

# La terapia alla dimissione tra standardizzazione e personalizzazione

Gian Francesco Mureddu, Vittoria Rizzello, Alessandro Boccanelli

*U.O.C. di Cardiologia, Dipartimento per le Malattie dell'Apparato Cardiovascolare, A.O. San Giovanni Addolorata, Roma*

(G Ital Cardiol 2008; 9 (Suppl 1-7): 31S-42S)

© 2008 AIM Publishing Srl

*Per la corrispondenza:*

Dr. Gian Francesco Mureddu

*U.O.C. di Cardiologia  
Dipartimento per  
le Malattie dell'Apparato  
Cardiovascolare  
A.O. San Giovanni  
Addolorata  
Via dell'Amba Aradam, 9  
00184 Roma  
E-mail:  
mureddu.gianfra@  
tiscali.it*

Le strategie di prevenzione secondaria rappresentano un'opportunità irrinunciabile per ridurre il rischio di recidive dopo un evento cardiovascolare acuto. È stato dimostrato, infatti, che il 70% della mortalità per malattie cardiovascolari avviene in individui con malattia coronarica nota che presentano, pertanto, un rischio di infarto da 4 a 7 volte superiore rispetto ai non affetti. Inoltre, poiché la recidiva di eventi in pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) si concentra maggiormente nel primo mese dall'evento acuto<sup>1,2</sup>, è opportuno che le strategie di prevenzione secondaria siano ben definite ed iniziate ancor prima della dimissione: è stato dimostrato, infatti, che l'aderenza alle linee guida dopo un infarto miocardico acuto (IMA) è associata ad una significativa riduzione della mortalità sia a breve che a lungo termine<sup>3</sup>.

Tuttavia, sebbene le modifiche dello stile di vita come la cessazione del fumo di sigaretta, l'attività fisica e la perdita di peso, il controllo dei fattori di rischio e l'uso profilattico di aspirina (ASA), betabloccanti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) siano, da tempo, componenti chiave di tali strategie, è altrettanto noto che gli obiettivi rimangono spesso disattesi o solo parzialmente soddisfatti<sup>4-6</sup>. Anche i risultati più recenti degli studi epidemiologici non sono incoraggianti: nell'Euro Heart Survey<sup>7</sup>, che ha incluso 10 484 soggetti dimessi con la diagnosi di SCA ed arruolati da settembre 2000 a maggio 2001 in 103 ospedali di 25 paesi europei, a fronte di un'estesa somministrazione di ASA durante il ricovero, la prescrizione alla dimissione di ACE-inibitori era del 55% e quella di statine appena del 36% in soggetti di età >75 anni. I recenti risultati dell'EUROASPIRE III<sup>8</sup>, inoltre, hanno

confermato che, nonostante un obiettivo incremento dell'uso dei farmaci cardioprotettivi registrato nei soggetti con SCA in Europa negli ultimi 12 anni, vale a dire da quando la "survey" iniziò con il primo studio, la maggior parte dei pazienti dimessi non raggiunge i livelli desiderabili di pressione arteriosa e la prevalenza del diabete continua a salire drammaticamente fino a raggiungere le dimensioni, nel prossimo futuro, di un'epidemia globale.

Date le premesse, appare chiaramente auspicabile la ricerca di nuove metodologie di trattamento e di intervento nelle prime fasi dopo l'evento coronarico acuto.

Lo studio CHAMP<sup>9</sup> già aveva focalizzato l'attenzione sull'importanza di iniziare gli interventi di prevenzione secondaria, ovvero la terapia farmacologica con ASA, betabloccanti, ACE-inibitori e statine, compresi la dieta e l'esercizio fisico prima della dimissione dall'ospedale, dimostrando un incremento significativo nell'uso di tali farmaci nel follow-up; il programma post-dimissione prevedeva una serie di visite programmate atte ad aumentare gradualmente le dosi di statina fino a raggiungere un livello di colesterolo LDL <100 mg/dl. Ad 1 anno dalla dimissione, il 91% dei pazienti avevano ricevuto la terapia ipolipidizzante e nel 58% dei casi era stato raggiunto l'obiettivo terapeutico. Questi risultati suggeriscono da un lato che iniziare il trattamento durante la degenza offre un obiettivo benefico, ma enfatizzano, dall'altro, la necessità di controlli successivi ravvicinati e probabilmente molto onerosi, per mantenere gli obiettivi raggiunti e perfezionarli nel tempo.

Sembra dunque particolarmente rilevante fornire al momento della dimissione, non solo le opzioni terapeutiche ottimali ai

pazienti con SCA, ma programmi di prevenzione strutturati, semplici da seguire e possibilmente poco dispendiosi, oltre che strategie di follow-up nel breve periodo.

La strategia terapeutica dovrebbe essere caratterizzata sia da un elevato grado di standardizzazione, ovvero sia dalla massima aderenza alle raccomandazioni delle linee guida, generate dai risultati di studi clinici di intervento e quindi espressione della maggiore varianza della popolazione, ma allo stesso tempo, da una sufficiente elasticità, tale da prevedere un'adeguata protezione anche in soggetti che si discostano dalla media dei risultati forniti dalla medicina basata sull'evidenza. Questo è il caso di sottopopolazioni che sono tanto più a rischio quanto devianti dal comportamento clinico medio.

La terapia standard dopo SCA dunque non può prescindere dalle indicazioni che le linee guida hanno proposto sia per le SCA con sopraslivellamento del tratto ST<sup>10,11</sup> (STE), che per quelle senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)<sup>12,13</sup>. Tali indicazioni sono ben conosciute e rappresentano la somma di molte e consistenti evidenze scientifiche. La terapia antiaggregante piastrinica è divenuta uno degli snodi più delicati della cardioprotezione soprattutto riguardo alle procedure di rivascolarizzazione percutanea e all'impianto di tipi differenti di stent, ma anche in relazione alla complessità dei pazienti trattati o alla necessità di istituire per tempi più o meno lunghi, o anche indefinitamente, una concomitante terapia anticoagulante orale (TAO) con conseguente potenziale aumento del rischio emorragico.

