- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

Strategie terapeutiche e percorsi assistenziali nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

(G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 1-6): 25S-43S)

La terapia antitrombotica ed antipiastrinica

Premessa

Le evidenze citate sono quelle adottate dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) riguardo alla definizione dei livelli di evidenza e al grado di raccomandazione dei trattamenti considerati.

Introduzione

Principi ispiratori delle scelte terapeutiche

La terapia antitrombotica delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) diviene nel tempo sempre più efficace e variegata. Come noto, il *target* terapeutico è rappresentato dal *milieu* aterotrombotico che si viene a formare in occasione di un evento coronarico acuto; di conseguenza, i farmaci che utilizziamo nella pratica clinica sono diretti sia ad inibire l'attivazione del sistema emocoagulativo [eparina non frazionata (UFH), eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, bivalirudina], che l'attività delle piastrine [aspirina, tienopiridine, inibitori delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa].

Le linee guida ESC[1] costituiscono una precisa e aggiornata messa a punto delle possibilità terapeutiche che il clinico si trova ogni giorno a disposizione. Riversare nella pratica clinica le indicazioni delle linee guida è un atto terapeutico complesso e delicato, per una serie di motivi:

a) il trattamento antitrombotico delle SCA-NSTE implica l'associazione di più farmaci, con la conseguente difficoltà di gestire le loro interazioni;
b) per via della molteplicità dei farmaci disponibili, il clinico si trova a fare delle scelte tra differenti combinazioni di farmaci;
c) la scelta per una combinazione di antipiastrinici e anticoagulanti piuttosto che un'altra è condizionata in primo luogo dalla strategia terapeutica adottata, che può essere interventistica in urgenza (entro 2h), interventistica precoce (entro 72h) o conservativa;
d) come l'opzione alla rivascolarizzazione precoce è guidata dal profilo di rischio del paziente, così la scelta della terapia antitrombotica deve essere guidata da un'attenta stratificazione del rischio (sia ischemico sia emorragico) del singolo paziente, che va definita il più precocemente possibile all'arrivo in ospedale con gli strumenti indicati dalle linee guida. A questo fine devono essere tenuti in considerazione una serie di elementi:
   1) l'aumento dell'età dei pazienti ricoverati, che determina la loro fragilità;
   2) il potenziale rischio emorragico dei farmaci antitrombotici e soprattutto della loro combinazione;
   3) l'elevata prevalenza di insufficienza renale in questi pazienti, dovuta sia alla presenza di estesa vasculopatia aterosclerotica sia all'età avanzata.

> Emerge chiaramente dall'impostazione delle linee guida come sia di fondamentale importanza valutare il rischio globale del paziente sottoposto a terapia antitrombotica, inteso non solo come rischio di morte o recidiva di eventi coronarici a breve o lungo termine. Deve essere sempre considerato che il rischio di eventi ischemici e quello di complicanze emorragiche spesso vanno di pari passo nei singoli pazienti e che, quindi, i pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici sono spesso gli stessi che presentano una probabilità elevata di complicanze emorragiche. Il panel concorda che, per tali motivi, la strategia antitrombotica va intrapresa secondo un'accurata valutazione del rapporto tra rischio e beneficio del trattamento, bilanciando l'effetto della riduzione del rischio di eventi coronarici con il potenziale rischio di sanguinamenti.

Quest'ultima considerazione, che è forse quella più innovativa in tema di appropriatezza delle scelte terapeutiche, ha portato alla formulazione del concetto di "beneficio clinico netto".

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

Eparina non frazionata	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche	Strategia invasiva urgente (I-C)	Strategia invasiva precoce (IIa-B) Strategia conservativa/elettiva (IIa-B)
In caso di angiografia/angioplastica	Mantenere l'infusione (I-C)	
Durata del trattamento		Secondo giudizio clinico fino a 24h dopo la procedura (IIa-C)

Farmaci antitrombotici anticoagulanti (UFH, eparina a basso peso molecolare, fondaparinux, bivalirudina).

Eparina non frazionata

L'UFH esercita un effetto antitrombotico inibendo il fattore II attivato, a cui si lega attraverso un legame con l'antitrombina III. La via di somministrazione è quella endovenosa e richiede un monitoraggio costante del tempo parziale di tromboplastina attivato (aPTT) (*target* ottimale tra 50 e 75 s o 1.5-2.5 volte i limiti superiori di normalità). La dose è di 60/70 UI/kg in bolo, seguita da una somministrazione di 12-15 UI/kg/h, fino ad un massimo di 1000 UI/h[2,3]. L'interruzione del trattamento implica la rapida perdita dell'attività anticoagulante ed il farmaco non è metabolizzato per via renale.

L'evidenza del beneficio clinico dell'UFH nei pazienti con SCA proviene dalla metanalisi che considera 6 trial randomizzati, nella quale il trattamento viene confrontato con placebo (riduzione del rischio relativo di morte e infarto 33%). In questi studi quasi tutto l'effetto è dovuto alla riduzione dell'incidenza di (re)infarto[4].

L'incidenza di sanguinamenti è risultata di 2.3 volte superiore al placebo. L'associazione con aspirina è più efficace rispetto alla sola aspirina, a costo di un aumento dei sanguinamenti, con un'evidenza ai limiti della significatività. La durata del trattamento è di 48-72h in caso di strategia conservativa.

Combinazioni di farmaci. Vi sono indicazioni ad associare UFH con tutti i farmaci antipiastrinici[5].

Insufficienza renale. Non vi sono controindicazioni né precise indicazioni a ridurne il dosaggio. Tuttavia, è segnalato un aumento del rischio di sanguinamento con il peggioramento della funzionalità renale.

Il panel riconosce la validità di utilizzare UFH nelle situazioni in cui con elevata probabilità si prospetta una strategia invasiva immediata o precoce, e nel caso il paziente presenti una significativa disfunzione renale. Ribadisce poi l'importanza di mantenere livelli di aPTT secondo nomogrammi prestabiliti.

Eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, fraxiparina)

Queste eparine sono dei derivati dell'UFH, rispetto alla quale presentano una serie di vantaggi di ordine farmacocinetico e farmacodinamico. Esse infatti posseggono un'attività antifattore II minore ma una più efficace attività antifattore X. Inoltre, rispetto all'UFH, presentano un minore rischio di trombocitopenia. Nella pratica clinica non sono necessari monitoraggi dei parametri della coagulazione.

La molecola più utilizzata negli studi clinici è stata l'enoxaparina, il cui beneficio clinico è risultato evidente in una serie di trial[6,7] condotti verso placebo, a un dosaggio di 1 mg/kg x 2/die s.c. Nei confronti dell'UFH, l'enoxaparina può offrire dei vantaggi in caso di strategia maggiormente conservativa[4], mentre non presenta un profilo favorevole nei casi di maggiore ricorso alla rivascolarizzazione coronarica[8,9].

Combinazioni di farmaci. La letteratura ha dimostrato un aumentato rischio emorragico dell'associazione di enoxaparina con inibitori delle GPIIb/IIIa[8]. Non vi sono controindicazioni all'associazione con aspirina e tienopiridine[9].

Insufficienza renale e rischio di sanguinamento. Le eparine a basso peso molecolare sono controindicate in caso di clearance della creatinina <30 ml/min. Il loro dosaggio va ridotto in pazienti con disfunzione renale e basso peso corporeo, negli anziani o in quelli con elevato rischio emorragico[3].

Il panel sottolinea l'importanza di valutare il rapporto tra rischio di eventi emorragici e beneficio nel ridurre eventi ischemici qualora si voglia utilizzare l'enoxaparina, come sottolineato nelle linee guida.

Eparine a basso peso molecolare	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche		Strategia invasiva urgente (IIa-B) Strategia invasiva precoce (IIa-B) Strategia conservativa/elettiva (IIa-B)
Durata del trattamento	Fino alla dimissione (I-B)	
In caso di angiografia/angioplastica		Mantenere il trattamento (IIa-B) (non è necessario aggiungere enoxaparina se l'ultima somministrazione s.c. è avvenuta nelle ultime 6-8h prima dell'angiografia; dopo questo tempo somministrare 0.3 mg/kg e.v.)
Durata del trattamento		Fino a 24h dopo la procedura (IIa-C)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

È stata sottolineata l'importanza di non passare da un trattamento anticoagulante ad un altro a dosaggi pieni (eparina a basso peso molecolare → UFH e viceversa), in quanto ciò aumenta sensibilmente il rischio emorragico.

Inibitori del fattore Xa (fondaparinux)
Il fondaparinux è l'unico inibitore selettivo del fattore Xa disponibile nella pratica clinica, alla dose di 2.5 mg/die s.c. Ha un'emivita di 17h, viene eliminato per via renale e non necessita di monitoraggio della coagulazione.

Nello studio OASIS-5[10], dove è stato confrontato con l'enoxaparina in più di 20 000 pazienti, il fondaparinux ha dimostrato uguale efficacia ma ridotte emorragie a 9 giorni, con un beneficio clinico netto del 19%. L'effetto di riduzione del sanguinamento maggiore determina una riduzione di mortalità a 1 e 6 mesi rispettivamente del 17% e dell'11% e dell'endpoint combinato di morte, reinfarto e ictus dell'11% a 6 mesi. L'osservazione di un aumento dei casi di trombosi del catetere in corso di procedura coronarica percutanea (PCI) con il fondaparinux ha portato alla raccomandazione di aggiungere UFH durante la PCI in questi pazienti. Globalmente, il fondaparinux ha dimostrato, in confronto all'enoxaparina, una riduzione sia degli eventi ischemici (inclusa la mortalità) sia di quelli emorragici[11].

Combinazioni di farmaci. La letteratura descrive l'utilizzo di fondaparinux in associazione con aspirina, tienopiridine e, in una quota del 40% dei pazienti sottoposti ad angioplastica, con inibitori delle GPIIb/IIIa, senza un eccesso di sanguinamento.

Insufficienza renale. Il fondaparinux è controindicato in caso di clearance della creatinina <30 ml/min.

Il panel riconosce il favorevole profilo di rischio del fondaparinux associato alla sua efficacia nel ridurre gli eventi coronarici. Viene ribadita l'indicazione ad associare l'UFH in occasione di procedure invasive.

Inibitori trombinici diretti (bivalirudina)
Rispetto all'UFH, gli inibitori diretti della trombina posseggono un'attività antifattore II più potente e specifica, agiscono indipendentemente da cofattori quali l'antitrombina III, inattivano la trombina legata al trombo e sono poco sensibili all'effetto neutralizzante la loro azione di tutta una serie di fattori circolanti. La bivalirudina (unico inibitore diretto della trombina disponibile in clinica) viene eliminata per via renale e prolunga l'aPTT e il tempo di coagulazione attivato, che possono essere utilizzati per monitorare il suo effetto anticoagulante.

Il beneficio clinico della bivalirudina è stato dimostrato in un trial (ACUITY) che ha arruolato quasi 14 000 pazienti dove il farmaco è stato somministrato ad un dosaggio di 0.1 mg/kg in bolo e.v., seguito da infusione di 0.25 mg/kg/h[12]. Durante angioplastica veniva somministrato un ulteriore bolo di 0.5 mg/kg e l'infusione veniva incrementata al dosaggio di 1.75 mg/kg/h. La bivalirudina da sola ha dimostrato di ridurre gli eventi emorragici, a parità di incidenza di quelli ischemici, rispetto all'UFH/eparine a basso peso molecolare + inibitori della GPIIb/IIIa. Tuttavia, questo studio è stato oggetto di una serie di critiche, correlate essenzialmente alla definizione dei sanguinamenti maggiori e dei criteri di non inferiorità e al lungo intervallo di tempo tra l'ammissione in ospedale e la randomizzazione.

Combinazioni di farmaci. La letteratura descrive la possibilità di associazione di bivalirudina con aspirina, tienopiridine e con inibitori delle GPIIb/IIIa, senza un eccesso di sanguinamento.

Insufficienza renale. In caso di clearance della creatinina <30 ml/min, è consigliata la riduzione del dosaggio dell'infusione a 1.0 mg/kg/min.

Il panel, pur registrando il minore rischio emorragico legato alla bivaluridina, sottolinea i limiti degli studi su questo farmaco nelle SCA.

Farmaci antipiastrinici (aspirina, tienopiridine, inibitori delle GPIIb/IIIa).

