

SINDROMI CORONARICHE ACUTE E NECROSI MIOCARDICA CON ST IN ALTO E IN BASSO: GLI ATTUALI ORIZZONTI FISIOPATOLOGICI E TERAPEUTICI

A. Branzi, G. Melandri

Istituto di Cardiologia - Università degli Studi di Bologna.

Le SCA comprendono un ampio complesso di manifestazioni cliniche. Queste, seppure caratterizzate da un substrato fisiopatologico generale comune, devono tuttavia essere tenute distinte quanto ad evoluzione clinica e modalità di approccio diagnostico e terapeutico. Il rilievo epidemiologico e sociale delle SCA ha promosso negli ultimi venti anni un impegno di studio e di risorse che non ha confronti nell'ambito della patologia cardiovascolare. Nella presente circostanza, il proposito di sintetizzare attualità e prospettive in tema di fisiopatologia e terapia delle SCA dovrà pertanto limitarsi a prendere in considerazione solo alcuni aspetti, in particolare quelli che oggi appaiono rivestire maggiore rilievo sul piano clinico e terapeutico.

Evidenze e certezze attuali come base delle prospettive "all'orizzonte"

Fisiopatologia

Le SCA sia con ST "in alto" che con ST "in basso" o, per meglio dire, "non in alto" riconoscono la trombosi coronarica acuta come meccanismo fisiopatologico fondamentale nella quasi totalità dei casi¹. L'evoluzione clinica e le evidenze angiografiche hanno dimostrato che nel primo caso, ST "in alto", la trombosi è occlusiva e persistente e che, nel secondo caso, ST "non in alto", la trombosi è invece non occludente o occludente in modo non persistente². Il concetto di persistenza dell'occlusione, implica un tempo sufficientemente lungo per provocare un danno necrotico irreversibile. Rottura di placca aterosclerotica "vulnerabile" ad erosione della superficie endoteliale, con reazione infiammatoria, microembolizzazione distale microvascolare di aggregati piastrinici, disfunzione endoteliale dinamica prossimale e distale, sono i principali meccanismi che con varia evidenza nel singolo paziente concorrono alla destabilizzazione anatomica e funzionale dei vasi coronarici nelle SCA.

L'attivazione dei sopraelencati meccanismi avviene in modo né omogeneo né prevedibile quanto a rilievo individuale. A tutt'oggi non sono disponibili indicatori che caso per caso possano indirizzare all'utilizzo di terapie specifiche rivolte a contrastare le singole componenti in modo mirato. L'evento occlusivo trombotico resta pertanto l'evento più solido dal punto di vista patogenetico e di conseguenza, costituisce a tutt'oggi anche l'obiettivo terapeutico centrale delle SCA. La terapia delle SCA si vale di misure che in parte coincidono e in parte differiscono, a seconda che si tratti di "ST in alto" o "ST non in alto"; ma ciò che più di ogni altro aspetto è oggi massimamente condiviso è la diversa logica con la quale i vari presidi vengono utilizzati, sia quelli strettamente farmacologici, sia quelli diagnostici o non farmacologici. Nella sostanza, è la gestione clinica complessiva che nelle SCA differisce nei casi con "ST in alto" rispetto ai casi con "ST non in alto". La logica alla base del trattamento iniziale da attuare con la massima tempestività, è la ricanalizzazione farmacologica o meccanica, nel primo caso e l'azione intensiva, "aggressiva", di contrasto alla progressione della trombosi nel secondo caso.

Terapia

Almeno quattro "temi" meritano di essere brevemente sottolineati: la tempestività del trattamento, l'impiego delle eparine a basso peso molecolare, degli inibitori delle GPIIb/IIIa e del clopidogrel.