Gli altri farmaci comunemente indicati alla dimissione, perché in grado di migliorare la prognosi in prevenzione secondaria delle SCA, sono i betabloccanti ed i farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina-aldosterone, come gli ACE-inibitori, gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB) e gli antialdosteronici. Il controllo dei valori di pressione arteriosa, dell'assetto metabolico e di quello lipidico sono inoltre e abitualmente posti al centro degli obiettivi dei programmi di prevenzione secondaria da tutte le società scientifiche<sup>14-16</sup>.

Secondo le precitate linee guida, nella prima visita di follow-up si dovrebbe delineare la presenza o l'assenza di sintomi cardiovascolari e la classe funzionale, rivalutare la terapia in corso ed eseguire un aggiustamento appropriato dei dosaggi con particolare riguardo a quello di ACE-inibitori e sartani, dei betabloccanti e delle statine. In genere questa dovrebbe essere programmata tra le 2 e le 6 settimane in pazienti a basso rischio trattati con terapia medica o in quelli sottoposti a rivascolarizzazione (livello di evidenza C), ma soprattutto particolare attenzione andrebbe rivolta nello stabilire un'efficace comunicazione tra il paziente dopo una SCA ed i membri del team sanitario allo scopo di ottimizzare la compliance a lungo termine agli interventi prescritti.

## La terapia standard (lezioni dalle linee guida)

### Antiaggreganti piastrinici

Per quanto riguarda i pazienti con IMA STE, la terapia con antiaggreganti piastrinici si basa sull'evidenza di 12 trial randomizzati per un totale di 18 788 pazienti con pregresso infarto. I ricercatori dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration<sup>17</sup> hanno riportato una riduzione del 25% nel rischio di recidiva di infarto, ictus o morte vascolare in coloro che assumevano terapia antiaggregante (36 eventi per 1000 pazienti trattati) rispetto ai soggetti non trattati. Tra i farmaci antiaggreganti piastrinici nessun farmaco si è dimostrato superiore all'ASA e la dose che è apparsa più efficace è quella giornaliera compresa tra 75 e 162 mg per un periodo indefinito.

Pazienti con allergia all'ASA possono essere trattati con clopidogrel sulla base dello studio CAPRIE<sup>18</sup>, che comparava l'ASA al clopidogrel in 19 185 pazienti ad alto rischio e dimostrava una significativa riduzione degli eventi avversi vascolari con il clopidogrel rispetto all'ASA (riduzione del rischio relativo 8.6%;  $p = 0.043$ ).

Per i pazienti con SCA NSTEMI le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)<sup>12</sup> pongono come indicazione prioritaria (classe I) i soggetti con IMA o angina instabile trattati con terapia medica senza stenting, l'ASA (75-162 mg/die) indefinitamente (livello di evidenza A) insieme al clopidogrel (75 mg/die) (livello di evidenza A) per almeno 1 mese ma idealmente per 1 anno (livello di evidenza B). Per i pazienti trattati con stent metallici, l'ASA dovrebbe essere somministrata alla dose di 162-325 mg/die almeno per 1 mese (livello di evidenza B) e quindi continuata indefinitamente alla dose di 75-162 mg/die (livello di evidenza A). Il clopidogrel dovrebbe essere prescritto alla dose di 75 mg/die per un minimo di 1 mese e in seguito idealmente per 1 anno. Nel caso il paziente sia ad aumentato rischio emorragico, la terapia dovrebbe essere somministrata per almeno 2 settimane (livello di evidenza B). I pazienti sottoposti ad impianto di stent medicato (DES) dovrebbero assumere ASA (162-325 mg/die) per almeno 3 mesi dopo impianto di DES a rilascio di sirolimus e per almeno 6 mesi dopo impianto di DES a rilascio di paclitaxel, quindi continuare indefinitamente ASA alla dose di 75-162 mg/die (livello di evidenza B). Il clopidogrel (75 mg/die) dovrebbe essere somministrato per almeno 1 anno a tutti i pazienti sottoposti ad impianto di DES (livello di evidenza B). Il clopidogrel (preferibilmente) o la ticlopidina (se non vi sono controindicazioni) sono indicati anche in tutti i casi di controindicazione o intolleranza all'ASA (ipersensibilità o intolleranza gastrica) insieme a farmaci gastroprotettori come gli inibitori della pompa protonica (livello di evidenza A).

In presenza di pazienti nei quali il rischio di sanguinamento è considerato preoccupante dal medico curante, può essere ragionevole ridurre la dose di ASA dopo angioplastica a 75/162 mg/die (classe IIa, livello di evidenza C). Per coloro che hanno indicazione alla terapia

anticoagulante, aggiungere warfarin mantenendo l'*international normalized ratio* (INR) tra 2 e 3 (classe IIb, livello di evidenza B). Non vi sono indicazioni invece per il dipiridamolo o altri farmaci antiaggreganti (classe III, livello di evidenza A).

### **Anticoagulanti orali**

Nei pazienti con IMA STE i grandi trial randomizzati e controllati hanno dimostrato che la TAO in dosi adeguate riduce l'incidenza di recidiva di eventi ischemici al prezzo di un lieve incremento di quelli emorragici<sup>19-21</sup>. Nel WARIS-II<sup>19</sup>, il warfarin senza ASA, in dose tale da raggiungere un INR tra 2.8 e 4.2, ha determinato una significativa riduzione dell'endpoint composito (morte, re-IMA non fatale o ictus tromboembolico) rispetto all'ASA da sola (16.7 vs 20.0%). Lo studio ha registrato un lieve, ma significativo aumento dei sanguinamenti maggiori rispetto all'ASA (0.62 vs 0.17%/anno). La TAO rappresenta un'alternativa dopo IMA STE al clopidogrel in pazienti con allergia all'ASA.