Aspirina (acido acetilsalicilico)
L'aspirina inibisce l'aggregazione piastrinica bloccando irreversibilmente la ciclossigenasi-1 e riducendo la formazione di

Fondaparinux	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche	Strategia invasiva precoce (I-A) Strategia conservativa/elettiva (I-A)	
Durata del trattamento	Fino alla dimissione (I-B)	
In caso di angiografia/angioplastica		Mantenere il trattamento (aggiungere bolo di eparina non frazionata 50-100 UI/kg) (IIa-C)
Durata del trattamento		Fino a 24h dopo la procedura (IIa-C)

Bivalirudina	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche	Strategia invasiva urgente (I-B)	
In caso di angiografia/angioplastica	Mantenere l'infusione (I-B)	
Durata del trattamento		Fino a 24h dopo la procedura (IIa-C)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

Aspirina	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche	Strategia invasiva urgente (I-A) Strategia invasiva precoce (I-A) Strategia conservativa/elettiva (I-A)	

trombossano A_2. L'aspirina può essere somministrata per via orale o endovenosa; il suo maggior effetto collaterale è a livello gastroenterico ed è dose-dipendente. È raccomandato un dosaggio iniziale di 160-325 mg in unica somministrazione; durante il trattamento cronico, soprattutto in caso di associazione con il clopidogrel, la dose di 100 mg è quella ottimale per limitare il rischio emorragico a distanza[13].

L'evidenza del beneficio clinico dell'aspirina nel ridurre del 46% gli eventi vascolari in pazienti con angina instabile proviene dalla metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration[14].

Combinazioni di farmaci. L'aspirina può essere associata a tutti gli altri farmaci antitrombotici.

Insufficienza renale. Non è necessario ridurre i dosaggi.

Il panel ricorda l'indicazione ad utilizzare aspirina in tutti i pazienti con SCA.

Tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel e prasugrel)
Le tienopiridine agiscono con un meccanismo differente dall'aspirina, in quanto il loro metabolita attivo si lega irreversibilmente con il recettore P2Y12 dell'ADP e ciò giustifica l'utilizzo di aspirina e di una tienopiridina in associazione. I due farmaci attualmente disponibili nella pratica clinica sono la ticlopidina e il clopidogrel.

La ticlopidina inizialmente è stata utilizzata solo nei pazienti intolleranti all'aspirina. I principali limiti della ticlopidina sono la lenta entrata in azione (anche più di 72h) ed i potenziali effetti collaterali gravi (neutropenia). Il beneficio clinico della ticlopidina nell'angina instabile emerge da un solo studio di confronto con l'aspirina[15]. Nella pratica clinica la ticlopidina è stata quasi completamente sostituita dal clopidogrel, visto anche il numero più ampio di studi favorevoli.

Il clopidogrel può essere considerato l'evoluzione farmacologica della ticlopidina, in quanto esercita una più specifica e completa inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP. La somministrazione di una dose di carico *per os* di 300 o 600 mg permette di ottenere l'efficacia terapeutica già dopo 3-5h; la dose di mantenimento è di 75 mg in un'unica somministrazione giornaliera. I suoi effetti collaterali sono meno gravi e più rari rispetto a quelli della ticlopidina.

La duplice antiaggregazione con aspirina e clopidogrel somministrata per 9-12 mesi ha ridotto del 20% gli eventi vascolari combinati [morte, (re)infarto e ictus], rispetto alla sola aspirina, in un trial multicentrico (il CURE) che ha arruolato circa 12 500 pazienti con SCA[16]. Il beneficio è stato evidenziato in tutti i sottogruppi di pazienti ed è apparso evidente già a 24h dall'inizio della terapia, con una riduzione del 34% degli stessi eventi.

Il rischio globale di sanguinamenti minori è risultato superiore del 38% con la duplice antiaggregazione, rispetto alla sola somministrazione di aspirina. Tale rischio è stato evidenziato soprattutto in pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico entro 5 giorni dalla sospensione del clopidogrel.

La somministrazione di una dose di carico di 600 mg ottiene una più rapida inibizione piastrinica rispetto ai 300 mg[17] ed è di potenziale beneficio in caso di interventistica coronarica immediata[18]. Tuttavia, i dosaggi aumentati di clopidogrel (600 mg come dose di carico e 150 mg/die come mantenimento) non sono contemplati nell'attuale scheda tecnica del farmaco e sono oggetto di uno studio internazionale randomizzato ancora in corso (OASIS-7 CURRENT).

Il clopidogrel deve essere somministrato il più precocemente possibile dopo la diagnosi di SCA. Ha indicazione a sostituire l'aspirina nei pazienti intolleranti.

Il prasugrel, una nuova tienopiridina, richiede anch'esso la conversione a metabolita attivo per legarsi al recettore P2Y piastrinico; esso inibisce l'adenosindifosfato, con un effetto antiaggregante più rapido e marcato del clopidogrel.

In una popolazione di 13 608 pazienti con SCA-NSTE ed infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) a rischio medio-alto, trattati con procedure interventistiche, il prasugrel rispetto al clopidogrel ha determinato una riduzione degli eventi ischemici a spese di un aumento dei sanguinamenti maggiori. Nei 10 804 pazienti senza fattori di rischio per sanguinamenti (non storia di attacco ischemico transitorio, età <75 anni e peso >60 kg) al follow-up medio di 14.5 mesi è stata riscontrata una riduzione degli eventi (morte, infarto ed ictus non fatali) senza incremento significativo dei sanguinamenti[19]. La riduzione degli eventi ischemici è stata osservata sia nei primi 3 giorni che dal terzo giorno alla fine del follow-up[20]. È ragionevole prevedere un utilizzo di questo farmaco, ancora non disponibile in Italia, nelle SCA-NSTE ad alto rischio.

Combinazioni di farmaci. Il clopidogrel può essere associato a tutti gli altri farmaci antitrombotici. I più recenti trial che

Clopidogrel	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche	Strategia invasiva urgente (I-A) Strategia invasiva precoce (I-A) Strategia conservativa/elettiva (I-A)	
Durata del trattamento	12 mesi (I-A)	
In caso di angiografia/angioplastica		Dose di carico di 600 mg (IIa-B)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

hanno valutato l'efficacia clinica di una serie di farmaci antitrombotici hanno previsto la somministrazione, in pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, della triplice associazione aspirina, clopidogrel e inibitore delle GPIIb/IIIa. Sono segnalate interferenze farmacologiche con alcuni inibitori della pompa protonica.

Insufficienza renale. Non è necessario ridurre i dosaggi.

Il panel concorda con l'indicazione a utilizzare immediatamente la duplice terapia antiaggregante in tutti i pazienti con SCA, somministrando clopidogrel alla dose di carico di 300-600 mg e poi a quella di mantenimento di 75 mg/die.

Inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (abciximab, eptifibatide e tirofiban)

I farmaci di questa classe, inibendo il legame del recettore piastrinico GPIIb/IIIa bloccano il passaggio finale della catena dell'attivazione-aggregazione piastrinica. Questi antiaggreganti, tutti utilizzati per via endovenosa, sono: abciximab, eptifibatide e tirofiban.

Il beneficio clinico di abciximab è emerso nei trial che hanno valutato il suo utilizzo nei pazienti con SCA sottoposti ad angioplastica (riduzione della mortalità tardiva del 29%[21]), con un'evidenza di efficacia anche nei pazienti già trattati con aspirina + clopidogrel[22]. Non è emersa invece una superiorità del trattamento con abciximab rispetto a placebo, nei pazienti trattati prevalentemente in modo conservativo[23].

Il beneficio clinico di eptifibatide risultava più evidente in una popolazione con SCA trattata con angioplastica[24], e meno in un'altra trattata prevalentemente con strategia conservativa[25]. Nei pazienti trattati conservativamente, alla riduzione degli eventi ischemici corrispondeva un incremento di quelli emorragici.

Nello studio Early ACS[26], il quale ha arruolato 9492 pazienti con SCA-NSTE (nei quali erano presenti almeno 2 dei 3 criteri di rischio seguenti: sottoslivellamento del tratto ST, incremento della troponina ed età >60 anni), il trattamento *upstream* con eptifibatide per almeno 12h non ha determinato vantaggi significativi rispetto a quello provisionale dopo angioplastica. Nello studio si è evidenziato un incremento degli eventi emorragici a 96h ed una tendenza verso la riduzione di quelli ischemici a 30 giorni con la strategia *upstream*, soprattutto nei soggetti con positività della troponina.

Il beneficio clinico di tirofiban, in aggiunta ad aspirina + UFH, è stato osservato principalmente in un gruppo di pazienti con SCA sottoposti in maggioranza a rivascolarizzazione coronarica[27].

Alcune metanalisi hanno considerato globalmente tutti e tre i farmaci. Da queste analisi emerge un beneficio legato all'utilizzo degli inibitori delle GPIIb/IIIa nei pazienti trattati con angioplastica, soprattutto se ad alto rischio e/o diabetici[28]. La strategia terapeutica cosiddetta *upstream*, che consiste nel pre-trattamento con inibitore delle GPIIb/IIIa 24-48h prima dell'angioplastica e il suo mantenimento durante la procedura, è risultata efficace con eptifibatide e tirofiban, non altrettanto con abciximab. Il trattamento *upstream* con piccole molecole va proseguito per almeno 12h dopo una procedura interventistica.

L'utilizzo degli inibitori delle GPIIb/IIIa nei pazienti indirizzati a bypass aortocoronarico è risultato sicuro, previa sospensione del farmaco almeno 6h prima.

Combinazioni di farmaci. Tutti i trial condotti con gli inibitori delle GPIIb/IIIa hanno previsto la somministrazione di aspirina e di UFH. L'utilizzo di enoxaparina e di fondaparinux non sembra conferire un eccesso di rischio di sanguinamento; anche l'associazione con il clopidogrel, sebbene valutata in pochi trial, sembra sicura. La combinazione di bivalirudina e inibitori delle GPIIb/IIIa è gravata invece da un eccesso di sanguinamenti, rispetto alla somministrazione di sola bivalirudina.

Insufficienza renale. Non è necessario ridurre i dosaggi di abciximab, il quale è eliminato prevalentemente per via splancnica. Utilizzando tirofiban è necessario dimezzare il dosaggio, se i valori di clearance della creatinina sono <30 ml/min. Utilizzando eptifibatide, restando invariato il dosaggio del bolo, l'infusione deve essere ridotta a 1 μg/kg/min, se i valori di clearance della creatinina sono <50 ml/min; se questi valori sono <30 ml/min, l'utilizzo di eptifibatide è controindicato.

Il panel raccomanda fortemente l'utilizzo degli inibitori delle GPIIb/IIIa nei pazienti ad alto rischio indirizzati a strategia invasiva, in particolare in quelli con elevazione della troponina e/o nei diabetici, e ne sottolinea l'insufficiente utilizzo in Italia già evidente dai dati del BLITZ-2[29]. L'uso di questi farmaci ha invece un rapporto costo/efficacia sfavorevole nei pazienti trattati conservativamente. Si condivide un atteggiamento attendistico nel decidere di sostituire gli inibitori delle GPIIb/IIIa con la bivalirudina.

In sintesi il panel ritiene che, per la scelta della terapia, siano da tenere presenti le seguenti considerazioni:

- quanto più il paziente è a rischio clinico elevato, tanto più è indicata e da effettuare precocemente una coronarografia;

Inibitori delle GPIIb/IIIa	Livello di evidenza I	Livello di evidenza II
Indicazioni cliniche	Strategia invasiva urgente[a] (abciximab) (I-B)	Strategia invasiva urgente[a] (eptifibatide o tirofiban) (IIa-B) Strategia invasiva precoce (eptifibatide o tirofiban) (IIa-A)
In caso di angiografia/angioplastica		Mantenere l'infusione (eptifibatide o tirofiban) (IIa-B)

[a]in questo caso si intendono tutte le condizioni nelle quali il trattamento viene effettuato in sala di emodinamica e non è stato iniziato *upstream*.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

- a maggior ragione un approccio invasivo precoce deve essere accompagnato da un'appropriata terapia farmacologica antitrombotica ed antipiastrinica, con le seguenti raccomandazioni:
  - tutti i pazienti con SCA hanno indicazione ad essere trattati con aspirina e clopidogrel;
  - nella strategia invasiva urgente (entro 2h) sono più indicati l'UFH e l'abciximab;
  - nella strategia invasiva precoce (soprattutto se entro le prime 24h), UFH ed inibitori delle GPIIb/IIIa possono essere utilizzati in modalità *upstream* (tirofiban/eptifibatide) se il rischio emorragico è basso o invece in quella *downstream* (abciximab/eptifibatide) se la coronarografia è molto precoce (12-24h). In quelli che andranno a coronarografia dopo 2 o 3 giorni, soprattutto se ad alto rischio emorragico, in alternativa a questa strategia farmacologica è utilizzabile il fondaparinux, o l'enoxaparina come seconda scelta;
  - nella strategia conservativa, il fondaparinux è il farmaco preferibile, soprattutto nei pazienti ad elevato rischio emorragico, mentre non vi è indicazione per gli inibitori della GPIIb/IIIa.

