

GIOCHIAMOCI IL

In prima fila all'ACC di Orlando, l'impiego di atorvastatina a dosi piene prima della PCI per ridurre gli eventi peri-procedurali.

Nell'ambito dei lavori dell'**12 Summit dell'American College of Cardiology 2009 Scientific Sessions**, tenutosi lo scorso Marzo ad Orlando in Florida, sono stati presentati 2 nuovi studi italiani che confermano l'efficacia del pretrattamento con statine in pazienti che devono essere sottoposti a procedure di rivascularizzazione miocardica percutanea. Gli interventi di rivascularizzazione coronarica percutanea (PCI) con impianto di stent sono complicati nel 5-40% dei casi da un incremento degli enzimi di miocardiocitolisi (creatin chinasi [CK-MB] e troponina). Questa complicanza, nella maggior parte dei casi, è benigna e decorre in modo asintomatico. Tuttavia, molti studi hanno dimostrato che anche minimi incrementi degli enzimi cardiaci post-PCI si associano ad un maggior rischio di eventi cardiaci maggiori al follow-up. Più in particolare, è stato osservato che valori di CK-MB 3, 5, e 8 volte superiori al limite di normalità (ULN) sono associa-

ti ad un incremento della mortalità a lungo termine, con un rischio relativo rispettivamente di 1.84, 2.2 e 5.91. Attualmente, le linee guida dell'American College of Cardiology e dell'American Heart Association considerano clinicamente rilevante l'incremento dei valori di CK-MB di almeno 3 volte. Diversi fattori sono coinvolti nell'insorgenza dell'infarto miocardico (IMA) peri-procedurale: embolizzazione, spasmo prolungato e dissezione del vaso trattato, perforazione del vaso, occlusione di rami secondari. Più spesso, però, tale danno peri-procedurale è diagnosticato soltanto attraverso il dosaggio degli enzimi di necrosi cellulare eseguito nelle ore successive ad un intervento completato senza l'evidenza di alcuna complicanza. In questi casi, che rappresentano l'assoluta maggioranza (50-75%), il processo fisiopatologico, causa del danno, è dato dalle alterazioni ostruttive (strutturali ed in parte funzionali) del microcircolo provocate dall'em-

bolizzazione di frammenti ateromasi e trombotici, dall'attivazione neuro-ormonale e dal danno da stress infiammatorio ed ossidativo. Attualmente le raccomandazioni per la prevenzione dell'IMA peri-procedurale sono: 1) il pretrattamento con doppia terapia antiaggregante (aspirina e tienopiridina) e 2) la somministrazione di eparina all'inizio della procedura al fine di ottenere un tempo di attivazione della coagulazione (ACT) >300 secondi. L'utilizzo routinario degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa non è raccomandato. Nonostante l'uso di tali strategie, persiste un rischio del 5-40% (a seconda della popolazione trattata) di avere un infarto peri-procedurale.

Le statine, o inibitori dell'idrossimetilglutaril-coenzima A reduttasi (HMG-CoA reduttasi), oltre al ben noto potere ipocolesterolemizzante, possiedono effetti pleiotropici in grado di modificare la risposta infiammatoria, la stabilità di placca, la funzione endoteliale e la trom-

bogenesi. Le statine influenzano la trombosi attraverso attività inibitorie multiple sulla aggregazione piastrinica, sui fattori della coagulazione, reologici e della fibrinolisi. Alcuni studi hanno indicato come la terapia con statine pre-procedura riduca l'incidenza di infarti non-Q del miocardio e migliori l'outcome a lungo termine. Negli studi randomizzati sopra citati, la somministrazione di atorvastatina aveva inizio almeno 3 giorni prima della procedura. Questo intervallo di tempo pone rilevanti problemi clinici nello svolgimento della pratica quotidiana nel laboratorio di emodinamica. Infatti, ogni intervento di rivascularizzazione percu-

tanea con impianto di stent dovrebbe essere posposto di almeno 3 giorni nel caso di assenza di terapia con statine. Mensah e coll. hanno dimostrato, in un modello sperimentale, che atorvastatina (20 µg/kg die), quando somministrata meno di 3 giorni prima della procedura, riduce l'estensione dell'infarto, mentre se somministrata 1-2 settimane prima perde parte del suo effetto cardioprotettivo. Nei casi in trattamento cronico con statine, tuttavia, l'effetto protettivo può essere recuperato attraverso un carico di atorvastatina (40 µg/Kg) 3-4 ore pre-procedura. La differenza nell'effetto cardioprotettivo della somministrazione acuta o

End-point	Atorvastatina (n=338)	Placebo (n=330)	p
CK-MB (% di pazienti con incremento > 3 volte la norma)	9.5	15.8	0.014
Troponina I (% di pazienti con incremento > 3 volte la norma)	26.6	39.1	<0.001

Tabella 1. NAPLES II: End-point primario a 30 giorni.