### **Betabloccanti**

Nei pazienti con IMA STE esistono numerose evidenze che dimostrano l'effetto benefico dei betabloccanti, che si esprime in una migliore prognosi sia a breve che a lungo termine indipendentemente dalla riperfusione con fibrinolisi. Non ci sono trial, invece, che abbiano valutato il beneficio specifico della terapia con betabloccanti dopo angioplastica primaria o in corso di SCA NSTEMI. Metanalisi di trial condotti in era pre-trombolitica, coinvolgenti più di 24 000 pazienti trattati con betabloccanti nella fase di convalescenza di un infarto miocardico hanno dimostrato una riduzione della mortalità del 14% a 7 giorni e una riduzione della mortalità del 23% nel lungo termine<sup>22</sup>. In pazienti trattati con trombolisi, la somministrazione di betabloccanti riduce l'incidenza di nuovo infarto non fatale e ischemia ricorrente e, se la somministrazione è molto precoce (entro 2 h dall'inizio dei sintomi), della mortalità cardiovascolare. Una rianalisi di dati provenienti da studi condotti in epoca più recente (EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE e RAPPORT) in cui i betabloccanti erano utilizzati in pazienti trattati con ASA, eparina, inibitori della glicoproteina IIb/IIIa e sottoposti a rivascolarizzazione, ha dimostrato che la mortalità a 30 giorni era significativamente ridotta nei pazienti che ricevevano betabloccanti (0.6%) rispetto a pazienti non trattati (2.0%). Tale differenza era mantenuta a 6 mesi<sup>23</sup>. Recentemente lo studio COMMIT<sup>24</sup>, che ha testato l'utilità dell'uso precoce dei betabloccanti in vena e poi *per os* in 45 852 pazienti (93% con IMA STE e 7% con IMA NSTEMI), non ha confermato il beneficio dei betabloccanti in questa popolazione; tuttavia, l'analisi per sottogruppi ha puntualizzato che tale risultato era imputabile ad un maggiore effetto avverso del betablocco in pazienti in classe Killip II e III, indicando quindi la necessità di somministrare i betabloccanti solo in quelli emodinamicamente stabili. A riprova del-

l'utilità dei betabloccanti, lo studio CAPRICORN<sup>25</sup> ha dimostrato che l'utilizzo precoce e aggressivo del carvedilolo, iniziato a basse dosi 3-10 giorni dopo un infarto miocardico con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <40%) e gradualmente aumentato, diminuisce significativamente il rischio di morte e reinfarto, quando somministrato in associazione con le moderne terapie per le SCA.

In conclusione, secondo le linee guida, i betabloccanti dovrebbero essere somministrati precocemente (entro 24 h) dopo un IMA STE e continuati indefinitamente a meno che non siano presenti controindicazioni (classe I, livello di evidenza A). Nei pazienti con controindicazioni nelle prime 24 h, la possibilità di iniziare la terapia con betabloccanti deve essere rivalutata nei giorni successivi (classe I, livello di evidenza C). I pazienti con infarto complicato da ischemia persistente o ricorrente, da evidenza di espansione dell'area infartuale e da aritmie ipercinetiche sono quelli che si giovano maggiormente di tale terapia. Il beneficio della terapia con betabloccanti è controbilanciato da un lieve incremento dell'incidenza di scompenso acuto o blocco atrioventricolare completo (3%) e di shock cardiogeno (2%), che suggeriscono un'adeguata selezione dei pazienti candidati alla terapia. Nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, che sono quelli che più si beneficiano della terapia, deve essere considerato un bloccante beta-1 selettivo (bisoprololo a basse dosi e se esistono dubbi sulla tollerabilità un betabloccante beta-1 selettivo a breve durata d'azione) a basse dosi come il metoprololo (12.5 mg), piuttosto che astenersi completamente dalla terapia.

### **Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina**

Tutti i trial in cui sono stati somministrati ACE-inibitori hanno dimostrato un beneficio in termini di aumentata sopravvivenza. Nello studio ISIS-4<sup>26</sup>, 58 000 pazienti con infarto sono stati randomizzati a captopril o placebo entro 24 h; è stata dimostrata una riduzione significativa (7%) della mortalità a 5 settimane nel gruppo trattato con captopril (con una differenza assoluta di 5 morti evitate per 1000 pazienti trattati per 1 mese). Il beneficio maggiore era osservabile nei pazienti con infarto anteriore (11 vite salvate su 1000 pazienti trattati). È da rilevare che nel gruppo trattato con il captopril, le morti (seppur inferiori di numero rispetto al gruppo placebo) si erano verificate nella prima settimana, sottolineando la necessità del trattamento precoce. Anche nello studio GISSI-3<sup>27</sup> è stata dimostrata una riduzione significativa (12%) della mortalità a 6 settimane, con il 60% delle vite salvate nei primi 5 giorni, nel gruppo trattato con ACE-inibitori. Almeno tre grandi studi hanno dimostrato che il rischio di sviluppare scompenso cardiaco può essere ridotto dal trattamento con ACE-inibitori in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo un IMA<sup>28-30</sup> e l'effetto di riduzione della mortalità si estende anche a soggetti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e nell'immediato postinfarto<sup>31</sup>.

Una metanalisi dei maggiori trial, comprendente più di 100 000 pazienti, ha dimostrato una riduzione globale del rischio del 6.5% con un beneficio assoluto di 4.6 vite salvate per 1000 pazienti trattati con ACE-inibitori<sup>32</sup>.