- Da quasi quindici anni vi è evidenza inconfutabile che nelle SCA con "ST in alto" il beneficio assoluto della ricanalizzazione coronarica, sia con fibrinolisi sia con angioplastica, è *tempo-dipendente*³. L'entità del beneficio che dipende dalla tempestività, soprattutto nelle prime 3 ore dall'esordio dei sintomi e soprattutto nei pazienti a maggior rischio clinico, non ha riscontro in termini assoluti in alcun altro favorevole risultato ottenuto con agenti farmacologici o di modalità di ricanalizzazione nel trattamento delle SCA con "ST in alto". È questa un'evidenza che dovrebbe indurre ad una seria riflessione su come indirizzare risorse e impegno da parte di chi ha responsabilità nel sostenere la ricerca clinica e nel governare l'organizzazione sanitaria. Nelle SCA con "ST non in alto" il cardine della terapia è un approccio integrato antitrombotico, diagnostico e interventistico guidato dal profilo di rischio. Un'analisi dettagliata della dipendenza dal tempo degli effetti dei vari interventi non è possibile in questa sede, ma dati provenienti da almeno quattro importanti Studi quali il PURSUIT, TACTICS, ELISA e ISAR COOL indicano con convincente chiarezza che anche nelle SCA con "ST non in alto" la tempestività del trattamento è un importante fattore nel determinare il decorso clinico e la prognosi, soprattutto nel compattare le curve di rilascio dei marcatori.
- *Anticoagulanti* - In questa materia, la terapia attuale ha visto il definitivo accreditarsi dell'enoaparina nei confronti della eparina non frazionata nello STEMI sottoposto a ricanalizzazione con fibrinolisi seguita o no da angioplastica (EXTRACT-TIMI 25)⁴. La dose del farmaco e le modalità di somministrazione devono però essere regolate in base all'età del paziente (meno o più di 75 anni), al valore della creatinemia (soglia 2.5 mg/dl maschi e 2.0 mg/dl donne) o della funzione renale (VFG \leq 30 ml/min), alla eventuale esecuzione della PTCA e, infine, il trattamento, dovrebbe essere proseguito fino

all'ottavo giorno o fino alla dimissione. Inoltre, l'enoxaparina è confrontabile all'eparina non frazionata nelle procedure invasive (PTCA) nel NSTEMI (SINERGY) ⁵.

Più recentemente, è stata documentata l'efficacia del fondaparinux, un inibitore di sintesi del fattore Xa. La sua indicazione è attualmente convincente nelle SCA con "ST sia non in alto che in alto" (OASIS 5, OASIS 6) ^{6,7} in quanto risulterebbe avere un profilo più vantaggioso in termini di efficacia e sicurezza rispetto alla eparina non frazionata (OASIS 6) e alla enoxaparina (OASIS 5). Devono tuttavia essere tenuti ben presenti alcuni limiti: la controindicazione nella insufficienza renale con VFG < 30 ml/min, e una tendenza ad un maggior numero di trombi da catetere durante angioplastica.

Uno studio randomizzato ma condotto in assenza di cecità (ACUITY) ha valutato le prerogative di un inibitore diretto della trombina, la bivaluridina, nelle SCA ⁸. Questo agente, somministrato da solo o in associazione agli inibitori GPIIb/IIIa, è risultato essere non inferiore rispetto alla eparina non frazionata con inibitore. È da notare che in assenza di inibitori GPIIb/IIIa la bivaluridina presenta un minor rischio emorragico in confronto alla eparina. Va poi ricordato che il dosaggio della bivaluridina deve essere ridotto in presenza di insufficienza renale e va sottolineato, infine, che questo farmaco trova una particolare indicazione in caso di piastrinopenia da eparina.

In conclusione, fatta salva la conferma della assoluta necessità dell'inibizione della cascata coagulativa, risulta che l'orientamento attuale in tema di impiego degli anticoagulanti e di nuovi agenti nelle SCA è rivolto soprattutto a due obiettivi: semplificazione delle modalità di somministrazione e del monitoraggio dell'attività del farmaco, ottimizzazione del profilo di sicurezza ed efficacia.