Nei pazienti con funzione renale molto ridotta (clearance della creatinina <30 ml/min) sono maggiormente indicati l'UFH tra gli anticoagulanti e l'abciximab o il tirofiban a dosaggio ridotto tra gli inibitori delle GPIIb/IIIa. Si raccomanda estrema attenzione all'utilizzo dell'eparina a basso peso molecolare nei pazienti con insufficienza renale grave.

È utile ricordare come molte delle combinazioni farmacologiche descritte manchino del sostegno di dati scientifici definitivi, poiché in generale gli studi clinici effettuati non presentavano una numerosità del campione sufficiente a valutare in modo sicuro gli effetti indesiderati, in particolare quelli emorragici; molte delle inferenze sulla sicurezza delle terapie combinate derivano dall'analisi di sottogruppi. Peraltro, le combinazioni farmacologiche descritte non sono state associate a un eccesso di emorragie negli studi citati.

Attività piastrinica residua ("resistenza")

Numerosi trial clinici hanno dimostrato come la terapia con aspirina e clopidogrel riduca in maniera significativa il rischio di eventi cardiovascolari in pazienti con SCA[16,30-32]. Nonostante ciò, alcuni pazienti in trattamento antiaggregante a lungo termine rimangono ancora a rischio di eventi trombotici. Questo fenomeno è in parte attribuibile a un'elevata attività piastrinica residua, che può essere dovuta a un'insufficiente inibizione dell'aggregazione piastrinica. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica presenta una notevole variabilità nei diversi pazienti, anche a parità di dosaggio dei farmaci antiaggreganti piastrinici (in particolare del clopidogrel). I pazienti con bassa inibizione dell'aggregazione piastrinica in corso di terapia si definiscono "resistenti" ai farmaci somministrati[33].

La "resistenza" agli antiaggreganti piastrinici è un fenomeno multifattoriale, attribuibile a fattori genetici (polimorfismi per enzimi e recettori), alterato metabolismo dei farmaci incriminati, interazioni farmacologiche, età e patologie concomitanti e ovviamente ridotta aderenza alla terapia da parte dei pazienti. Il verificarsi di eventi clinici in concomitanza di un'adeguata terapia antiaggregante non deve essere definito come "resistenza" a questa terapia, quanto come "insuccesso del trattamento"[34]. Studi recenti hanno comunque evidenziato un legame tra ridotta inibizione dell'aggregazione piastrinica o elevata attività piastrinica residua in corso di terapia con aspirina + clopidogrel ed eventi ischemici futuri in pazienti trattati con PCI e stent[35-37].

Non vi sono molte certezze su come si possa ridurre la variabilità di risposta e incrementare l'inibizione dell'aggregazione piastrinica in corso di terapia antiaggregante. Sembrano emergere indicazioni iniziali, ma non conclusive, a favore di un aumento della dose del clopidogrel, del trattamento delle patologie concomitanti o dell'utilizzo di farmaci che presentino un'attività di inibizione piastrinica più efficace e costante (dati interessanti vi sono per il prasugrel, un nuovo derivato tienopiridinico[38,39]).

Per quanto sopra, l'utilizzo routinario di test di aggregazione piastrinica nei pazienti in trattamento con aspirina, clopidogrel o entrambi, per valutare l'efficacia dei farmaci e la presenza di una resistenza, non è raccomandato. Analogamente l'uso di farmaci antinfiammatori non steroidei inibitori della ciclossigenasi-2 in associazione all'aspirina e al clopidogrel è sconsigliato.

Sospensione dei farmaci antipiastrinici

La sospensione precoce della terapia antiaggregante in pazienti con SCA si associa a un rischio aumentato di eventi cardiovascolari avversi[40]. In uno studio prospettico multicentrico di 1521 pazienti con recente infarto miocardico, anche la sola sospensione della terapia con aspirina ha ridotto significativamente la sopravvivenza ad 1 mese[41]. La sospensione della doppia antiaggregazione è causa di incremento del rischio di eventi sia nei pazienti trattati con stent coronarico che senza stent[42]. Infine, la percentuale di morte e reinfarto è aumentata dopo la sospensione non solo nei pazienti sottoposti a stenting coronarico, ma anche in quelli trattati con strategia conservativa.

Quando poi la sospensione del clopidogrel (associato all'aspirina) avviene dopo l'impianto di uno stent medicato, si osserva un notevole incremento del rischio di trombosi acuta[43]; questo fenomeno di rimbalzo dell'attività piastrinica dopo la sospensione è particolarmente marcato nei diabetici[44].

Il panel, sulla base di questi dati, sottolinea che nel mese successivo a un impianto di stent medicato, la sospensione del clopidogrel aumenta il rischio di trombosi acuta di circa 150 volte e, dopo il primo mese, lo aumenta di circa 50 volte. Per questi motivi, il panel raccomanda di segnalare dopo l'impianto di uno stent medicato, nella lettera di dimissione dal ricovero, come la doppia antiaggregazione rappresenti un presidio terapeutico vitale e di sottolinearne la durata e la necessità di non interrompere la terapia stessa per alcun motivo, salvo casi eccezionali sempre concordati con la cardiologia di riferimento.

In accordo con le linee guida ESC si sottolinea inoltre che l'interruzione della doppia terapia antiaggregante è sconsigliata nei primi 12 mesi dall'episodio acuto. Ne è raccomandata la temporanea interruzione

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

solo in caso di sanguinamenti maggiori o in previsione di procedure chirurgiche a rischio di sanguinamento.

Nel caso sia necessario sospendere la doppia antiaggregazione per procedure chirurgiche ad alto rischio emorragico in pazienti ad alto rischio di eventi ischemici o di trombosi dello stent (in particolare degli stent medicati), può essere indicata una strategia "ponte" basata sull'infusione di un inibitore del recettore piastrinico GPIIb/IIIa (tirofiban) nel periodo di sospensione della terapia orale. Non vi è invece alcun dato che documenti una sufficiente efficacia in questo contesto delle eparine a basso peso molecolare. Quest'ultimo trattamento è quindi sconsigliato.

Se non clinicamente indicata, è sconsigliata in generale la sospensione prolungata e permanente di aspirina, clopidogrel o di entrambi. Nel processo decisionale, il rischio di eventi avversi deve essere attentamente valutato in considerazione del rischio iniziale, della presenza e del tipo di stent impiantato e dal tempo intercorso dall'evento acuto (e/o dall'avvenuta rivascolarizzazione).

L'utilità di estendere la durata del trattamento con la doppia antiaggregazione oltre 1 anno nei pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST e stenting coronarico, soprattutto con stent medicati, non è stata ben stabilita e andrebbe valutata in base al rapporto rischio/beneficio per ogni singolo paziente. Fattori altamente predittivi di un rischio elevato di trombosi tardiva sono lo stenting di piccoli vasi, di lesioni ostiali o in biforcazione, la presenza di lesioni multiple, il posizionamento di stent lunghi o in sovrapposizione, precedenti trattamenti con brachiterapia, un risultato subottimale dello stenting, la bassa frazione di eiezione, l'età avanzata, il diabete mellito e l'insufficienza renale. In questi casi può essere valutata individualmente l'indicazione ad un trattamento oltre il primo anno dalla SCA.

Trattamenti in popolazioni particolari

Pazienti con insufficienza renale cronica

L'insufficienza renale si associa ad un aumentato rischio di mortalità per cause cardiache[45]. D'altro lato, la prevalenza di malattia coronarica è aumentata nelle fasi iniziali di disfunzione renale, in relazione a uno stato infiammatorio cronico e protrombotico con iperomocisteinemia; si aggiunga poi che il diabete mellito, frequente causa di disfunzione renale, è un ulteriore elemento aggravante[46].

L'insufficienza renale rappresenta anche un fattore di rischio indipendente per sanguinamenti maggiori, associandosi ad una prognosi peggiore in pazienti con SCA[47]. In caso di severa disfunzione renale, farmaci come eparine a basso peso molecolare, fondaparinux, bivaluridina e inibitori delle GPIIb/IIIa possono essere controindicati o quanto meno richiedere una correzione della dose in relazione ai valori della clearance. Uno studio inerente alla somministrazione di eparina sodica e UFH ha infatti dimostrato un aumento lineare del rischio di sanguinamento con il progressivo deterioramento della funzione renale[48]. D'altra parte lo studio OASIS-5[10] ha osservato un minor rischio di emorragie con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina, rendendo questo farmaco di scelta in caso di insufficienza renale.

Una preesistente disfunzione renale può favorire lo sviluppo di una nefropatia da contrasto[49] soprattutto se associata ad età avanzata, disidratazione e diabete mellito; tale rischio può essere ridotto da un'accurata idratazione, con somministrazione di soluzione fisiologica 0.9% prima della procedura e nelle 24h successive[50]. Dati meno chiari si hanno sull'utilità di somministrare N-acetilcisteina o bicarbonato di sodio. Si raccomanda, inoltre, di limitare la somministrazione di contrasto ad un massimo di 50 ml per ogni procedura diagnostica e di effettuare controlli seriati della creatinina. Dati da registri nord-americani suggeriscono un beneficio dalla rivascolarizzazione chirurgica in tutti i pazienti con insufficienza renale e di quella con angioplastica nei pazienti sottoposti a dialisi[51]. Purtroppo in molti trial la presenza di insufficienza renale rappresentava un criterio di esclusione.

Anche nei pazienti con insufficienza renale, i registri europei e nord-americani evidenziano un trattamento subottimale con ridotto ricorso alle procedure invasive, malgrado in questi pazienti si documenti un incremento del 50% della mortalità rispetto a quelli senza insufficienza renale[52]. Ma proprio negli stessi registri in cui si documenta il ridotto uso delle procedure invasive nei pazienti ad alto rischio per insufficienza renale risulta invece evidente un beneficio in termini di riduzione di mortalità ospedaliera nei pazienti con insufficienza renale trattati invasivamente che è anche più alto di quello ottenuto nei soggetti senza insufficienza renale[53].

I pazienti con clearance della creatinina <60 ml/min sono quindi considerati ad alto rischio per eventi ischemici avversi e, quando possibile, devono essere sottoposti a valutazione invasiva e rivascolarizzazione coronarica, utilizzando appropriate misure per ridurre il rischio di nefropatia da contrasto.

Per quanto riguarda i farmaci da utilizzare le linee guida consigliano la somministrazione di UFH con clearance della creatinina <30 ml/min; tra gli inibitori delle GPIIb/IIIa l'abciximab non necessita di aggiustamenti del dosaggio, quanto di un'attenta valutazione del rischio emorragico; l'eptifibatide necessita di un dosaggio ridotto per clearance della creatinina <50 ml/min ed è controindicato per valori <30 ml/min; è necessario infine ridurre il dosaggio del tirofiban per clearance della creatinina <30 ml/min.

Pazienti con anemia

In accordo con le definizioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ematocrito <39% o emoglobina <13 g/dl negli uomini e 12 g/dl nelle donne), questa condizione è presente nel 5-10% dei pazienti con SCA[54] ed è associata a una prognosi peggiore[55] per valori di emoglobina <11 g/dl[56], spesso legati ad altre comorbilità quali l'età avanzata, il diabete mellito e l'insufficienza renale[57,58] ma anche neoplasie o diatesi emorragica. Al di là di queste evidenze, sembra esistere una relazione indipendente tra anemia e rischio cardiovascolare, determinata da un aumento della frequenza e della portata cardiaca, con conseguente ipertrofia ventricolare sinistra e squilibrio tra domanda e offerta di ossigeno. L'anemia va considerata quindi un fattore indipendente di rischio per eventi avversi ischemici ed

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

emorragici e deve essere presa in considerazione nella valutazione globale del rischio.

Bassi valori di emoglobina sono da considerarsi, peraltro, anche predittori indipendenti del rischio di sanguinamento in pazienti in trattamento antiaggregante ed anticoagulante[59]: nel trattamento delle SCA in questi pazienti vanno privilegiati i farmaci con una bassa incidenza di complicanze emorragiche. Nei pazienti con SCA in cui l'anemia sia ben tollerata va considerata l'emotrasfusione solo in presenza di un peggioramento del quadro emodinamico per il rischio protrombotico legato alle trasfusioni.