Tutti questi dati supportano sostanzialmente il ruolo degli ACE-inibitori nella fase acuta e nel follow-up a lungo termine dell'infarto miocardico. Gli ACE-inibitori dovrebbero essere iniziati entro le prime 24 h, idealmente subito dopo o contestualmente alla terapia ripercussiva, iniziata alle dosi più basse e poi gradualmente titolata fino alle dosi massime entro 24-48 h. Gli effetti prognostici positivi della terapia con ACE-inibitori nei pazienti con infarto miocardico sono fondamentalmente imputabili alla riduzione del rimodellamento ventricolare sinistro e dell'insufficienza ventricolare sinistra; tuttavia alcune evidenze suggeriscono che possa anche esserci una riduzione della ricorrenza di infarto. Sulla base dei risultati dello studio HOPE<sup>33</sup> e delle analisi secondarie sui primi studi sugli ACE-inibitori, le linee guida raccomandano che un ACE-inibitore sia prescritto alla dimissione in tutti i pazienti dopo un infarto miocardico, a meno che non esistano delle controindicazioni<sup>10-13</sup> (classe I, livello di evidenza A).

#### **Antagonisti recettoriali dell'angiotensina**

L'uso degli ARB non è stato studiato così estesamente nei pazienti con IMA come per gli ACE-inibitori. Lo studio OPTIMAAL<sup>34</sup> non ha dimostrato differenze significative tra losartan (dose "target" 50 mg/die) e captopril (dose "target" 50 mg 3 volte al giorno) in termini di mortalità totale, ma un trend positivo per una prognosi migliore nel gruppo trattato con il captopril.

Nell'infarto miocardico complicato da scompenso cardiaco e/o disfunzione sistolica del ventricolo sinistro lo studio VALIANT<sup>35</sup> ha dimostrato un effetto equivalente a quello degli ACE-inibitori dell'ARB valsartan sulla mortalità e morbilità cardiovascolare nel postinfarto. In questo studio, condotto su 14 808 pazienti con IMA (verificatosi da 0.5 a 10 giorni prima dell'arruolamento), il valsartan, alla dose "target" di 160 mg 2 volte al giorno, è risultato efficace quanto la terapia di riferimento con ACE-inibitori nel migliorare la sopravvivenza e ridurre la morbilità cardiovascolare. Inoltre, nel gruppo di pazienti trattati con valsartan in monoterapia si è registrato un minor numero di eventi avversi farmaco-correlati che hanno determinato interruzione del trattamento (5.8% gruppo valsartan; 7.7% gruppo captopril; 9% gruppo valsartan + captopril).

Sebbene non nel contesto della fase acuta, i risultati della serie di studi CHARM<sup>36,37</sup> hanno dimostrato l'effetto benefico degli ARB nello scompenso cardiaco, in larga misura (60%) di origine ischemica. In particolare il CHARM-Added<sup>38</sup> ha dimostrato che in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione  $\leq 40\%$ ) sintomatica già trattati con ACE-inibitori, l'aggiunta di un ARB era associata ad una significativa

riduzione della mortalità cardiovascolare e delle ospedalizzazioni per scompenso.

In conclusione, data la numerosità dei trial clinici e l'estesa esperienza clinica ottenuta con l'uso degli ACE-inibitori, le linee guida sia americane che europee<sup>10-13</sup> considerano gli ARB come un'alternativa agli ACE-inibitori in pazienti intolleranti a questi ultimi che abbiano segni clinici e radiologici di scompenso cardiaco e frazione di eiezione  $\leq 40\%$  (classe I, livello di evidenza A). L'associazione di ACE-inibitori e ARB può essere considerata nel trattamento a lungo termine dopo un infarto miocardico in pazienti con persistente disfunzione ventricolare sinistra sintomatica e frazione di eiezione  $\leq 40\%$ , nonostante terapia piena con un ACE-inibitore o un ARB da solo (classe II, livello di evidenza B).

#### **Antialdosteronici**

L'eplerenone, un inibitore selettivo del recettore dell'aldosterone, utilizzato nei pazienti con infarto miocardico complicato da disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, ha ridotto la morbilità e la mortalità nello studio EPHEUS<sup>39</sup>, completando le informazioni provenienti dal RALES<sup>40</sup> che aveva dimostrato l'efficacia dello spironolattone in termini di riduzione della mortalità in pazienti con scompenso cardiaco severo, nella metà dei casi di origine ischemica. Pertanto, le linee guida per il trattamento dell'IMA STE e NSTE raccomandano l'utilizzo di un bloccante del recettore dell'aldosterone nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sintomatica o diabete in assenza di significativa insufficienza renale o iperkaliemia che siano già in terapia con ACE-inibitori (classe I, livello di evidenza A).

#### **Statine**

L'efficacia delle statine in prevenzione secondaria è stata ampiamente dimostrata<sup>16</sup> come pure l'utilità della somministrazione precoce nelle SCA<sup>41</sup>. Nello studio MIRACL<sup>42</sup> i pazienti venivano randomizzati ad atorvastatina 80 mg o placebo entro 96 h dal ricovero per SCA. Nel gruppo trattato l'endpoint combinato di morte, infarto miocardico non fatale, arresto cardiaco o ischemia ricorrente era ridotto dal 17.4% al 14.8% ( $p = 0.048$ ). Nello studio RIKS-HIA<sup>43</sup>, che comprendeva circa 20 000 pazienti, è stata osservata una riduzione della mortalità del 25% nel gruppo dei pazienti in cui la statina era iniziata durante il ricovero. Nel PROVE IT-TIMI 22<sup>44</sup> è stata paragonata una strategia precoce (iniziata entro 10 giorni dall'infarto) di riduzione moderata (obiettivo colesterolo LDL  $< 100$  mg/dl con pravastatina 40 mg) vs riduzione intensiva della colesterolemia (obiettivo colesterolo LDL  $< 70$  mg/dl con atorvastatina 80 mg). Dopo 2 anni di terapia nel gruppo sottoposto a strategia aggressiva si osservava una riduzione del 16% dell'endpoint primario (morte, infarto, angina instabile, rivascolarizzazione e ictus) rispetto al gruppo sottoposto alla strategia di riduzione moderata. Il beneficio era già apprezzabile a 30 giorni e avveniva a tutti i livelli di



colesterolo LDL. Infine nello studio A to Z<sup>45</sup> è stata confrontata in pazienti con SCA una strategia di somministrazione precoce con simvastatina 40 mg/die per 1 mese, seguita da 80 mg/die con una strategia ritardata di simvastatina 20 mg iniziata dopo 4 mesi di placebo. In questo studio, sebbene l'outcome nei primi 4 mesi non differisse nei due bracci di trattamento, è stata osservata una migliore prognosi nei pazienti sottoposti a strategia precoce e intensiva. In considerazione di questi dati, il terzo report del NCEP (ATP III)<sup>46</sup> ha raccomandato l'utilizzo precoce delle statine nelle SCA. Peraltro anche le linee guida per le SCA NSTE (sia americane che europee) raccomandano la somministrazione durante il ricovero di statine (livello di evidenza A) con l'obiettivo minimo di ridurre il colesterolo LDL sotto i 100 mg/dl (livello di evidenza A) fino a un livello auspicabile <70 mg/dl (livello di evidenza B).