CARICO...PRIMA!

cronica del farmaco viene spiegata dagli autori come conseguenza dello stato fosforilativo della chinasi PKB del sistema PKB/Akt. Tale complesso infatti, nella sua forma fosforilata (indotta dalla somministrazione acuta della statina), incrementa la biodisponibilità di ossido nitrico e adenosina e promuove l'attivazione e la proliferazione di cellule progenitrici endoteliali. La somministrazione cronica di atorvastatina nel topo determina l'up-regolazione di una fosfatasi (PTEN) che invece inibisce il sistema PKB/Akt.

Nello **studio NAPLES II (Novel Approaches for Preventing or Limiting Events)**, i ricercatori della Clinica Mediterranea di Napoli e dell'Ospedale San Raffaele di Milano, coordinati da Carlo Brigugori, hanno dimostrato che, in pazienti non in trattamento con statine, il carico con atorvastatina al dosaggio di 80 mg, 24 ore prima della procedura, riduce in modo significativo l'incidenza dell'infarto peri-procedurale. Il NAPLES II si è posto come obiettivo quello di valutare l'efficacia della somministrazione acuta (entro 24 ore dalla proce-

dura) di atorvastatina ad alte dosi (80 mg) nella prevenzione dell'infarto peri-procedurale.

Lipotesi dello studio è stata quella di dimostrare una minore incidenza dell'infarto peri-procedurale nel gruppo di pazienti trattati con alte dosi di atorvastatina il giorno precedente la procedura. Tutti i pazienti consecutivi non in terapia con statine ("naive") e ricoverati per una PCI elettiva in vasi coronarici nativi e lesioni de novo sono stati randomizzati in 2 gruppi: 1) Gruppo Atorvastatina: pazienti pre-trattati con atorvastatina; 2) Gruppo Controllo: pazienti non pre-trattati con atorvastatina e quindi senza alcuna terapia con statine. I pazienti randomizzati nel Gruppo Atorvastatina (n = 338) sono stati trattati con atorvastatina alla dose di 80 mg il giorno precedente la procedura, seguita da 20 mg/die nei giorni successivi. I pazienti randomizzati nel Gruppo Controllo (n = 330) non hanno assunto alcuna statina prima della procedura e durante il ricovero. Tutti i pazienti dello studio sono stati comunque dimessi dall'ospedale con atorvastatina 20 mg/die. I

valori di CK-MB (concentrazione della massa) e di troponina I (cTnI) sono stati valutati prima, a 6 ore ed a 12 ore dalla procedura. I livelli superiori di normalità (ULN) di CK-MB erano ≤ 3.5 (range 0.6-3.5) ng/ml. Gli ULN della cTnI erano ≤ 0.10 (range 0.00-0.10) ng/ml. L'infarto peri-procedurale è stato definito come un incremento del CK-MB > 3 volte il limite massimo. Lo studio ha dimostrato che l'incidenza dell'infarto peri-procedurale è significativamente minore nei pazienti trattati con atorvastatina (Tabella 1).

Sempre ad Orlando, Germano Di Sciascio dell'Università Campus Bio-Medico di Roma ha presentato i risultati dello **studio ARMYDA RECAPTURE (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty-Acute Coronary Syndromes)** (Tabella 2). In questo studio, i ricercatori hanno testato l'ipotesi che un carico aggiuntivo di atorvastatina in pazienti già in terapia cronica con statine possa avere un effetto cardioprotettivo ulteriore in pazienti sottoposti a PTCA. Sono stati randomizzati 352 pazienti con angina

stabile e con sindrome coronarica acuta senza sopralivellamento del tratto ST. Tutti i pazienti erano in terapia cronica con statine. In un gruppo è stato praticato un carico aggiuntivo di atorvastatina (80 mg, 12 ore prima della procedura, seguita da 40 mg subito prima della procedura). L'incidenza di eventi cardiaci maggiori (morte, infarto miocardico e rivascolarizzazione del vaso target) è stato significativamente minore nel gruppo con carico aggiuntivo di atorvastatina. Tale beneficio è stato totalmente dovuto ad una minore incidenza di infarto miocardico peri-procedurale. In conclusione, all'ACC 2009 gli studi NAPLES II e ARMYDA RECAPTURE hanno confermato le capacità protettive di atorvastatina

somministrata a dosi piene nella prevenzione del danno peri-procedurale nel paziente sottoposto a procedura di rivascolarizzazione. Questo aspetto è in grado d'influire positivamente sugli esiti clinici a medio e a lungo termine nel paziente rivascolarizzato e suggerisce che tale prassi, dovrebbe essere presa in considerazione come trattamento di routine in tutti i casi in cui sia prevista una procedura di rivascolarizzazione, indipendentemente da una precedente terapia con statine.

Nicola Maurea

Direttore Dipartimento d'Urgenza e Struttura Complessa di Cardiologia I.N.T. Fondazione Pascale - Napoli

End-point	Atorvastatina (n=177)	Placebo (n=175)	p
Eventi cardiaci maggiori	3.4	9.1	0.045
CK-MB (% di pazienti con incremento > 3 volte la norma)	13	23	0.023
Troponina I (% di pazienti con incremento > 3 volte la norma)	36	47	0.032

Tabella 2. ARMYDA-RECAPTURE: End-point primario a 30 giorni.