- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.178.240 Sun, 28 Apr 2024, 20:45:27

Opinione

È necessaria la somministrazione di calcioantagonisti dopo il bypass aortocoronarico con arteria radiale?

Giorgio Arena, Mauro Abbate*

Divisione di Cardiochirurgia, Azienda Ospedaliera Vittorio Emanuele, Ferrarotto, S. Bambino,
**Cattedra di Chirurgia Cardiaca, Università degli Studi, Catania*

Key words:
Calcium antagonists; Coronary heart disease.

Calcium channel blocker therapy after total arterial revascularization is very frequent. The purpose of this study was to verify the real efficacy of calcium channel blocker therapy after coronary artery bypass graft with radial artery conduit. We have divided our patients (n = 50) into two groups: the first was discharged with calcium channel blocker therapy for 6 months; the second was discharged without calcium channel blocker therapy. Angiography and clinical evaluation showed no difference between the two groups regarding wall reactivity of radial artery conduit. However, we think that the efficacy of coronary artery bypass graft with radial artery conduit and calcium channel blocker therapy will require long-term follow-up.

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (2): 256-258)

Ricevuto il 25 ottobre 1999; nuova stesura il 6 novembre 1999; accettato il 10 novembre 1999.

Per la corrispondenza:

Dr. Giorgio Arena

Divisione di Cardiochirurgia Ospedale Ferrarotto Via Citelli 95124 Catania

L'uso dell'arteria radiale come condotto utilizzabile per gli interventi di bypass aortocoronarico fu proposto per la prima volta da Carpentier et al.[1] nel 1973, ma presto abbandonato a causa della frequente e precoce tendenza allo spasmo del condotto. Nel 1992 Acar et al.[2], spinti dalla necessità di trovare condotti arteriosi alternativi all'arteria mammaria interna destra, all'arteria gastroepiploica ed all'arteria epigastrica inferiore, hanno riproposto l'utilizzo dell'arteria radiale incoraggiati dai buoni risultati a breve termine ottenuti tramite una sostanziale modifica della tecnica di prelievo (*no-touch technique*), della vasodilatazione del condotto non più meccanica ma farmacologica (infusione di vasodilatatori ed antispastici intraluminali) ed, infine, dall'impiego dei farmaci calcioantagonisti ad azione antispastica nell'immediato postoperatorio, quali il diltiazem in infusione continua in dosi di 1 µg/kg/min fino a canalizzazione del paziente (Tanabe, Osaka, Giappone), oppure nifedipina 40 mg/die per via sublinguale (Fremes, Toronto, Canada). Il protocollo di prevenzione antispasmo prevede, inoltre, la somministrazione dei calcioantagonisti per via orale a scopo profilattico per almeno 6 mesi successivi all'intervento associata, ovviamente, alla normale terapia antiaggregante. I dati riportati in letteratura sono attualmente molto soddisfacenti sia in termini di risultati immediati che a distanza con una pervietà del condotto variabile dal 91.6 all'88.7% a 5 anni[3,4]. Presso la Divisione di Cardiochirurgia dell'Ospedale Ferrarotto di Catania, l'utilizzo dell'arteria radiale è iniziato nel 1996 e continua a tutt'oggi anche se non in maniera routinaria. L'indicazione all'utilizzo dell'arteria radiale è stata data a tutti quei pazienti che potevano beneficiare di una rivascolarizzazione miocardica totalmente arteriosa ed a quei pazienti in cui era controindicato l'utilizzo di entrambe le arterie mammarie (ad esempio diabetici insulino-dipendenti). Le controindicazioni assolute sono state: test di Allen positivo, presenza di fistole artero-venose, vasculopatie periferiche, sindrome di Raynaud, livelli serici di creatinina > 1.8 mg/100 ml. Controindicazione relativa è stata ritenuta l'età dei pazienti (< 70 anni) ed una frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 35%. Dal punto di vista angiografico sono state selezionate coronarie con stenosi prossimali > 70%, di calibro ≥ 1.5 mm ed un buon *run-off*. All'inizio della nostra esperienza abbiamo seguito i protocolli eseguiti presso il Sunnybrook Health Sciences Centre di Toronto (Canada)[5], variando, successivamente ai primi 5 casi, il protocollo antispasmo post-chirurgico utilizzando quello proposto da Tanabe (Osaka, Giappone). Su di un totale di 50 pazienti, 24 di essi (assoluta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.178.240 Sun, 28 Apr 2024, 20:45:27