Terapia farmacologica nell'alto rischio emorragico

Il sistema emocoagulativo è un sistema altamente integrato finalizzato a preservare il volume ematico. Qualora, a scopo terapeutico, esso venga sbilanciato in senso antitrombotico, la conseguenza che ne deriva è quella di una maggiore tendenza a sviluppare emorragie. Tanto maggiore è la potenza della terapia antitrombotica che viene messa in atto, tanto maggiore è la tendenza alle emorragie. Nel contesto delle SCA, è possibile ipotizzare che esista un livello ottimale di terapia antitrombotica che garantisce una buona riduzione del rischio ischemico senza pagare in termini emorragici un prezzo troppo elevato. È per questo che il trattamento antitrombotico viene consigliato sulla base di un bilancio potenziale tra rischio ischemico ed emorragico nel singolo paziente.

Il rischio emorragico non è facile da valutare su base individuale. Fattori predittivi di rischio emorragico sono:
- uso combinato di diversi farmaci antitrombotici,
- dose elevata e lunga durata del trattamento,
- sostituzione di un farmaco antitrombotico con un altro *(switch)*,
- età avanzata,
- sesso femminile,
- precedenti emorragie,
- insufficienza renale,
- anemia,
- uso degli inibitori delle GPIIb/IIIa,
- procedura di angioplastica.

Entrare in ospedale anemici è anche un fattore indipendente predittivo di sanguinamento, sia spontaneo sia periprocedurale.

Le emorragie hanno un notevole impatto sulla prognosi, con un rischio di morte fortemente aumentato[60]. Tra le cause di questo maggior rischio abbiamo le conseguenze emodinamiche delle emorragie, lo stato proinfiammatorio e protrombotico, il ricorso alle trasfusioni di sangue e, soprattutto, la necessità di interrompere la terapia antitrombotica, che porta ad un aumento di eventi attraverso un vero e proprio *rebound* protrombotico, con un picco di eventi al quarto giorno e un aumento del rischio fino a 30 giorni.

Il beneficio dei farmaci antitrombotici porta inevitabilmente con sé gli svantaggi delle complicanze emorragiche. I sanguinamenti cosiddetti maggiori configurano una condizione clinica assai sfavorevole per il paziente, soprattutto quando causano instabilità emodinamica o richiedono un intervento chirurgico e/o emotrasfusioni per il loro controllo. Le emorragie costituiscono ancora la più frequente complicanza non cardiaca presentata dai pazienti con SCA e la loro frequenza varia dallo 0.2% fino all'11.5%. Nel registro BLITZ-2 (pazienti con SCA-NSTE), l'incidenza di emorragie maggiori o minori è stata approssimativamente dell'1.5%[29]; nel più recente registro BLITZ-3 (pazienti ricoverati in unità di terapia intensiva cardiologica) la necessità di trasfusioni è stata rispettivamente del 3% per i pazienti con STEMI e del 4% per quelli con SCA-NSTE (dati non pubblicati). Diventa quindi sempre più importante valutare il profilo di rischio del paziente con coronaropatia acuta sia in termini di probabilità di eventi cardiovascolari maggiori durante il follow-up a breve e lungo termine, sia di complicanze emorragiche secondarie alla terapia. E questo è tanto più rilevante quanto più è indicata la somministrazione contemporanea di diversi farmaci antitrombotici con i quali si può facilmente incorrere nel sovradosaggio. Nel registro CRUSADE[61], quasi il 42% dei pazienti con SCA-NSTE ha ricevuto una dose eccessiva di almeno un farmaco antitrombotico utilizzato. Inoltre, gli errori di dosaggio con questi farmaci si sono verificati proprio nei pazienti più esposti al rischio emorragico, quali quelli con insufficienza renale cronica, le donne e gli anziani.

Le definizioni di emorragia variano a seconda dei diversi studi clinici: quelle più utilizzate sono la scala TIMI e quella GUSTO. La scala TIMI considera quattro diverse definizioni di sanguinamento (maggiore, minore, minimo ed assente) ed è principalmente basata su parametri laboratoristici o quantitativi[62]; la scala GUSTO è divisa anch'essa in quattro categorie (severa od a rischio per la vita, moderata, lieve od assente) e considera variabili qualitative o cliniche[63]. La valutazione del rischio emorragico effettuata con i criteri GUSTO ha una rilevanza clinica superiore alla valutazione effettuata con i criteri TIMI[64].

L'applicazione dei punteggi di rischio emorragico facilita la valutazione del possibile beneficio clinico netto (che deriva dalla differenza tra eventi ischemici risparmiati ed eventi emorragici provocati): uno dei più utilizzati è quello del registro CRUSADE[65], che combina 8 fattori predittivi e calcola quattro livelli di rischio di emorragie maggiori, da molto basso (3.1%) a molto elevato (19.5%).

I sanguinamenti maggiori incrementano il rischio di morte a 30 giorni di almeno 4 volte, di reinfarto di 5 volte e di 3 volte quello di ictus[66-68]. Nel registro GRACE[69], la mortalità ospedaliera dei pazienti con sanguinamento maggiore era significativamente più alta di quella dei soggetti senza sanguinamenti maggiori (18.6 vs 5.1%, $p < 0.001$), indipendentemente dalla gravità della presentazione clinica. Diversi altri studi hanno dimostrato una relazione diretta tra emorragie maggiori e mortalità[60-69].

Poiché una trasfusione, specie di sangue conservato, ha effetti negativi sulla prognosi a distanza, essa va effettuata preferibilmente solo in caso di compromissione emodinamica o con un ematocrito <24%[70].

La strategia invasiva nelle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: per chi e quando?

L'approccio ideale al paziente con SCA-NSTE ed in particolare la scelta della strategia di intervento (strategia invasi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

va sistematica contro strategia conservativa) è stato per molti anni oggetto di dibattito. I primi trial clinici che hanno confrontato i due approcci[71,72] non hanno dimostrato la superiorità della strategia invasiva, che è invece emersa dagli studi randomizzati più recenti[73] ed in particolare dal TACTICS-TIMI 18[74] e dal RITA-3[75]. La discrepanza di dati tra i primi trial rispetto ai più recenti è in parte giustificabile con il contributo offerto dalle moderne terapie farmacologiche aggiuntive, come le eparine a basso peso molecolare nel caso del FRISC II e del RITA-3 e del tirofiban nel TACTICS-TIMI 18, nonché con la somministrazione routinaria di aspirina, UFH e betabloccanti. In particolare la riduzione degli eventi avversi intraospedalieri osservata nel TACTICS-TIMI 18 potrebbe derivare dall'effetto protettivo del tirofiban nei confronti delle complicanze periprocedurali. Anche l'utilizzo estensivo degli stent coronarici negli ultimi trial (65% dei casi nel FRISC II, 84% nel TACTICS-TIMI 18, 88% nel RITA-3), sconosciuti al tempo del TIMI-IIIB e del VANQWISH, può rappresentare un fattore discriminante. Nello studio ISAR-COOL[76] sono stati evidenziati gli effetti benefici derivanti da una precoce rivascolarizzazione, rispetto ad una strategia invasiva differita nel tempo (3 vs 86h) con una significativa riduzione di morte ed infarto miocardico a 30 giorni nel primo gruppo in esame (5.9 vs 11.6%, p = 0.04) ed in assenza di differenze significative per sanguinamenti maggiori (3.0% nel gruppo sottoposto a strategia invasiva precoce e 3.9% nel gruppo con strategia invasiva differita). Questo studio era tuttavia limitato dall'esiguo numero di pazienti arruolati. Dati contrastanti sono emersi dallo studio ICTUS[77] dove, contrariamente a quanto atteso, non si sono osservate differenze statisticamente significative in termini di mortalità a lungo termine tra il gruppo di pazienti sottoposti a strategia invasiva e quelli trattati conservativamente. Tali risultati derivano dall'elevato numero di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica in entrambi i gruppi di studio (76% nel gruppo invasivo e 40% nel gruppo conservativo), dal reclutamento di una popolazione a basso rischio (mortalità 2.5% ad 1 anno) e dall'ottimizzazione della terapia farmacologica di base con uso di clopidogrel ed inibitori delle GPIIb/IIIa. Come nel FRISC II, il rischio di infarto non fatale nel periodo intraospedaliero è risultato più elevato nel gruppo di pazienti sottoposti a rivascolarizzazione coronarica, con un aumento degli infarti periprocedurali.

Una recente metanalisi[78] ha dimostrato la superiorità della strategia invasiva rispetto a quella conservativa in termini di riduzione della mortalità a lungo termine, di infarto non fatale e del tasso di riospedalizzazione con evidenti benefici soprattutto nei pazienti ad alto rischio, seppure con un aumento del rischio intraospedaliero di complicanze periprocedurali. Il concentrarsi del beneficio soprattutto nei pazienti a rischio elevato è stato confermato più recentemente da due studi: il registro MASCARA[79] e lo studio TIMACS[80]. Nel registro MASCARA la strategia precocemente invasiva è stata realizzata principalmente nei pazienti a rischio medio-basso e non ha dimostrato alcun vantaggio in termini di outcome. Nello studio TIMACS una strategia invasiva entro le prime 24h è stata vantaggiosa solo nei pazienti nel terzile più elevato di GRACE risk score (>140).

Il panel concorda che nei pazienti a rischio medio-elevato la strategia invasiva precoce (entro 72h) è superiore nel ridurre gli eventi cardiovascolari avversi, soprattutto quando questa si integri efficacemente con un'ottimale terapia medica antitrombotica e antischemica. La precocità del trattamento invasivo dovrebbe essere proporzionale al livello di rischio dei pazienti, con coronarografia in emergenza per quelli ad altissimo rischio ed entro 24h per quelli a rischio elevato.

Analisi dell'attività nel mondo reale: i dati dei registri

I dati dei registri sembrano indicare come, nella pratica, le strategie terapeutiche non seguano fedelmente la stratificazione di rischio e/o le indicazioni delle linee guida. Nel registro americano CRUSADE[81] sono stati analizzati i fattori connessi con il trasferimento in quasi 20 000 pazienti con SCA-NSTE, dal 2001 al 2004: meno della metà (46.3%) dei pazienti ricoverati in ospedali periferici veniva trasferito in centri di riferimento e solo nel 20% dei pazienti il trasferimento era effettuato entro le 48h dall'ingresso. Esso inoltre era più frequente nei pazienti a basso rischio (41.4%) che in quelli ad alto rischio (12.5%). Fattori associati con il trasferimento precoce erano la giovane età, l'assenza di precedenti di scompenso cardiaco e la presenza di alterazioni ischemiche dell'ST-T.

Anche l'analisi dei registri italiani (ROSAI[82] e BLITZ[29]) evidenzia uno scenario molto simile.

Nel ROSAI-2, la coronarografia era effettuata nel 73% dei casi e il 54% dei pazienti arruolati è stato sottoposto ad una rivascolarizzazione coronarica. Il 64% dei pazienti è stato sottoposto ad uno studio coronarografico entro 48h dal ricovero mentre nei restanti casi il tempo medio intercorso dal ricovero allo studio emodinamico è stato di 10.5 giorni. Da un'analisi multivariata emergeva inoltre che le uniche variabili indipendentemente correlate con la strategia invasiva erano rappresentate da: età >75 anni [in modo inverso, con odds ratio (OR) 0.43, intervallo di confidenza (IC) 0.22-0.82), storia di cardiopatia ischemica (OR 1.76, IC 1.02-3.03) e ricovero in ospedale con emodinamica (OR 2.63, IC 1.42-4.88) soprattutto se anche con la cardiochirurgia (OR 6.39, IC 4.17-9.81).

Nello studio BLITZ–2 il 45% dei pazienti era trattato con strategia conservativa mentre il 55% con strategia invasiva. Il tempo medio intercorso tra il ricovero e lo studio coronarografico era di 59h nei centri con emodinamica e di 96h in quelli senza emodinamica. Purtroppo il tempo di insorgenza delle principali complicanze ischemiche era più precoce del momento di esecuzione della coronarografia. Particolari sottogruppi ad alto rischio come gli anziani, i diabetici ed i pazienti con insufficienza cardiaca venivano più frequentemente trattati con strategia conservativa. Dai dati dello studio emergeva ancora che la scelta della strategia invasiva era influenzata soprattutto dalla presenza nell'ospedale del laboratorio di emodinamica.