### La terapia personalizzata (deviazioni dalle linee guida)

Molte delle indicazioni terapeutiche indicate dalle linee guida trovano difficoltà di applicazione nel mondo reale. Nella pratica clinica, infatti, i medici affrontano casi spesso non sempre perfettamente riconducibili alle indicazioni scientifiche, proprio perché queste ultime discendono dai risultati di studi di intervento spesso costruiti con criteri di inclusione selettivi. Non infrequentemente, invece, il clinico si trova a dover gestire la dimissione dopo un evento acuto cardiovascolare di pazienti problematici, spesso anziani e/o portatori di comorbidità che, soprattutto nel caso di alterazioni della crasi ematica, patologie oncologiche o polmonari, possono condizionare fortemente la somministrazione di farmaci cardioprotettivi.

In molti casi, pertanto, il compito del cardiologo ospedaliero alla dimissione è quello di trovare il giusto equilibrio nella somministrazione e nel dosaggio di farmaci che, pur garantendo un vantaggio prognostico, non sono esenti da effetti collaterali e controindicazioni. Talvolta questo tipo di valutazione deve precedere l'approccio interventistico, e dove ad esempio non esista la possibilità di somministrare, dopo applicazione di stent, un'adeguata terapia antiaggregante piastrinica,

guidare le opzioni cliniche. In definitiva il compito del medico cardiologo non è di far copia servile di algoritmi noti, quanto piuttosto quello di costruire per ogni paziente un percorso simile ma differente, accompagnandone i primi passi del ritorno a casa e il successivo rientro nella vita di relazione. I soggetti anziani rappresentano i casi più frequentemente problematici sia per la coesistenza di altre patologie e per la maggiore esposizione al rischio di effetti indesiderati, come le complicanze emorragiche o quelle derivanti dall'interazione con altre medicine, sia perché l'età di per sé espone ad un maggior rischio indipendente di recidive. Altri comuni problemi di gestione della terapia riguardano la coesistenza di diabete, la necessità di una concomitante TAO, l'identificazione di individui resistenti all'ASA e/o al clopidogrel.

### Soggetti anziani

L'età avanzata, intesa per convenzione come >75 anni, è uno dei fattori principali di devianza dalla media delle prescrizioni, che concorre anche ad un peggior outcome a breve termine. Non solo, infatti, l'età è il predittore indipendente più importante di recidiva di eventi cardiovascolari nei primi giorni dopo una SCA<sup>1,47</sup> (Tabella 1), ma i soggetti più anziani sono anche trattati paradossalmente in maniera meno intensiva nel corso della degenza, sia per un minor utilizzo di strategie interventistiche che per una minor prescrizione di farmaci alla dimissione, con una ridotta efficacia della cardioprotezione.

Nell'Euro Heart Survey<sup>48</sup>, ad esempio, solo il 36% dei soggetti con età ≥75 anni ricoverati per SCA ricevevano alla dimissione una statina e solo il 62% un betabloccante rispetto al 57% e 75% dei soggetti con meno di 75 anni. Negli anziani inoltre, a parità di farmaci somministrati, è più difficile raggiungere un controllo ottimale della pressione arteriosa e dell'assetto metabolico.

### Diabete mellito

I pazienti con diabete mellito ricoverati per SCA hanno non soltanto una più elevata mortalità intraospedaliera (registro GRACE<sup>49</sup>) ma anche una peggiore prognosi a distanza sia a breve termine che a lungo termine. Tra gli studi che hanno esaminato la prognosi a 30 giorni, nel

**Tabella 1.** Impatto dell'età sull'outcome nelle sindromi coronariche acute: il modello di rischio dello studio GRACE<sup>47</sup>.

Fascia di età (anni)	N. decessi (incidenza mortalità interospedaliera)	OR grezzo (IC 95%)	OR aggiustato (IC 95%)
<45	20 (1.3%)	Riferimento	Riferimento
45-54	79 (2.0%)	1.47 (0.90-2.41)	1.95 (1.06-3.61)
55-64	171 (3.1%)	2.35 (1.47-3.74)	2.77 (1.53-4.99)
65-74	373 (5.5%)	4.34 (2.76-6.83)	4.95 (2.78-8.79)
75-84	439 (9.3%)	7.54 (4.89-11.8)	8.04 (4.53-14.3)
≥85	260 (18.4%)	16.7 (10.5-26.4)	15.7 (8.77-28.3)

IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio.