- *Antiaggreganti* - Gli antagonisti dei recettori GPIIb/IIIa nascono come potenti antiaggreganti piastrinici efficaci in presenza di forti stimoli all'aggregazione e quindi è comprensibile che abbiano trovato indicazione nelle SCA con "ST in alto" trattate con angioplastica primaria, con o senza impiego di stent coronarico anche se gli studi controllati riguardano solo 872 dei 3949 pazienti della meta-analisi ⁹. Nelle SCA con "ST non in alto", in cui invece sono stati trattate decine di migliaia di pazienti in maniera controllata ¹⁰, si prolunga un discutibile dibattito sia sulla indicazione nei pazienti che non sono avviati ad un trattamento invasivo, sia sulle modalità (early vs late e in alternativa al clopidogrel) nei pazienti a basso rischio, per i quali è invece previsto un approccio diagnostico-terapeutico invasivo. La materia è complessa, i riferimenti forniti dagli studi clinici non sono facilmente confrontabili e gli argomenti della discussione forse non sono sempre di natura tecnica. L'orientamento attuale prevalente propende per la somministrazione precoce, upstream ad un'eventuale procedura di ricanalizzazione, in triplice associazione con clopidogrel e aspirina nei pazienti ad alto rischio con troponina positiva e, in alternativa al clopidogrel, nei pazienti a basso rischio con troponina negativa (AHA/ACC 2007) ¹¹. Nei pazienti avviati ad una procedura invasiva che sono già in trattamento con un inibitore GPIIb/IIIa è raccomandato il proseguimento della terapia con lo stesso agente; in caso contrario è preferibile utilizzare in sala l'abciximab. In ogni caso, agli inibitori GPIIb/IIIa va sempre associata l'anticoagulazione.
- *Tienopiridinici* - la doppia antiaggregazione, ASA più Clopidogrel, è prassi

oggi consolidata in tutte le SCA con “ST non in alto e in alto”, tanto più quando la strategia di gestione prevede un approccio interventistico (COMMIT- CURE-CLARITY)¹²⁻¹⁴. È tuttora oggetto di discussione la durata della doppia antiaggregazione; ma vi è un crescente favore alla estensione verso i dodici mesi, indicazione questa già consolidata nelle SCA con “ST non in alto” ed in caso di utilizzo di stent “medicati”¹⁵.

Nelle SCA, l’antiaggregazione non è un capitolo concluso: efficacia e sicurezza non sono soddisfacenti e i molteplici punti di attacco all’aggregazione piastrinica continuano a stimolare la ricerca di nuovi agenti e nuove combinazioni di agenti. Il prasugrel, un nuovo tienopiridinico, è fra questi. Dati preliminari (JUMBO-TIMI 26)¹⁶ e i recenti risultati di un ampio Trial Clinico nelle SCA con programma di PTCA (TRITON-TIMI 38)¹⁷ hanno documentato come il prasugrel sia dotato di un’azione antiaggregante più potente e più rapida rispetto al clopidogrel, alle dosi attualmente approvate. Si tratta di risultati rilevanti che debbono tuttavia tenere conto di un rischio emorragico superiore a quello del clopidogrel, ancorché il rapporto efficacia-sicurezza e quindi il beneficio netto siano percepiti da alcuni a favore del prasugrel.

Le prospettive all’“orizzonte”

Fisiopatologia (...e clinica...)