I dati molto recenti del registro spagnolo MASCARA danno un'ulteriore conferma di quanto sopra affermato: anche qui la strategia precocemente invasiva era realizzata principalmente nei pazienti a rischio medio-basso e non si dimostrava legata ad alcun vantaggio in termini di outcome.

La differenza tra le indicazioni delle linee guida e quanto osservato nella pratica clinica può essere in parte

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

imputabile al diverso profilo di rischio dei pazienti dei trial rispetto a quello dei soggetti seguiti nel "mondo reale". In particolare gli anziani, per definizione pazienti ad alto rischio[83], sono raramente inclusi nei grandi trial clinici. In tal senso l'inquadramento diagnostico-terapeutico nella pratica quotidiana di un paziente con multiple comorbilità e ad alto rischio può essere difficoltoso e non sempre riconducibile agli schemi delle linee guida.

Dall'insieme dei dati presentati si delinea con chiarezza un uso improprio delle risorse con un *overtreatment* dei pazienti a basso rischio ed un *undertreatment* di quelli ad alto rischio.

La scelta della strategia invasiva, contrariamente a quanto consigliato dalle linee guida, sembra più spesso condizionata dalla disponibilità del laboratorio di emodinamica che dalla categoria di rischio del paziente. Anche l'utilizzo degli inibitori delle GPIIb/IIIa in questi registri è risultato ancora insufficiente, così come troppo elevato il tempo medio intercorso tra il ricovero e lo studio coronarografico. Quest'ultimo punto è particolarmente spinoso visto che lo studio BLITZ-2 ha ben documentato come la maggiore incidenza di eventi ischemici avversi si realizza entro le 48h dall'evento acuto. La precocità della maggior parte delle complicanze ischemiche è stata poi confermata da dati ancor più recenti[84].

Il panel auspica fortemente una profonda modifica degli atteggiamenti terapeutici nel nostro paese indirizzata a garantire una reale priorità all'alto rischio e, sulla base delle considerazioni sviluppate nella sezione stratificazione prognostica del Workshop I, ritiene:

- indicata una coronarografia immediata nelle SCA-NSTE in presenza di:
  a) angor continuo persistente alla prima osservazione, di angina refrattaria o ricorrente;
  b) segni di scompenso, ipotensione (pressione arteriosa <100 mmHg) o instabilità emodinamica;
  c) aritmie ventricolari maggiori potenzialmente letali (tachicardia ventricolare, fibrillazione ventricolare);
- indicata una coronarografia entro 72h ma preferibilmente entro le prime 24h in presenza di:
  a) elevato score di rischio clinico (GRACE >140);
  b) associazione di 3 o più variabili di rischio tra età >75 anni, classe Killip >1, diabete mellito, elevazione della troponina all'ingresso, pressione arteriosa sistolica <100 mmHg.

Questi due gruppi di pazienti devono essere trasferiti prioritariamente verso centri *Hub* di riferimento, se non disponibile l'emodinamica in sede;

- indicata una coronarografia entro 72h per i restanti pazienti identificati in base alle indicazioni delle linee guida ESC come a rischio medio-alto; questi pazienti possono essere trasferiti nei centri *Hub* di riferimento se non disponibile l'emodinamica in sede e se le potenzialità organizzative della rete interospedaliera locale lo consentono.

Nei restanti pazienti è indicata la strategia conservativa.

Nel disegnare i futuri registri delle SCA-NSTE particolare cura deve essere dedicata a strutturare la scheda di raccolta dati. La scheda dovrà non solo consentire di raccogliere dati di interesse scientifico ma anche di documentare le scelte effettuate e confrontarle con gli standard qualitativi proposti dalle linee guida. Questo concetto può facilitare un processo di miglioramento della qualità delle cure.

La rete interospedaliera per il trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Negli ultimi anni grazie all'azione congiunta delle società scientifiche cardiologiche e delle autorità regionali sono state costruite in molte regioni italiane strutture di rete cardiologica interospedaliera per l'emergenza coronarica al fine di assicurare la gestione ottimale dei pazienti con STEMI in un sistema sanitario caratterizzato da una forte disomogeneità strutturale ed organizzativa. Esse hanno spesso ottenuto risultati lusinghieri[85], trasformando radicalmente l'assistenza tradizionale all'infarto miocardico acuto e consentendo di utilizzare il massimo delle risorse per i pazienti più gravi. In queste strutture i cardiologi ospedalieri operano di concerto con il personale del Sistema 118 e con quello della medicina d'urgenza.

I dati epidemiologici esposti nella sezione "Epidemiologia" del Workshop I sottolineano con forza la necessità di ottimizzare anche i percorsi assistenziali delle SCA-NSTE ad alto rischio, visto il loro progressivo incremento di incidenza rispetto allo STEMI e considerata la prognosi sfavorevole osservata a lungo termine.

In questo caso l'esigenza di delineare chiari percorsi intra- ed interospedalieri nasce anche da alcuni aspetti caratteristici di questa patologia. La diagnosi di SCA-NSTE è sicuramente più complessa di quella di STEMI[86]: in Italia lo studio BLITZ[29] ha mostrato che mentre nel 93% degli STEMI la diagnosi era già chiara non appena il paziente raggiungeva il Dipartimento di Emergenza, per le SCA-NSTE solo nel 72% dei casi si raggiungeva una diagnosi all'arrivo: nel restante 28% dei casi la diagnosi veniva posta nelle successive 24h. Anche dai dati della letteratura si evince che la prognosi delle SCA-NSTE a breve termine (mortalità ad 1-6 mesi 5 vs 7%) è migliore rispetto allo STEMI[87], ma mentre a 6 mesi le due curve di mortalità si vengono a sovrapporre, a 4 anni la mortalità per SCA-NSTE risulta doppia[88].

Nella sezione "Epidemiologia" del Workshop I si è mostrato come in Italia l'incidenza delle SCA-NSTE sia oggi doppia rispetto allo STEMI e come essa sia in ulteriore e costante aumento, come inoltre la prognosi a distanza vada peggiorando nel corso degli anni ed infine come un percorso intraospedaliero che non preveda l'accoglienza in Cardiologia possa peggiorare l'outcome, per il minore impiego di procedure diagnostiche ed interventistiche a parità di comorbilità nei pazienti trattati nei reparti di Medicina.

A questa situazione clinico-epidemiologica ha fatto riscontro, nei registri internazionali ed italiani[29,81] la consuetudine di indirizzare più spesso al trasferimento pazienti a rischio medio-basso piuttosto che alto, peraltro con tempi

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

di trasferimento eccessivamente lunghi. Se in qualche caso questa scelta può essere espressione di una selezione clinica lucida, basata sulla presenza di comorbilità, nella maggior parte dei casi è invece espressione di una sostanziale indifferenza verso i criteri di stratificazione prognostica. Ciò appare tanto più errato in quanto gli studi di confronto tra strategia conservativa ed invasiva precoce hanno evidenziato il vantaggio di quest'ultima solo nei pazienti a rischio medio-alto o alto.

Il panel ritiene che la Cardiologia italiana debba puntare a svolgere pienamente il suo ruolo centrale nel processo di cura delle SCA-NSTE, indirizzando con appropriatezza l'uso delle risorse prioritariamente verso i pazienti a rischio più alto.

È inoltre fondamentale che ogni cardiologo abbia la visione unitaria e completa dello stesso processo di cura e che pertanto si faccia parte responsabile dell'intero percorso terapeutico e non solo della fase a cui la sua attività giornaliera è specificamente dedicata.

Per raggiungere questo scopo è fondamentale l'implementazione di algoritmi all'interno di uno stesso ospedale e tra ospedali periferici e strutture di terzo livello di riferimento per l'area unitaria di rete cardiologica per l'emergenza-urgenza, algoritmi indirizzati alla creazione di percorsi di valutazione del dolore toracico e della gravità clinica delle SCA-NSTE, per porre una corretta diagnosi iniziale nel minore tempo possibile, per ricoverare i pazienti a rischio più medio-elevato nelle unità di terapia intensiva cardiologica, per istituire i trattamenti raccomandati dalle linee guida e permettere ai pazienti a rischio più alto di accedere alle risorse della diagnostica e dell'interventistica coronarica anche mediante il trasferimento negli ospedali di riferimento.

Obiettivi della rete per le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

Gli obiettivi prioritari nella gestione delle SCA-NSTE sono:
- ottimizzare i percorsi intraospedalieri per la diagnosi e la terapia precoce;
- accogliere i pazienti con SCA-NSTE a rischio medio-elevato nelle strutture di unità di terapia intensiva cardiologica e di degenza cardiologica;
- assicurare l'appropriatezza dei trattamenti farmacologici;
- aumentare la percentuale di pazienti ad alto rischio trattati tempestivamente con terapia interventistica;
- rendere disponibili trattamenti adeguati per tutti i pazienti, indipendentemente dal luogo dove viene formulata la diagnosi, attraverso l'attivazione della rete cardiologica interospedaliera per i pazienti ad alto rischio ammessi in ospedali periferici senza emodinamica;
- assicurare un'adeguata assistenza anche nella fase post-acuta, dopo la dimissione.

Il panel ritiene che questi obiettivi siano perseguibili attraverso l'utilizzo delle reti di intervento interospedaliera di tipo *Hub & Spoke* costituite per l'assistenza allo STEMI. Sarà quindi necessario modificare i protocolli che regolano l'attività delle aree di rete esistenti, per inserire tra i pazienti candidati al trasferimento anche quelli con SCA-NSTE ad alto rischio; questi protocolli dovranno essere concordati e condivisi con il 118. È essenziale inoltre la formulazione e l'applicazione di protocolli diagnostici e di assistenza intraospedaliera, condivisi con le medicine d'urgenza.

A questo proposito fondamentale sarà l'applicazione del percorso per il dolore toracico così come espresso nel documento ANMCO-SIMEU[89] (Figura 1) con la finalità di:
- identificare tempestivamente i pazienti con SCA ad alto rischio;
- individuare nel minore tempo possibile i pazienti con STEMI che dovranno eseguire una rapida riperfusione coronarica, come stabilito dal documento di consenso[90];
- identificare le SCA-NSTE ad alto rischio;
- diagnosticare altre patologie;
- individuare i pazienti con probabile SCA-NSTE a medio e basso rischio ed iniziare il loro percorso diagnostico.

È auspicabile una stretta collaborazione tra cardiologi dei centri *Hub & Spoke* nello stabilire i tempi e anche le modalità dell'eventuale rientro dei pazienti alle strutture di appartenenza.

È importante sottolineare come, fin dall'inizio del percorso, sia fondamentale il coinvolgimento del cardiologo: anche la condivisione della diagnosi elettrocardiografica durante i primi minuti permette di anticipare i tempi di diagnosi e di avvio alla terapia. Studi su registri hanno esaminato i risultati ottenuti nei sistemi di trasferimento di pazienti con SCA da ospedali periferici a ospedali di terzo livello e hanno dimostrato che uno dei fattori che accelera il percorso assistenziale è la valutazione effettuata dal cardiologo[81]. Ancora, un'analisi eseguita su pazienti dello studio CRUSADE ha evidenziato che il rischio di morte intraospedaliera in questi pazienti è ridotto se le prime decisioni e la terapia nella fase acute vengono stabilite da uno specialista cardiologo (OR 0.80, IC 95% 0.75-0.88)[61]. L'opera del cardiologo appare indispensabile anche nella diagnosi differenziale o nella valutazione di quei pazienti che durante l'osservazione mostrano un mutamento del quadro clinico-strumentale, per i vantaggi che una stratificazione prognostica dinamica può offrire in questo contesto.

Il panel raccomanda che il paziente con sospetta SCA a rischio intermedio o elevato sia indirizzato in unità di terapia intensiva cardiologica o in reparto di degenza cardiologica. Anche per i pazienti con quadro clinico a basso rischio sarà opportuno considerare una gestione specialistica con modalità da concordare a seconda delle realtà locali, ma comunque basata su protocolli cardiologici per la valutazione prognostica dinamica.