MONICA-Augsburg<sup>50</sup> condotto su 2210 pazienti con IMA Q, la mortalità totale a 30 giorni era del 12.6% nei pazienti diabetici (n = 468) rispetto al 7.3% nei pazienti non diabetici. Questo dato era del tutto simile a quello riportato per le SCA NSTEMI nel registro svedese<sup>51</sup> (722 pazienti con diabete su 4341 con angina instabile o SCA NSTEMI) in cui la mortalità era del 13% nei diabetici rispetto al 7.5% nei non diabetici. Nello studio GUSTO-I<sup>52</sup> (pazienti con IMA STE sottoposti a trombolisi) la mortalità totale era del 10.5% nei pazienti diabetici rispetto al 6.2% in assenza di diabete mellito, mentre nel GUSTO-IIb<sup>53</sup> rispettivamente del 6.9% rispetto al 4.1% nel sottogruppo di pazienti con SCA STE, dell'8.4% rispetto al 5.5% in quelli con SCA NSTEMI ed infine del 6.6% rispetto al 3.3% in coloro con angina instabile alla presentazione in ospedale. Il diabete mellito quindi espone ad un elevato rischio di mortalità totale quantificabile tra il 7% e il 18% a 30 giorni e che cresce nel tempo (43% a 5 anni). Il rischio relativo di morte rimane elevato (da 1.3 e 5.4 volte superiore rispetto ai non diabetici) anche dopo aggiustamento per tutte le possibili variabili potenzialmente confondenti incluse le comorbidità e le differenze tra le caratteristiche basali delle popolazioni studiate ed è più elevato nelle donne rispetto agli uomini. Inoltre, il rischio di sviluppo di scompenso cardiaco nei diabetici dopo SCA è del 5% nella prima settimana e del 6.35% dopo 6 mesi<sup>14</sup>.

Il beneficio di un approccio terapeutico intensivo e multidisciplinare, impostato durante la fase acuta e proseguito nel follow-up, è stato dimostrato, ad esempio, nei pazienti con diabete mellito ed alto rischio del DIGAMI-2<sup>54</sup>, nel quale il controllo intensivo glicemico, istituito al momento del ricovero, risultava in una riduzione inaspettata della mortalità a 2 anni, con un'incidenza di eventi pari al 18% del tutto simile a quella dei pazienti non diabetici. Nel medio e lungo termine vi sono poi numerose evidenze che dimostrano come uno stretto controllo glicometabolico favorisca una migliore prognosi nel diabete mellito tipo 2 e, poiché non vi sono chiare evidenze sul fatto se esista un farmaco di scelta, questo andrebbe concordato tra medico e paziente dando priorità all'obiettivo finale comune di ridurre l'emoglobina glicosilata a valori  $\leq 6.5\%$ , la glicemia a digiuno a valori  $< 108$  mg/dl e quella postprandiale a valori  $< 135$  mg/dl<sup>14</sup>.

I betabloccanti si sono dimostrati particolarmente efficaci nel ridurre in pazienti diabetici sia la mortalità postinfarto che la recidiva di eventi. Per tale motivo, l'uso di un betabloccante andrebbe incoraggiato soprattutto in presenza di diabete con preferenza per i farmaci beta-1 antagonisti in caso di concomitante terapia insulinica e degli alfa-beta antagonisti in caso di vasculopatia periferica e/o insulino-resistenza. La terapia betabloccante andrebbe particolarmente controllata ed aggiustata nelle prime settimane dopo l'evento acuto, come suggerito dalle linee guida e dalle Consensus<sup>55</sup>. La terapia betabloccante è particolarmente indicata anche in relazione alla già citata peculiare tendenza che i

pazienti con diabete mellito mostrano allo sviluppo di disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco nelle prime settimane dopo l'evento acuto. Mentre non vi sono incertezze sulla necessità di prescrivere nei diabetici farmaci bloccanti il sistema renina-angiotensina-aldosterone come ACE-inibitori e ARB per le note proprietà di cardio- e nefroprotezione, come pure la necessità di raggiungere un adeguato controllo del profilo lipidico, particolari problemi possono insorgere in pazienti con diabete mellito nell'utilizzo adeguato della terapia antiaggregante piastrinica e nel caso di necessità di anticoagulazione orale.

Inoltre, le problematiche dell'antiaggregazione piastrinica dei pazienti diabetici sono complesse, in particolare in quelli sottoposti a rivascolarizzazione. Già in epoca precedente all'utilizzo dei DES, nonostante l'introduzione degli stent avesse ridotto la percentuale di restenosi rispetto all'angioplastica convenzionale, emergeva come i soggetti diabetici presentassero un più elevato rischio di una nuova rivascolarizzazione del vaso trattato rispetto ai non diabetici. Questa tendenza, anche se in misura minore, si è confermata in realtà anche con l'uso dei DES. Nello studio CURE<sup>56</sup>, che randomizzava pazienti con SCA trattati inizialmente con ASA o associazione di ASA e clopidogrel, i pazienti diabetici (n = 2840) avevano solo un modesto beneficio dal trattamento di doppia inibizione (endpoint combinato di morte, infarto miocardico o ictus: 14.2 vs 16.7%; p = NS) e, anche tra i pazienti diabetici trattati con angioplastica il beneficio netto era in qualche misura minore rispetto ai non diabetici (rischio relativo 0.77 vs 0.66). Anche nello studio CREDO<sup>57</sup>, che dimostrava un consistente beneficio del clopidogrel a lungo termine (1 anno) in soggetti sottoposti ad angioplastica (endpoint combinato di morte, infarto miocardico o ictus: 8.5% con clopidogrel vs 11.5% con placebo, intervallo di confidenza [IC] 95% 3.9-44.4; p = 0.02), l'entità del beneficio osservato con il clopidogrel era inferiore in soggetti con diabete mellito. Una ridotta sensibilità ai farmaci antiaggreganti piastrinici potrebbe, di fatto, spiegare l'incremento del rischio aterotrombotico di questi pazienti. Rimane da dimostrare se l'ottimizzazione della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti diabetici, utilizzando dosi più alte di clopidogrel ovvero ricorrendo all'aggiunta di altri farmaci anti-trombotici, possa contribuire a ridurre ulteriormente il rischio aterotrombotico del diabete mellito.