- Sul piano strettamente fisiopatologico è arduo attendersi nel breve termine nuove acquisizioni che abbiano ricadute realmente sostanziali applicabili nella gestione clinica corrente delle SCA. L’apprezzamento della componente infiammatoria nella destabilizzazione della lesione aterosclerotica, ad esempio, non si è finora tradotto in strumenti clinici di concreto impatto. Ciò non significa disconoscere importanza e potenzialità di tali avanzamenti di conoscenza, ma ricorda solo come sia lungo e difficile il loro trasferimento sul piano clinico.
- Se fisiopatologia significa, e giustamente, alterazione delle funzioni complessive del paziente con SCA, è più che certo che nell’immediato futuro l’attenzione clinica debba essere rivolta alle “comorbidità”¹⁸. Sono queste problematiche di primario rilievo clinico nella gestione del paziente, e tuttavia si deve riconoscere che ben poca attenzione formale è stata ad esse riservata dalla comunità cardiologica. Si pensi allo spazio non più che “ancillare” che temi come l’insufficienza renale, le anemie, le arteriopatie ed altre patologie mediche e chirurgiche non cardiovascolari presenti nel contesto delle SCA, trovano abitualmente nei protocolli operativi delle strutture ospedaliere, nelle linee guida delle Società Scientifiche, nelle raccomandazioni o nei ripetuti e numerosi richiami congressuali che sono dedicati alle SCA. È tempo che fisiopatologia e clinica generale siano maggiormente riproposte nella trattazione delle SCA.

Orizzonti terapeutici

- Innovazioni maggiori in tema di terapia farmacologica, chirurgica o interventistica delle SCA sono oggettivamente poco probabili, almeno nel breve

termine. Al contrario, vi è probabilmente un margine di miglioramento tuttora molto ampio che riguarda le modalità, ossia la qualità e l'efficacia con le quali vengono offerte ai pazienti con SCA le risorse terapeutiche già ora disponibili. Non si tratta di problematiche esclusivamente organizzative. Si consideri, per esempio, le ultime Linee Guida della Società Europea di Cardiologia per le SCA NSTEMI¹⁹. L'aver preso atto che i pazienti con SCA UA/NSTEMI costituiscono una realtà molto eterogenea, ha ricadute pratiche non indifferenti ai fini dell'adozione degli accertamenti invasivi. Una quota dei pazienti presenta caratteristiche cliniche che richiedono un percorso analogo a quello delle SCA STEMI ("urgent"), anche se sono mal definiti dal punto di vista clinico e non dovrebbero in realtà riguardare più del 5% della popolazione; in altri casi invece i pazienti possono essere gestiti in un arco di tempo di 72 ore (early), tre giorni, un tempo prezioso, per esempio, per una attenta valutazione clinica di ordine generale rivolta in particolare all'apprezzamento delle comorbidità, della cui importanza si è già fatto cenno.

- Si è detto che la ricanalizzazione coronarica nelle SCA "ST in alto" è l'obiettivo primario e che l'approccio meccanico, a patto che siano rispettate le condizioni previste, offre vantaggi rispetto a quello farmacologico. Tuttavia, il vero obiettivo primario che ci si deve porre è quello di ripercorrere quanto più tempestivamente possibile il maggior numero di pazienti. Sono concetti chiari alla loro enunciazione, ma in quale misura sono realmente applicati? Non è certo raro constatare che la ricanalizzazione tempestiva viene spesso fatta coincidere con il mezzo più efficace che è l'angioplastica primaria, anche quando ciò finisce per disattendere l'obiettivo primario stesso perché tempi e modalità di esecuzione non sono conformi. In definitiva, una efficace terapia dipende molto dai modelli organizzativi e dal loro monitoraggio: è possibile che nel prossimo futuro vi sia da attendersi di più da un serio impegno in questo campo, rispetto alle aspettative riposte nella disponibilità di nuovi agenti farmacologici e di nuove tecnologie.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Falk E, Shah PK, Fuster V*. Coronary Plaque Disruption. *Circulation* 1995; 92:657-671
- 2) *Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH*. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326:310-8
- 3) *Boden WE, Eagle K, Granger CB*. Reperfusion Strategies in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Comprehensive Review of Contemporary Management Options 10.1016/j.jacc.2007.04.084. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50:917-929
- 4) *Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z, Budaj A, Lopez-Sendon JL, Guneri S, Jiang F, White HD, Fox KAA, Braunwald E*, the ExTRACT-TIMI 25 Investigators. Enoxaparin versus Unfractionated Heparin with Fibrinolysis for ST-Elevation Myocardial Infarction 10.1056/NEJMoa060898. *N Engl J Med* 2006; 354:1477-88
- 5) *SYNERGY Trial Investigators*. Enoxaparin vs Unfractionated Heparin in High-Risk Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes Managed With an Intended Early Invasive Strategy: Primary Results of the SYNERGY Randomized Trial. *JAMA* 2004; 292:45-54