Il decisore pubblico nell'organizzazione di una rete per le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: dalle linee guida scientifiche alle scelte del Sistema Sanitario

L'implementazione ampia e capillare delle linee guida costituisce un compito essenziale dei sistemi sanitari, chiama-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

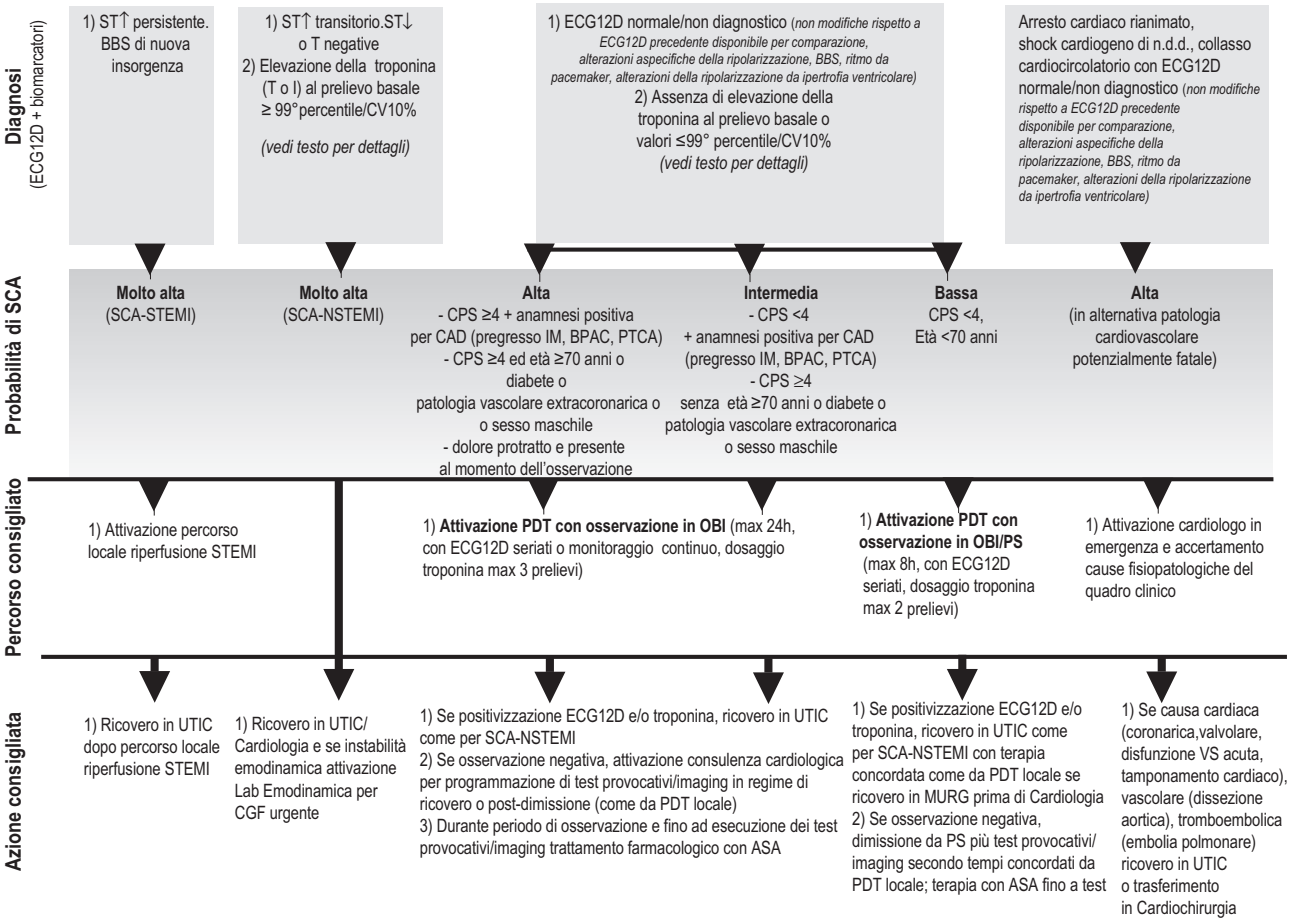

Figura 1. *Algoritmo dei percorsi ospedalieri e delle azioni consigliate a seconda delle combinazioni diagnostiche scaturite dall'insieme dei dati anamnestici, elettrocardiografici e dei biomarcatori.*
ASA = acido acetilsalicilico; BBS = blocco di branca sinistra; BPAC = bypass aortocoronarico; CAD = malattia coronarica; CGF = coronarografia; CPS = chest pain score; CV = coefficiente di variazione; ECG12D = elettrocardiogramma a 12 derivazioni; IM = infarto miocardico; MURG = Medicina d'Urgenza; n.d.d. = natura da determinarsi; NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; OBI = osservazione breve intensiva; PDT = percorso di valutazione del dolore toracico; PS = Pronto Soccorso; PTCA = angioplastica coronarica transluminale percutanea; SCA = sindrome coronarica acuta; ST↑ = sopraslivellamento del tratto ST; ST↓ = sottoslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; UTIC = unità di terapia intensiva coronarica; VS = ventricolo sinistro.
Da Ottani et al.[89], con il permesso dell'Editore.

ti oggi ad assicurare l'effettivo impatto di interventi, le linee guida, che sempre più si configurano come strumenti di politica sanitaria. Le linee guida per la pratica clinica rappresentano di fatto tipologie di programmazione che si prefiggono lo scopo di esplicitare le decisioni più opportune per massimizzare gli obiettivi sanitari e ottimizzare la relativa spesa. Se questo è l'attuale ambito di riferimento, emerge chiaramente l'esigenza di diagrammi di flusso e di conoscenze appropriate per l'applicazione razionale delle linee guida[91,92].

Il quadro di gestione del diagramma di flusso applicativo può e deve consentire la rappresentazione di una sequenza ordinata di strutture modulari e flessibili. Questa metodologia di lavoro mira alla rappresentazione formale del processo di reale applicazione pratica delle linee guida, un'applicazione che passa necessariamente attraverso le azioni integrate di soggetti organizzati in gruppi di lavoro. Il metodo di applicazione deve opportunamente considerare la disponibilità di suddivisioni delle componenti delle organizzazioni assistenziali, e segnatamente le strutture fisiche ed organizzative, le risorse umane, i compiti da assegnare agli attori umani nell'ambito delle organizzazioni. Le linee guida dovrebbero inoltre essere integrate con le infrastrutture informatiche per garantire in tempo reale le azioni previste dalle raccomandazioni.

Le linee guida scozzesi[93], mediante il loro manuale operativo, suggeriscono diversi punti chiave per giungere all'implementazione delle linee guida come strumenti professionali. Si tratta, nello specifico, della decisione relativa a chi guiderà e coordinerà il gruppo di lavoro e all'identificazione dei rappresentanti di tutti gli interlocutori coinvolti nel processo di implementazione; dell'identificazione della realtà attuale ed in particolare dei punti che maggiormente necessitano di cambiamento; della preparazione adeguata delle persone e degli ambienti protagonisti dell'applicazione delle linee guida; della decisione relativamente a quali tecniche di implementazione usare per promuovere l'applicazione nella pratica delle linee guida; dell'elaborazione del piano d'azione per il processo di miglioramento e di un cronogramma adegua-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

to; della valutazione del progresso attraverso audit regolari e revisione con *feedback* da parte di tutto il gruppo di lavoro. È corretto ricordare come le strategie di applicazione riconoscano approcci molteplici, le cui caratteristiche sono brevemente illustrate di seguito. I materiali scritti hanno, al più, limitati effetti positivi, mentre gli audit ed il *feedback* rivestono un'importanza potenziale molto elevata. Gli approcci educazionali più efficaci sembrano comunque essere quelli individuali, laddove i mezzi di comunicazione di massa possono avere un'influenza positiva, in particolare su come vengono usati i servizi sanitari. Solo alcuni degli incentivi finanziari sono in grado di influenzare la pratica clinica e gli ultimi nati, i sistemi di *reminder* elettronici, sono risultati di utilità in molti, anche se non in tutti gli studi e si configurano di fatto come i provvedimenti più efficaci, insieme alle iniziative educazionali multidimensionali e, soprattutto, alla massima integrazione di più interventi. È quindi necessario che le società scientifiche, in collaborazione con le istituzioni regionali, identifichino strumenti moderni ed efficaci di implementazione.

Le linee guida rappresentano un preciso elemento di riferimento per il trattamento di condizioni cliniche diverse. Come strumento costantemente aggiornato e "basato sulle evidenze" hanno l'obiettivo di indirizzare il clinico alle più corrette scelte diagnostiche e terapeutiche secondo quanto emerso dai risultati di trial e studi randomizzati. Questo obiettivo è particolarmente importante nel trattamento delle SCA-NSTE. Negli anni passati le società scientifiche si sono fortemente impegnate nel divulgare le linee guida e nell'incrementare l'aderenza alle loro raccomandazioni, dimostrando che l'applicazione delle stesse nella pratica clinica quotidiana si traduceva in vantaggi clinici assai sensibili. Applicare le linee guida significa però mettere a disposizione dei clinici gli strumenti necessari perché venga garantita la medesima modalità di trattamento a tutti i cittadini che ne hanno bisogno, indipendentemente dalla sede in cui il problema clinico si presenta. Questo pone la questione della diffusione in ambito regionale delle strutture in grado di fornire i trattamenti previsti dalle linee guida e in particolare le procedure invasive coronariche. In questo senso si è sviluppata in generale la tendenza a creare un'architettura del tipo *Hub & Spoke*. Questa non è stata tuttavia una tendenza omogenea, perché in altre aree la scelta è stata quella di favorire la vicinanza al cittadino delle sale di emodinamica, con loro relativamente ampia diffusione. In ogni caso la necessità di favorire la collaborazione fra i diversi centri di fronte alle necessità del malato ha indotto alla creazione delle "Reti regionali integrate per il trattamento delle emergenze-urgenze cardiologiche" che sono in fase di organizzazione su tutto il territorio nazionale.

Il panel ritiene che le istituzioni regionali debbano creare gruppi di lavoro multidisciplinari che comprendano: esperti del processo diagnostico terapeutico (118, medici di medicina generale, cardiologi, cardiochirurghi ed altri), esperti di epidemiologia con conoscenze specifiche dell'impatto che le SCA hanno nel territorio regionale, esperti con conoscenze specifiche del territorio (per una migliore definizione dei presupposti logistico-organizzativi), esperti di economia sanitaria per definire l'impatto finanziario delle diverse soluzioni e del loro funzionamento a regime. All'interno di questi gruppi di lavoro i cardiologi, con il sostegno delle società scientifiche, dovranno far riferimento alle più recenti linee guida cardiologiche adeguandole ai vari contesti territoriali, con l'obiettivo di fornire una risposta assistenziale ai pazienti con SCA-NSTE che sia basata sull'appropriatezza e di ottimizzare le risorse utilizzate. Per raggiungere questi obiettivi si potranno impiegare anche strumenti moderni ed efficaci di implementazione, come l'audit ed il *feedback*.

La prevenzione secondaria dopo la dimissione delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. Dall'ospedale al territorio: un punto critico dell'assistenza

Negli ultimi anni è stata posta grande attenzione alla cura della fase acuta delle SCA-NSTE ed è stata acquisita una serie di dati circa la necessità di una precoce stratificazione del rischio, dell'impiego di una strategia precocemente invasiva nei pazienti a rischio medio-alto, dell'impiego di farmaci antiaggreganti e/o anticoagulanti in dosi adeguate prima e immediatamente dopo l'esecuzione delle procedure di rivascolarizzazione. Queste evidenze hanno consentito un deciso e significativo miglioramento del trattamento delle fasi iniziali della malattia anche se i risultati a distanza di un approccio precocemente aggressivo, sono certamente meno brillanti: la mortalità ad 1, 2, 3 e 4 anni di pazienti trattati al meglio in fase acuta è ancora inaccettabilmente elevata e si attesta su valori rispettivamente del 9.2%, 14%, 19% e 22.2%[94].

Permane la necessità, dunque, di impostare e implementare una strategia di prevenzione secondaria corretta ed efficace, in grado di mantenere nel tempo i risultati ottenuti nella fase acuta della malattia[1,95]. Sia i trial clinici randomizzati controllati sia gli studi osservazionali ed i registri hanno dimostrato l'efficacia degli interventi sullo stile di vita e farmacologici nel ridurre il rischio di recidive di eventi ischemici dopo SCA-NSTE.

La dimissione e il cambiamento dello stile di vita

L'abolizione del fumo è difficile da conseguire nel lungo periodo e la ripresa dell'abitudine è frequente. Tuttavia l'astensione dal fumo va perseguita, impiegando il *counseling* attivo e se necessario, nei casi più "resistenti", anche l'uso di farmaci (terapia sostitutiva con nicotina, con bupropione o vareniclina).

Deve essere incoraggiata un'attività fisica regolare, raccomandando di praticare 30 min di attività aerobica di moderata intensità possibilmente ogni giorno, oppure almeno 5 volte la settimana. È essenziale osservare un regime alimentare salutare a basso contenuto di sodio e di grassi saturi e incoraggiare il consumo regolare di frutta e verdura. Può risultare benefico un moderato consumo alcolico.

