPIS-TENT). *Am J Cardiol* 2002; 90: 916-21.
25. Pasceri V, Patti G, Nusca A, Pristipino C, Richichi G, Di Sciascio G, for the ARMYDA Investigators. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention. Results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. *Circulation* 2004; 110: 674-8.
26. Ellis SG, Brener SJ, Lincoff AM, et al. Beta-blockers before percutaneous coronary intervention do not attenuate post-procedural creatine kinase isoenzyme rise. *Circulation* 2001; 104: 2685-8.
27. Laskey WK. Beneficial impact of preconditioning during PTCA on creatine kinase release. *Circulation* 1999; 99: 2085-9.
28. Baim DS, Wahr D, George B, et al, for the Saphenous Vein Graft Angioplasty Free of Emboli Randomized (SAFER) Trial Investigators. Randomized trial of a distal embolic protection device during percutaneous intervention of saphenous vein aorto-coronary bypass grafts. *Circulation* 2002; 105: 1285-90.
29. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Early and sustained survival benefit associated with statin therapy at the time of percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 691-6.
30. Herrmann J, Lerman A, Baumgart D, et al. Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106: 2180-3.
31. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
32. Chan AW, Bhatt DL, Chew DP, et al. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions. *Circulation* 2003; 107: 1750-6.
33. Wassmann S, Faul A, Hennen B, Scheller B, Bohm M, Nickenig G. Rapid effect of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition on coronary endothelial function. *Circ Res* 2003; 93: e98-e103.
34. Jones SP, Lefer DJ. Cardioprotective actions of acute HMG-CoA reductase inhibition in the setting of myocardial infarction. *Acta Physiol Scand* 2001; 173: 139-43.
35. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
36. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.