#### **Antiaggregazione e terapia anticoagulante orale**

L'associazione di terapia antiaggregante e TAO può porre problematiche di gestione del paziente nelle prime fasi dopo una SCA come pure nel trattamento a lungo termine. Le linee guida ACC/AHA sull'IMA STE e sulle SCA NSTEMI pongono la terapia con warfarin in classe I nelle seguenti condizioni:

a) il warfarin dovrebbe essere somministrato dopo un IMA STE nei pazienti allergici all'ASA con indicazione a TAO con le seguenti modalità:

- in individui non sottoposti ad impianto di stent (INR tra 2.5-3.5) (livello di evidenza B);
  - in individui sottoposti ad impianto di stent: clopidogrel 75 mg/die contestualmente alla TAO (INR tra 2.0 e 3.0) (livello di evidenza C);
  - b) il warfarin (INR 2.5-3.5) è un'utile alternativa al clopidogrel in soggetti allergici all'aspirina dopo IMA STE in caso che non siano stati sottoposti ad impianto di stent (livello di evidenza B);
  - c) il warfarin (INR 2.0-3.0) dovrebbe essere prescritto dopo IMA STE nei pazienti con fibrillazione atriale sia persistente che parossistica (livello di evidenza A);
  - in pazienti post-IMA STE con evidenza di trombosi del ventricolo sinistro, il warfarin dovrebbe essere prescritto per almeno 3 mesi (livello di evidenza B) e indefinitamente in pazienti senza un aumentato rischio emorragico (livello di evidenza C);
  - d) il warfarin da solo (INR 2.5-3.5) o il warfarin in combinazione con ASA (75-162 mg) (INR 2.0-3.0) dovrebbe essere prescritto dopo un IMA STE nei pazienti che non sono stati sottoposti ad impianto di stent e hanno indicazioni alla TAO (livello di evidenza B).
- L'uso di warfarin insieme con ASA e/o clopidogrel è associato ad un aumentato rischio emorragico e do-

rebbe essere strettamente monitorato (livello di evidenza A).

La TAO è consigliata anche in assenza di indicazioni specifiche, in classe IIa, in pazienti <75 anni dopo IMA STE, purché siano in grado di controllare strettamente il proprio livello di anticoagulazione, per l'efficacia dimostrata in prevenzione secondaria (livello di evidenza B). In questo caso si può somministrare il warfarin da solo mantenendo l'INR tra 2.5 e 3.5 o il warfarin in combinazione con ASA (75-162 mg) mantenendo l'INR tra 2.0 e 3.0. È ragionevole inoltre (sempre in classe IIa) prescrivere il warfarin dopo IMA STE in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e anomalie estese della cinesi parietale (livello di evidenza A).

Uno schema completo dell'associazione tra farmaci antiaggreganti piastrinici e TAO è stato proposto nel 2004 dalle linee guida dell'ACC/AHA per la gestione dell'IMA STE ed è mostrato nella Figura 1<sup>10</sup>.

**Resistenza alla terapia antiaggregante ed interazioni farmacologiche**

La definizione di resistenza alla terapia antiaggregante comprende una serie di fenomeni differenti che vanno dalla mancanza di inibizione della funzione piastrinica,