La riduzione del peso corporeo, per l'effetto favorevole sul profilo lipidico e metabolico, è un obiettivo primario, da perseguire in un'epoca in cui l'obesità è divenuta un'emergenza di proporzioni epidemiche.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

La fase cruciale del cambiamento delle abitudini di vita dopo una SCA è rappresentata dal momento della dimissione: qui occorre preparare il paziente alla ripresa delle normali attività quotidiane, ma anche utilizzare l'evento acuto come opportunità di rivalutare le cure mediche e le abitudini di vita precedenti, ai fini di una riduzione del rischio di recidive. Il panel ritiene che lo snodo fondamentale di questa fase sia rappresentato dalla lettera di dimissione e dalla sua gestione: una lettera di dimissione chiara, esplicativa dei passaggi critici della degenza e delle indicazioni della fase post-acuta è una strumento fondamentale per il paziente, la sua famiglia ed il medico curante.

La lettera di dimissione va spiegata dal cardiologo che dimette il paziente. Un infermiere adeguatamente addestrato in tecniche di *counseling* può poi migliorare la comprensione delle indicazioni fornite dal cardiologo sia per il paziente che per i familiari. Questo contribuisce a ridurre l'ansia e la depressione e migliorare l'aderenza alla terapia.

L'intervento assistenziale post-dimissione: prevenzione secondaria, riabilitazione e aderenza alla terapia farmacologica

È noto che le interruzioni della terapia dopo un infarto miocardico acuto sono spesso precoci, avvengono per circa il 70% entro il primo mese e causano un significativo aumento della mortalità a 1 anno[41]; ciò appare tanto più rilevante per le SCA-NSTE, caratterizzate già di per sé da una più elevata incidenza di recidive e di mortalità a distanza.

Il panel ritiene che tutte le strutture cardiologiche debbano farsi carico del problema della prevenzione secondaria e dell'aderenza alla terapia, in particolare in individui a rischio medio-alto: in questo contesto, il *counseling* rappresenta il livello minimo di intervento.

Modifiche dello stile di vita

Lo studio EUROACTION[96,97] ha documentato i benefici di un approccio multidisciplinare, basato su riabilitazione cardiologica con sedute di esercizio fisico in ospedale, *counseling* da parte del personale infermieristico, supporto familiare da parte di psicologi, nel migliorare significativamente lo stile di vita, ridurre i fattori di rischio cardiovascolare e controllare l'aderenza alla terapia consigliata. A tale proposito va segnalato come l'invio dei pazienti con SCA-NSTE a strutture riabilitative nella fase post-acuta sia recentemente entrato a far parte delle misure di performance delle strutture cardiologiche proposte dall'American College of Cardiology/American Heart Association[98].

Il panel ritiene che, nei pazienti con SCA-NSTE a rischio clinico e cardiovascolare più alto, un intervento riabilitativo e preventivo intensivo basato su un periodo di degenza e la successiva prosecuzione in regime ambulatoriale di programmi di esercizio fisico aerobico, prevenzione cardiologica secondaria e *counseling* polispecialistico sia oggi indicato. È auspicabile che l'insieme degli interventi multidisciplinari di natura preventiva e riabilitativa sia comunque eseguito in strutture dedicate con competenze cardiologiche specifiche.

Approcci alternativi (esercizi fisici domiciliari, programmi che utilizzino Internet e supervisione/monitoraggio transtelefonico) possono essere efficaci ed implementati con sicurezza in gruppi selezionati di pazienti[95]. In ogni caso la terapia farmacologica iniziata nella fase subintensiva dovrebbe essere continuata dopo la dimissione.

Interventi farmacologici

L'obiettivo pressorio è <130/80 mmHg per tutti i pazienti con malattia cardiovascolare nota[99]. Nei pazienti con diabete noto si deve mirare a livelli di emoglobina glicata ≤6.5%[100].

Per tutti i pazienti l'aspirina (da 75 a 100 mg/die) dovrebbe essere prescritta per un periodo di tempo illimitato. Il clopidogrel va somministrato a tutti i pazienti per 1 anno, indipendentemente dalla strategia invasiva o conservativa scelta.

È provato come la terapia ipolipemizzante riduca gli eventi cardiovascolari dopo l'infarto, anche in pazienti con ipercolesterolemia lieve[101,102]. Il trattamento a lungo termine con statine migliora l'outcome, sia dopo SCA sia nella malattia ischemica cronica. Gli effetti favorevoli sono stati documentati in tutti i sottogruppi: uomini e donne, anziani, fumatori, diabetici, ipertesi e pazienti con insufficienza renale cronica. Una metanalisi recente, che include 13 trial e 17 963 pazienti, documenta come un loro impiego precoce determini una riduzione significativa della mortalità e degli eventi cardiovascolari a 2 anni, senza effetti collaterali rilevanti: l'effetto benefico comincia ad essere evidente già dopo 4 mesi e diventa significativo a 12 mesi[103].

In assenza di controindicazioni, pertanto, il trattamento con statine è raccomandato in tutti i pazienti con SCA-NSTE, indipendentemente dai livelli di colesterolo, e deve essere instaurato subito dopo il ricovero (entro 1-4 giorni), al fine di conseguire livelli di colesterolo LDL intorno a 70 mg/dl[104], anche se non è ancor certo che una terapia ipolipemizzante aggressiva precoce, ancorché sicura, abbia un impatto benefico incrementale sulla mortalità a breve termine[105].

In assenza di specifiche controindicazioni, la terapia farmacologica deve prevedere l'uso dei betabloccanti in tutti i pazienti, a meno di controindicazioni assolute, e il loro impiego per un tempo illimitato in quelli con disfunzione ventricolare sinistra, indipendentemente dalla presenza o meno di sintomi di scompenso cardiaco. Dati recenti indicano come il loro impiego in cronico, anche dopo SCA-NSTE, determini una riduzione significativa della mortalità[106].

La somministrazione a lungo termine di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) è indicata classicamente in tutti i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, nei quali si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità, indipendentemente dalla presenza o meno di scompenso cardiaco clinicamente manifesto. Oltre a questo effetto ben noto, gli ACE-inibitori hanno evidenziato anche un "effetto antiaterogeno", recentemente documentato, che comporta una riduzione del rischio di morte del 14% a 4 anni, anche in assenza di disfunzione cardiaca. Ramipril e perindopril sono preparati di provata efficacia

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

in questo ambito e pertanto sono quelli raccomandati, alle dosi impiegate nei trial[1].

Gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II hanno dimostrato efficacia nel ridurre la mortalità in pazienti post-SCA, in presenza di scompenso cardiaco o disfunzione ventricolare sinistra con frazione di eiezione <40%[1]. Pertanto, vanno impiegati in questo tipo di pazienti in alternativa agli ACE-inibitori o in presenza di intolleranza a questi ultimi.

Gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone devono essere presi in considerazione nei pazienti già in trattamento con ACE-inibitori e betabloccanti, con frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% che presentino diabete o scompenso cardiaco, in assenza di insufficienza renale o iperkaliemia significative[1].

Aderenza alla terapia

La sospensione della terapia è stata più volte messa in relazione con la recidiva di eventi cardiovascolari[107,108]. In uno studio condotto su popolazione è stata dimostrata una relazione positiva tra l'aderenza alla terapia basata sull'evidenza e la sopravvivenza dopo infarto miocardico acuto nel lungo termine, soprattutto per alcune classi di farmaci come statine, aspirina e betabloccanti[109].

Si è già sopra ricordato come le interruzioni della terapia siano frequentemente precoci ed avvengano nel corso del primo mese dalla dimissione dall'episodio indice. Un problema particolarmente rilevante è quello della sospensione della terapia antiaggregante piastrinica, in pazienti trattati con rivascolarizzazione percutanea ed impianto di stent, tanto più se a rilascio di farmaco. Infatti, l'interruzione della doppia antiaggregazione subito dopo impianto di stent aumenta fortemente il rischio di trombosi acuta. L'interruzione della doppia inibizione piastrinica subito dopo SCA-NSTE espone a un elevato rischio di recidive anche nei pazienti non trattati con stenting coronarico; pertanto, la terapia dovrebbe essere sospesa temporaneamente solo in casi particolari e indifferibili, come ad esempio una procedura chirurgica, mai prima di 1 mese dell'evento acuto, ed andrebbe evitata ove possibile per i primi 12 mesi, come già segnalato nella sezione "Interruzione della terapia antiaggregante" del Workshop II.

Come sottolineato da un documento di consenso dell'American Heart Association e di altre associazioni, è necessario che venga posta particolare attenzione da parte di tutti gli operatori sanitari nel riconoscere e prevenire tutte le possibili cause di sospensione precoce e/o inappropriata della doppia antiaggregazione piastrinica, in pazienti sottoposti ad impianto di stent coronarici[110].

Il panel ritiene che le strutture cardiologiche debbano intraprendere programmi educazionali rivolti ai pazienti e agli operatori sanitari, che informino sul rischio che comporta la sospensione della terapia e che debbano farsi carico dell'adozione di strumenti organizzativi indirizzati a favorire l'aderenza terapeutica.

La valutazione funzionale e la gestione a lungo termine

Dopo una SCA-NSTE in tutti i pazienti è indicata una valutazione accurata della capacità funzionale, che è ovviamente influenzata dalla funzione cardiaca residua, dall'estensione della malattia coronarica, dalla completezza della rivascolarizzazione miocardica, se eseguita, dalla presenza ed entità di ischemia inducibile e dalla presenza o meno di aritmie minacciose. Sulla base della valutazione funzionale, da eseguire in corso di terapia farmacologica "piena", bisognerà informare il paziente sulla tempistica relativa alla ripresa del lavoro e sui livelli di attività consentiti, con particolare riguardo alla ripresa dell'attività lavorativa e sessuale e della vita di relazione.

La documentazione di una funzione ventricolare sinistra conservata, l'assenza di ischemia residua e di aritmie complesse consente una completa ripresa dell'attività lavorativa. In caso di lavoro manuale, tuttavia, il dispendio energetico non deve eccedere il 50% di quanto raggiunto al test da sforzo. In presenza di disfunzione ventricolare sinistra di grado moderato, con frazione di eiezione compresa tra il 30% e il 40% e soglia di ischemia intermedia, può essere ripresa un'attività lavorativa manuale, ma di impegno moderato. Il rilievo di disfunzione cardiaca di grado severo, frazione di eiezione <30% o di ischemia residua significativa, condiziona una ripresa dell'attività lavorativa solo in caso in cui si sia documentata una capacità funzionale >5 METS, in assenza di sintomi.

Le linee guida europee raccomandano di eseguire, entro 4-7 settimane dalla dimissione, un ECG da sforzo (se tecnicamente eseguibile) oppure un analogo test non invasivo, per il rilievo di ischemia inducibile e per valutare la capacità funzionale e il livello di attività fisica che è possibile riprendere. Va tuttavia notato come la prova da sforzo venga di solito eseguita in pazienti a basso rischio e fornisca modeste informazioni prognostiche aggiuntive. Esiste una grande eterogeneità nell'uso del test da sforzo dopo SCA: nei centri in cui la diagnostica e la terapia invasiva sono la strategia prevalente, il ruolo della valutazione non invasiva prima e dopo le procedure invasive deve essere approfondito. L'avvio ad un programma di riabilitazione deve essere basato sul giudizio clinico individuale che tenga presente da un lato la funzione ventricolare sinistra e dall'altro il livello globale del rischio cardiovascolare.

Nonostante che le indicazioni per una corretta gestione del paziente siano largamente condivise e che da tempo sia documentato come una migliore aderenza alle linee guida migliori la prognosi, permangono difficoltà significative di applicazione nella pratica clinica, che comportano peraltro importanti differenze in termini di morbilità e mortalità. Le motivazioni del sottoutilizzo delle misure preventive, anche in una popolazione ad alto rischio, sono complesse e legate a fattori differenti, che spesso si amplificano tra loro: medici, pazienti, istituzioni, difficoltà di accesso alle cure.

Per quanto riguarda la comunità medica, vi è una maggiore attenzione alla fase acuta della malattia, i cui risultati sono più riconoscibili in tempi brevi. Il panel ritiene necessario che ogni cardiologo dedicato alla gestione di una particolare fase del processo di cura sia consapevole e responsabilizzato rispetto all'intero percorso assistenziale nelle sue diverse fasi. Una maggiore integrazione tra i diversi protagonisti dell'assistenza, medici ospedalieri e medici di medicina generale, inoltre, potrebbe consentire una maggiore atten-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

zione alla continuità della cura, in assenza della quale si rischierebbe di vanificare gran parte dei risultati ottenuti in fase acuta grazie a trattamenti aggressivi e costosi.