- 6) *The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators*. Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes 10.1056/NEJMoa055443. N Engl J Med 2006; 354:1464-76
- 7) *The OASIS-6 Trial Group**. Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: The OASIS-6 Randomized Trial 10.1001/jama.295.13.joc60038. JAMA 2006; 295:1519-30
- 8) *Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht H-J, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM, the ACUITY Investigators*. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes 10.1056/NEJMoa062437. N Engl J Med 2006; 355:2203-16
- 9) *De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann F-J, Van de Werf F, Antman EM, Topol EJ*. Abciximab as Adjunctive Therapy to Reperfusion in Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA 2005; 293:1759-65
- 10) *Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG*. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. The Lancet 2002; 359:189-198
- 11) *Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr, Chavey WE, II, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr, Jacobs AK, Antman EM, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B*. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction) Developed in Collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine 10.1016/j.jacc.2007.02.028. J Am Coll Cardiol 2007; 50:652-726
- 12) *Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS*. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366:1607-21
- 13) *The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators*. Effects of Clopidogrel in Addition to Aspirin in Patients with Acute Coronary Syndromes without ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2001; 345:494-502
- 14) *Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, the CLARITY-TIMI 28 Investigators*. Addition of Clopidogrel to Aspirin and Fibrinolytic Therapy for Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation. N Engl J Med 2005; 352:1179-89
- 15) *Grines CL, Bonow RO, Casey DE, Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P*. Prevention of Premature Discontinuation of Dual Antiplatelet Therapy in Patients With Coronary Artery Stents: A Science Advisory From the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, With Representation From the American College of Physicians 10.1016/j.jacc.2007.01.003. J Am Coll Cardiol 2007; 49:734-739

- 16) *Wiviott SD, Antman EM, Winters KJ, Weerakkody G, Murphy SA, Behounek BD, Carney RJ, Lazzam C, McKay RG, McCabe CH, Braunwald E, for the JUMBO-TIMI 26 Investigators.* Randomized Comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a Novel Thienopyridine P2Y₁₂ Antagonist, With Clopidogrel in Percutaneous Coronary Intervention: Results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 Trial. *Circulation* 2005; 111:3366-73
- 17) *Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM, the TRITON-TIMI 38 Investigators.* Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes 10.1056/NEJMoa0706482. *N Engl J Med* 2007; NEJMoa0706482
- 18) *Lichtman JH, Spertus JA, Reid KJ, Radford MJ, Rumsfeld JS, Allen NB, Masoudi FA, Weintraub WS, Krumholz HM.* Acute Noncardiac Conditions and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction 10.1161/CIRCULATION-NAHA.107.722090. *Circulation* 2007; 116:1925-30
- 19) *Authors/Task Force Members, Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KAA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Kristensen SD, Widimsky P, McGregor K, Sechtem U, Tendera M, Hellemans I, Gomez JLZ, Silber S, Funck-Brentano C, Document Reviewers, Andreotti F, Benzer W, Bertrand M, Betriu A, DeSutter J, Falk V, Ortiz AF, Gitt A, Hasin Y, Huber K, Kornowski R, Lopez-Sendon J, Morais J, Nordrehaug JE, Steg PG, Thygesen K, Tubaro M, Turpie AGG, Verheugt F, Windecker S.* Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology 10.1093/eurheartj/ehm161. *Eur Heart J* 2007; 28:1598-1660