mente randomizzati) non sono stati sottoposti, dal momento delle dimissioni, al trattamento profilattico con calcioantagonisti. Lo studio angiografico su 32 pazienti in un periodo compreso tra 16 e 24 mesi postoperatori ha evidenziato la chiusura di due graft in arteria radiale dovuti, verosimilmente, il primo ad una regressione della placca ateromasica sulla coronaria nativa che ha condizionato una competizione di flusso tale da determinare la chiusura del graft, il secondo da una sovrastima della stenosi coronarica. I test ergometrici (20 pazienti appartenenti ai due gruppi ad almeno 12 mesi post-chirurgici) e clinici non hanno evidenziato alcuna differenza significativa sulla possibile reattività "spasmogena" dell'arteria radiale in pazienti non coperti da terapia con calcioantagonisti. Attual-mente tutti i pazienti vengono seguiti ambulatoriamente presso la nostra Divisione dai diversi chirurghi operatori che forniscono le informazioni necessarie; ulteriori notizie vengono date dai medici di famiglia quando necessario. Solo 2 pazienti sono sintomatici per angor, ma i motivi sono legati ad una stenosi dell'anastomosi coronarica dell'arteria mammaria interna sinistra sul ramo interventricolare anteriore in un paziente, e dalla chiusura precoce di due graft venosi nell'altro paziente. Il resto della popolazione risulta asintomatica ed aver ripreso una normale attività e stile di vita. Naturalmente questi primi risultati, ottenuti su di un piccolo gruppo di pazienti, non possono concludere alcunché di definitivo soprattutto a fronte della dimostrata spiccata reattività alla serotonina evidenziata *in vivo* da Manasse et al.[6], ma sicuramente spingono a porsi delle domande circa l'utilizzo di terapie di mantenimento a lungo termine con calcioantagonisti. La tendenza allo spasmo delle arterie utilizzate nel confezionamento dei bypass aortocoronarici è stata da sempre evocata come possibile causa di problemi ischemici nell'immediato postoperatorio. Oggi sappiamo che, ad esempio, al riguardo dell'arteria mammaria interna di sinistra utilizzata oramai routinariamente in chirurgia coronarica, lo spasmo è un'evenienza rara tale da non necessitare di particolari terapie infusive, ma il semplice mantenimento di pressioni di perfusione medie di 80 mmHg; il miglioramento nei risultati immediati ed a distanza sono stati sicuramente dati da una più attenta cura nel suo prelievo e manipolazione. Stesso discorso vale per altri condotti arteriosi come l'arteria mammaria interna destra, l'arteria gastroepiploica e l'arteria epigastrica inferiore. Parliamo comunque di arterie con delle caratteristiche di parete muscolari diverse dall'arteria radiale, e di condotti che, nella maggior parte dei casi (arteria mammaria interna sinistra e destra, arteria gastroepiploica), vengono utilizzati *in situ*, cioè attaccati alla loro arteria madre, e quindi dotate di un flusso "naturale" rispondente alle diverse esigenze del momento. L'arteria radiale è un condotto che, per ovvie ragioni, è utilizzato "free", cioè necessita di un'anastomosi prossimale non coronarica ad un'altra arteria (aorta o arteria mammaria interna sinistra) che funga da arteria madre, utilizzando, quindi, il flusso diretto dell'aorta. Ciò porterebbe a pensare che l'arteria radiale si comporti come un condotto "passivo" alla stessa stregua della vena safena; in realtà l'evidenza angiografica ci ha dimostrato che arterie radiali, originariamente con calibro > 2 mm nel tratto distale e di 3 mm nel tratto prossimale, adeguano flusso e calibro a seconda delle necessità, comportandosi, quindi, come un condotto "intelligente". Ci siamo dunque chiesti quali potevano essere le problematiche predisponenti l'arteria radiale a rischio spasmogeno: tecnica di prelievo; reattività intrinseca della tonaca muscolare; tecnica di anastomosi; indicazione al suo impiego.