L'aderenza alla terapia farmacologica può essere difficile, soprattutto da parte dei pazienti più anziani, che possono avere difficoltà a seguire prescrizioni talvolta complesse.

Il ruolo del medico è quello di informare e motivare i pazienti, semplificare le prescrizioni rendendole ben comprensibili e tracciare un percorso di cura graduale, sostenibile e applicabile alle esigenze del singolo paziente.

Bibliografia

1. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, on behalf of the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.
2. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, et al. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 513S-548S.
3. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126 (3 Suppl): 188S-203S.
4. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, et al. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004; 292: 89-96.
5. Théroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. N Engl J Med 1992; 327: 141-5.
6. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999; 100: 1602-8.
7. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 447-52.
8. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, et al, for the 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.
9. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, for the A to Z Investigators. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. Eur Heart J 2004; 25: 1688-94.
10. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al, for the Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 354: 1464-76.
11. Mehta SR, Boden WE, Eikelboom JW, et al, for the OASIS 5 and 6 Investigators. Antithrombotic therapy with fondaparinux in relation to interventional management strategy in patients with ST- and non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an individual patient-level combined analysis of the Fifth and Sixth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes (OASIS 5 and 6) randomized trials. Circulation 2008; 118: 2038-46.
12. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al, for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006; 355: 2203-16.
13. Jolly SS, Pogue J, Haladyn K, et al. Effects of aspirin dose on ischaemic events and bleeding after percutaneous coronary intervention: insights from the PCI-CURE study. Eur Heart J 2009; 30: 900-7.
14. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324: 71-86.
15. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Circulation 1990; 82: 17-26.
16. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic 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.
17. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, et al, for the ALBION Trial Investigators. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 931-8.
18. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet Therapy for Reduction of Myocardial Damage During Angioplasty) study. Circulation 2005; 111: 2099-106.
19. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007; 357: 2001-15.
20. Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol 2008; 51: 2028-33.
21. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, et al. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 2059-65.
22. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, et al, for the ISAR-REACT 2 Investigators. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. JAMA 2006; 295: 1531-8.
23. Simoons ML, for the The GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. Lancet 2001; 357: 1915-24.
24. The ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatide in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. Lancet 2000; 356: 2037-44.
25. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1998; 339: 436-43.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

26. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al, for the EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. N Engl J Med, in press.
27. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. N Engl J Med 1998; 338: 1488-97.
28. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. Lancet 2002; 359: 189-98.
29. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. Eur Heart J 2006; 27: 393-405.
30. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366: 1607-21.
31. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the CURE Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527-33.
32. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 2411-20.
33. Gladding P, Webster M, Ormiston J, Olsen S, White H. Antiplatelet drug nonresponsiveness. Am Heart J 2008; 155: 591-9.
34. Storey RF. Variability of response to antiplatelet therapy. Eur Heart J Suppl 2008; 10: A21-A27.
35. Buonamici P, Marcucci R, Migliorini A, et al. Impact of platelet reactivity after clopidogrel administration on drug-eluting stent thrombosis. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2312-7.
36. Price MJ, Endemann S, Gollapudi RR, et al. Prognostic significance of post-clopidogrel platelet reactivity assessed by a point-of-care assay on thrombotic events after drug-eluting stent implantation. Eur Heart J 2008; 29: 992-1000.
37. Marcucci R, Gori AM, Paniccia R, et al. Cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction in acute coronary syndrome patients receiving coronary stenting are predicted by residual platelet reactivity to ADP detected by a point-of-care-assay: a 12-month follow-up. Circulation 2009; 119: 237-42.
38. Wiviott SD, Antman EM, Gibson CM, et al, for the TRITON-TIMI 38 Investigators. Evaluation of prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: design and rationale for the Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38 (TRITON-TIMI 38). Am Heart J 2006; 152: 627-35.
39. Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, et al, for the PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation-Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 trial. Circulation 2007; 116: 2923-32.
40. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, et al. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation 2004; 110: 2361-7.
41. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. Arch Intern Med 2006; 166: 1842-7.
42. Ho PM, Peterson ED, Wang L, et al. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA 2008; 299: 532-9.
43. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzoni E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. JAMA 2005; 293: 2126-30.
44. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, et al. Clopidogrel withdrawal is associated with proinflammatory and prothrombotic effects in patients with diabetes and coronary artery disease. Diabetes 2006; 55: 780-4.
45. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.
46. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension 2003; 42: 1206-52.
47. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. N Engl J Med 2004; 351: 1285-95.
48. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al, for the GRACE Investigators. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J 2005; 26: 2285-93.
49. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1763-71.
50. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med 2006; 354: 2773-82.
51. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA, on behalf of the Alberta Provincial Project for Outcomes Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. Circulation 2004; 110: 1890-5.
52. Han JH, Chandra A, Mulgund J, et al. Chronic kidney disease in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am J Med 2006; 119: 248-54.
53. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al, for the CRUSADE Investigators. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement. JAMA 2004; 292: 2096-104.
54. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004; 292: 1555-62.
55. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005; 111: 2042-9.
56. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, et al. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med 2005; 165: 2214-20.
57. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC, for the MIDAS 8 Study Group. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. Am Heart J 2002; 144: 636-41.
58. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, et al. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 547-53.
59. Dauerman HL, Lessard D, Yarzebski J, Gore JM, Goldberg RJ. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2005; 96: 1379-83.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

60. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006; 114: 774-82.
61. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, et al, for the CRUSADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005; 294: 3108-16.
62. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987; 76: 142-54.
63. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. N Engl J Med 1993; 329: 673-82.
64. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. A comparison of the clinical impact of bleeding measured by two different classifications among patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2006; 47: 809-16.
65. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, et al. The CRUSADE bleeding score to assess baseline risk of major bleeding in non-ST-segment elevation myocardial infarction [abstract]. J Am Coll Cardiol 2008; 51: A212.
66. Bassand JP. Bleeding and transfusion in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. Heart 2008; 94: 661-6.
67. Rao SV, Eikelboom JA, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28: 1193-204.
68. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, et al. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2005; 96: 1200-6.
69. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, et al. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Eur Heart J 2003; 24: 1815-23.
70. Alexander KP, Chen AY, Wang TY, et al, for the CRUSADE Investigators. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2008; 155: 1047-53.
71. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89: 1545-56.
72. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. N Engl J Med 1998; 338: 1785-92.
73. Fragmin and Fast Revascularisation during Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-15.
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, et al, for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005; 353: 1095-104.
78. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293: 2908-17.
79. Ferreira-Gonzales I, Permanyer-Miralda G, Heras M, et al, for the MASCARA Study Group. Patterns of use and effectiveness of early invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an assessment by propensity score. Am Heart J 2008; 156: 946-53.
80. Mehta SR, for the TIMACS Trial Investigators. Randomized comparison of early vs delayed invasive strategies in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: main results of the Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome (TIMACS) trial [abstract]. Circulation 2008; 118: 2311.
81. Roe MT, Chen AY, Delong ER, et al. Patterns of transfer for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome from community to tertiary care hospitals. Am Heart J 2008; 156: 185-92.
82. The Registro Osservazionale Angina Instabile (R.OS.A.I.-2) Investigators. Treatment modalities of non-ST-elevation acute coronary syndromes in the real world. Results of the prospective R.OS.A.I.-2 registry. Ital Heart J 2003; 4: 782-90.
83. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. JAMA 2001; 286: 708-13.
84. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG, et al, for the GRACE Investigators. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2008; 5: 580-9.
85. Saia F, Marrozzini C, Ortolani P, et al. Optimizsation of therapeutic strategies for ST-segment elevation acute myocardial infarction: the impact of a territorial network on reperfusion therapy and mortality. Heart 2009; 95: 370-6.
86. Thygesen K, Alpert JS, White HD, for the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-38.
87. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999; 281: 707-13.
88. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005; 26: 18-26.
89. Ottani F, Binetti N, Casagranda I, et al, a nome della Commissione Congiunta ANMCO-SIMEU. Percorso di valutazione del dolore toracico. Valutazione dei requisiti di base per l'implementazione negli ospedali italiani. G Ital Cardiol 2009; 10: 46-63.
90. FIC-GISE Documento di Consenso. La rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 6): 5S-26S.
91. Kumar A, Smith B, Pisanelli DM, Gangemi A, Stefanelli M. Clinical guidelines as plans - an ontological theory. Methods Inf Med 2006; 45: 204-10.
92. Mele A, Bianco E, Cirrincione R, et al. Manuale metodologico - Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Istituto Superiore di Sanità, Zadig, 2002.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

93. SIGN 50: A guideline developers' handbook. Section 10: Implementation. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008. http://www.sign.ac.uk.
94. Taneja AK, Collinson J, Flather MD, et al. Mortality following non-ST elevation acute coronary syndrome: 4 years follow-up of the PRAIS UK Registry (Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK). Eur Heart J 2004; 25: 2013-8.
95. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: 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. J Am Coll Cardiol 2007; 50: e1-e157.
96. Jennings CS, Collier T, Mead A, et al. EUROACTION: do couples attending a hospital based multidisciplinary family cardiovascular prevention and rehabilitation programme share the same risk factors? Do they change together? Eur J Cardiovasc Nurs 2008; 7: S26-S27.
97. DeBusk RF, Miller NH, Superko HR, et al. A case-management system for coronary risk factor modification after acute myocardial infarction. Ann Intern Med 1994; 120: 721-9.
98. Krumholz HM, Anderson JL, Bachelder BL, et al. ACC/AHA 2008 performance measures for adults with ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures (Writing Committee to develop performance measures for ST-elevation and non-ST-elevation myocardial infarction), developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians and the American College of Emergency Physicians, endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Hospital Medicine. Circulation 2008; 118: 2596-648.
99. Graham J, Atar D, Borch-Johnsen K, et al, for the Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Eur Heart J 2007; 28: 2375-414.
100. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
101. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
102. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335: 1001-9.
103. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006; 166: 1814-21.
104. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al, for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495-504.
105. Briel M, Schwartz GG, Thompson PL, et al. Effects of early treatment with statins on short-term clinical outcomes in acute coronary syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006; 295: 2046-56.
106. López-Sendón J, Swedberg K, McMurray J, et al, for the Task Force on Beta-Blockers of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
107. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ 2006; 333: 15.
108. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. Circulation 2006; 113: 203-12.
109. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. JAMA 2007; 297: 177-86.
110. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, et al. 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. Circulation 2007; 115: 813-8.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.223.20.57 Sun, 28 Apr 2024, 12:51:11

AIM Publishing

Amministratore Unico
Gianluca Buongiorno

Redazione
Paola Luciolli
tel. 06.33053324
p.luciolli@aimgroup.it

Ufficio Commerciale
Mirella Federici
tel. 06.33053319
m.federici@aimgroup.it

Copyright
Copyright © 2009 AIM Publishing Srl. Tutti i diritti riservati. Il materiale pubblicato non può essere riprodotto in alcuna forma, né in parte né per intero, senza previa autorizzazione scritta del Publisher.
Il Publisher non risponde delle opinioni, dei dati e del contenuto in generale degli articoli pubblicati, i quali esprimono unicamente il parere degli autori.

Copie
Si autorizzano singole copie di singoli articoli per uso personale, non commerciale senza previa autorizzazione da parte del Publisher.
Per qualsiasi altro uso, siano esse copie multiple o sistematiche o copie per fini pubblicitari, promozionali o di vendita è richiesto il permesso da parte del Publisher e il pagamento della relativa royalty per la riproduzione del materiale.

Estratti
Gli estratti dei lavori pubblicati sono previsti per un minimo di 25 copie.
I relativi costi saranno comunicati su richiesta.

Inserzioni pubblicitarie
Le richieste di inserzioni pubblicitarie dovranno essere indirizzate ad AIM Publishing Srl all'attenzione di Mirella Federici.
Benché si presuma che le inserzioni pubblicitarie rispondano ai basilari principi di etica medica, la loro pubblicazione non implica responsabilità da parte del Publisher per quanto concerne il contenuto delle stesse.

AIM Publishing Srl
Via Flaminia, 1068 - 00189 Roma
tel. 06.330531, fax 06.33053327
e-mail: info.aimpublishing@aimgroup.it - www.aimgroup.eu