Sicuramente la *no-touch technique* di prelievo dell'arteria radiale con tutto il peduncolo, associata alla vasodilatazione farmacologica intraluminale con papaverina e/o verapamil, hanno contribuito a diminuire un fattore di rischio importante quale quello legato all'insulto meccanico sulla tonaca muscolare. L'arteria radiale può venire utilizzata come condotto preformato a "Y" o a "T" sull'arteria mammaria interna sinistra, oppure anastomizzata direttamente sull'aorta curando che la sutura prossimale non schiacci l'anastomosi sulla parete (fuoriuscita a "T"). Dai diversi risultati riportati in letteratura sembrerebbe che le due diverse tecniche non giochino un ruolo importante sulla tendenza allo spasmo, se correttamente eseguite, nonostante le giuste osservazioni espresse da Calafiore et al.[7] e Weinschelbaum et al.[8] circa il fatto che la normale collocazione anatomica dell'arteria radiale (arteria di terzo ordine) la predisporrebbe maggiormente allo spasmo se anastomizzata all'aorta. Infine, l'arteria radiale è un condotto che deve necessariamente giovarsi di coronarie di calibro > 1 mm con stenosi prossimali > 70% e di un buon *run-off*. Se il rispetto delle indicazioni ed una corretta tecnica sono dunque i presupposti necessari per un buon funzionamento dell'arteria radiale, rimangono due punti controversi a cui dare una risposta:

- l'infusione di calcioantagonisti nell'immediato postoperatorio è realmente necessaria, o è sufficiente il mantenimento di una corretta emodinamica con pressioni di perfusione medie di almeno 75 mmHg?
- la terapia di mantenimento con calcioantagonisti sia diidropiridinici che non diidropiridinici ha una reale efficacia preventiva sullo spasmo dell'arteria radiale a fronte del comprovato rischio gastrolesivo correlato all'associazione terapeutica con farmaci antinfiammatori non steroidei ad azione antiaggregante?

L'attività dei calcioantagonisti si svolge sia a livello elettrofisiologico che emodinamico in rapporto al loro specifico meccanismo d'azione (sulla cinetica di apertura dei canali o sulla velocità della loro riattivazione, oppure, sulla conduttanza di membrana), sempre tenendo nella massima considerazione il fatto che una parte di questi effetti, specie emodinamici, è annullata o ridotta dalla controregolazione simpatica riflessa. I tessuti, la cui attività elettrofisiologica è influenzata dall'attivazione dei canali lenti, sono il nodo seno-atriale ed il nodo atrioventricolare, le cui caratteristiche risposte sono: prolungamento del periodo refrattario e depo-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.145.178.240 Sun, 28 Apr 2024, 20:45:27

larizzazione diastolica spontanea. La stimolazione adrenergica riflessa riduce gli effetti del diltiazem e della nifedipina. Questi effetti sono riferiti alla somministrazione rapida. Nella somministrazione cronica rimane invariato l'effetto posseduto dal diltiazem sul prolungamento del tempo di conduzione atrioventricolare, mentre viene a mancare l'azione della nifedipina sulla frequenza cardiaca. Nella gran parte dei casi gli effetti emodinamici si intendono riferiti alla somministrazione rapida, tuttavia si verificano in misura ridotta anche nel corso di trattamenti cronici. Gli effetti emodinamici della somministrazione di nifedipina sono caratterizzati da: riduzione della pressione telediastolica del ventricolo sinistro e di circa il 10% della pressione nei capillari polmonari; tale riduzione sale al 25% durante lo sforzo fisico. Si verifica, inoltre, una marcata riduzione delle resistenze vascolari periferiche. La somministrazione di diltiazem determina: riduzione delle resistenze vascolari sistemiche in misura leggermente meno marcata rispetto alla nifedipina; riduzione della pressione aortica media e della pressione telediastolica del ventricolo sinistro. Al riguardo della muscolatura liscia vascolare, il potenziale d'azione e la contrazione collegata è largamente dipendente dall'influsso di ioni calcio che possiedono anche un'azione stabilizzante di membrana. Le contrazioni spontanee sono correlate a prepotenziali o a potenziali a tipo onda lenta controllate dall'attivazione dei canali lenti che non rappresentano, comunque, l'unica via per la contrazione a livello vascolare, attivata anche dalla stimolazione di recettori alfa-adrenergici non antagonizzata dai calciomodulatori. Da quanto esposto e dalla nostra piccola esperienza riteniamo che l'infusione di calcioantagonisti nell'immediato postoperatorio possa avere una reale efficacia preventiva sullo spasmo dell'arteria radiale, controllandone gli eventuali insulti sulla tonaca muscolare derivati dalla preparazione e manipolazione durante l'impianto. Sulla prosecuzione della terapia di mantenimento, le domande da porsi, a nostro avviso, sono:

- l'attività antispasmo cronica è realmente efficace?
- gli effetti dei calcioantagonisti sul vasospasmo possono mantenersi per tempi lunghi su condotti arteriosi utilizzati "free" nella rivascolarizzazione miocardica?
- se la terapia è efficace, perché proseguirla solo per un tempo prestabilito e non a tempo indeterminato?
- se la somministrazione cronica di calcioantagonisti è molto ridotta dalla controregolazione simpatica riflessa, perché effettuarla?

Oggi è ancora difficile dare una risposta sicura a questi quesiti, sia in virtù del fatto che il follow-up chirurgico dell'arteria radiale non è talmente lungo da assicurarne un futuro impiego routinario, sia perché solo degli studi più approfonditi su questa problematica e su campioni più numerosi potrebbero dirimere i dubbi. Al riguardo della nostra esperienza e sulla scorta dei nostri primi risultati, continueremo a randomizzare la somministrazione di calcioantagonisti ai nostri pazienti a meno di fatti nuovi non attualmente prevedibili.

Riassunto

L'uso dei calcioantagonisti nelle terapie infusionali post-chirurgiche e nelle terapie di mantenimento in pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica con condotti arteriosi è molto diffuso. In questo lavoro è stata posta l'attenzione, in particolare, sulla reale efficacia di tale terapia nei casi di utilizzo dell'arteria radiale come condotto arterioso nel bypass aortocoronarico. Tali considerazioni sono scaturite dall'esperienza su un piccolo gruppo di pazienti (n = 50); la somministrazione post-chirurgica di calcioantagonisti è stata attuata in solo il 50% della popolazione vivente (24 pazienti) e l'evidenza angiografica (32 pazienti) e clinica non ha rilevato sostanziali differenze sulla maggiore o minore reattività spasmogena dell'arteria radiale nei due gruppi di pazienti. Riteniamo, quindi, che l'argomento vada approfondito onde evitare inutili terapie che incidano sia sul piano economico che clinico (ad esempio gastrolesività), in attesa che un allungamento del follow-up chirurgico sulle arterie radiali possa darci delle risposte definitive su di un suo più diffuso utilizzo.

Parole chiave: Calcioantagonisti; Coronaropatia.

Bibliografia

1. Carpentier A, Guermonprez JL, Deloche A, Frechette C, Dubost C. The aorto-to-coronary radial bypass artery graft: a technique avoiding pathological changes in grafts. Ann Thorac Surg 1973; 16: 111-21.
2. Acar C, Jebara VA, Portoghese M, et al. Revival of the radial artery for coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1992; 54: 652-60.
3. Acar C, Ramsheyi A, Pagny JY, et al. The radial artery for coronary artery bypass grafting: clinical and angiographic results at five years. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 981-9.
4. Possati G, Gaudino M, Alessandrini F, et al. Midterm clinical and angiographic results of radial artery grafts used for myocardial revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1998; 116: 1015-21.
5. Fremes SE, Christakis GT, Del Rizzo DF, et al. The technique of radial artery bypass grafting and early clinical results. J Card Surg 1995; 10: 537-44.
6. Manasse E, Sperti G, Crea F, et al. Increased responsiveness to serotonin of radial artery grafts compared to internal mammary artery. In: Possati G, Suma H, Alessandrini F, eds. Proceedings of the Workshop on Arterial Conduits for Myocardial Revascularization. Perugia: Galeno Editrice, 1995: 57-61.
7. Calafiore AM, Di Giammanco G, Teodori G, et al. Radial artery and inferior epigastric artery in composite grafts: improved midterm angiographic results. Ann Thorac Surg 1995; 60: 517-24.
8. Weinschelbaum EE, Gabe ED, Macchia A, Smimmo R, Suarez LD. Total myocardial revascularization with arterial conduits: radial artery combined with internal thoracic arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 114: 911-6.