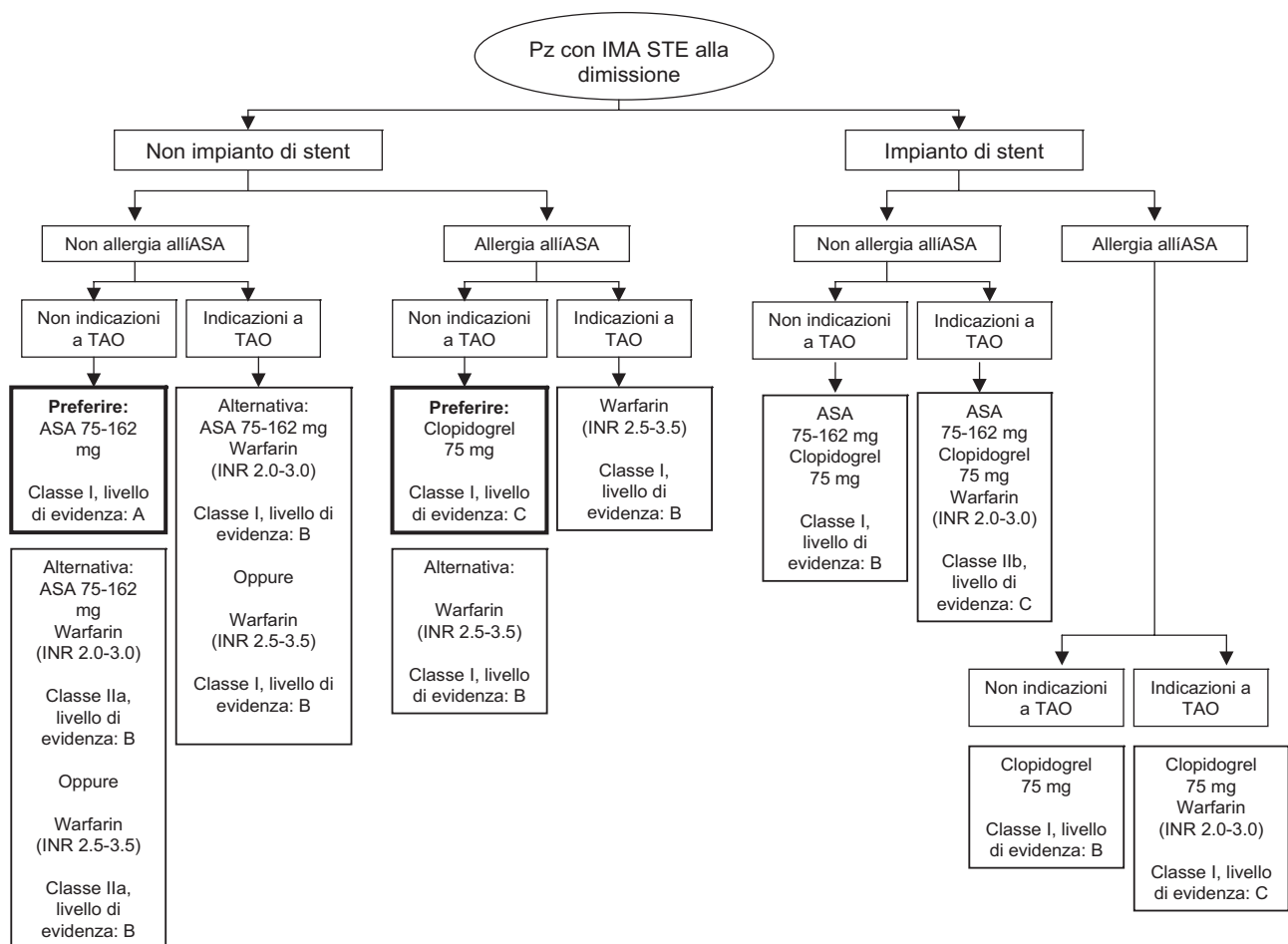


Figura 1. Algoritmo per la terapia antitrombotica alla dimissione dopo ischemia miocardica con sopraslivellamento del tratto ST (IMA STE). ASA = aspirina; INR = international normalized ratio; TAO = terapia anticoagulante orale. Da Antman et al.<sup>10</sup>, modificata.

o meglio dalla bassa responsività all'inibizione dell'aggregazione, alla recidiva di eventi cardiovascolari in corso di terapia. In quest'ultimo caso, tuttavia, la resistenza al farmaco non è necessariamente l'unico fattore causale, dato che il processo aterotrombotico è multifattoriale. Esistono diversi test in grado di determinare il livello di inibizione piastrinica, ma nessuno è stato finora validato in maniera conclusiva né si è mostrato sufficientemente semplice da essere utilizzato di routine nella pratica clinica. La resistenza all'antiaggregazione, dunque, rimane un fenomeno poco definito ed attualmente nessun test è raccomandato dalle linee guida in pazienti sottoposti a duplice terapia farmacologica.

La resistenza all'ASA comprende una serie di fenomeni, dalla mancanza di protezione da complicanze trombotiche, all'incapacità di prolungare il tempo di emorragia o di ridurre la produzione di trombossano  $A_2$ , alle anomalie di test *in vitro*. È stata descritta anche una riduzione dell'effetto antiaggregante tempo-dipendente, nonostante l'aumento delle dosi somministrate. Tuttavia, rispetto a queste evidenze, le linee guida rimarcano come pochi studi abbiano dimostrato un nesso causale tra resistenza all'ASA e aumento delle recidive coronariche. Tra questi, in un sottostudio dell'HOPE, la resistenza all'ASA, definita come la mancata soppressione della produzione di trombossano, aumentava il rischio di eventi cardiovascolari<sup>58</sup>. In un altro studio, condotto su 326 pazienti con pregresso evento cardiovascolare in terapia con ASA (325 mg/die), il 5.2% del gruppo studiato mostrava resistenza all'ASA (la cui sensibilità era testata mediante test di aggregazione *in vitro*) rispetto al 94.8% che aveva invece normale antiaggregazione. Durante il follow-up la resistenza all'ASA era associata ad un aumento del rischio di morte, IMA, o eventi cardiovascolari maggiori rispetto ai controlli (24 vs 10%, odds ratio 3.12; IC 95% 1.10-8.90;  $p = 0.03$ )<sup>59</sup>.

La resistenza al clopidogrel, che esprime in pratica la variabilità all'inibizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal farmaco, rilevabile con i test di aggregazione piastrinica, interesserebbe una quota non irrilevante (4-30%) di pazienti. Sebbene alcuni studi abbiano evidenziato che un basso livello di aggregazione sia correlato con un aumento degli eventi cardiovascolari<sup>60,61</sup>, anche in questo caso non vi è ancora una chiara e diretta dimostrazione che la resistenza al clopidogrel risulti nel fallimento della protezione farmacologica. In un altro studio, pazienti sottoposti ad interventistica coronarica resistenti all'ASA presentavano anche una ridotta risposta al clopidogrel, identificando probabilmente un gruppo di soggetti ad elevato rischio di complicanze dopo angioplastica<sup>62</sup>. L'entità del fenomeno è tuttora oggetto di studio e sia l'aumento dei dosaggi terapeutici che l'uso di nuovi antagonisti recettoriali dell'ADP sono stati proposti.

Altri potenziali problemi risiedono nelle potenziali interazioni in corso di politerapia. L'associazione tra ASA e farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS)

è tra quelle più comunemente in uso. Oltre al potenziale aumento del rischio emorragico da essa derivante, è stata dimostrata, in modelli *in vivo*, un'interazione specifica tra ASA e ibuprofene sulla funzione piastrinica. La concomitante somministrazione di ibuprofene, infatti, avrebbe l'effetto di antagonizzare l'inibizione piastrinica altrimenti irreversibile indotta dall'ASA. Tale effetto non sarebbe stato dimostrato con la somministrazione di altri FANS (rofecoxib, diclofenac o acetaminofene)<sup>63</sup>. Un successivo studio epidemiologico, condotto in prevenzione secondaria, ha descritto un aumento della mortalità sia da tutte le cause che da cause cardiache in pazienti con malattia cardiovascolare pregressa che assumevano ASA ed ibuprofene rispetto a coloro che erano trattati solo con ASA o ASA più altri FANS<sup>64</sup>. Infine, in un sottogruppo del Physicians' Health Study<sup>65</sup>, l'assunzione regolare (più di 60 giorni per anno) di FANS era in grado di inibire il beneficio clinico conferito dall'ASA, mentre non venivano evidenziati effetti negativi in caso di uso intermittente. In conformità a questi risultati secondo cui l'ibuprofene potrebbe limitare gli effetti cardioprotettivi dell'ASA, le linee guida statunitensi sulla diagnosi e terapia dell'IMA STE, in assenza di ulteriori dati, sconsigliano di prescrivere questa associazione in maniera continuativa.

## Aderenza alla terapia

La sospensione della terapia è stata più volte messa in relazione con la recidiva di eventi cardiovascolari<sup>66,67</sup> e in un recente studio condotto su popolazione è stata dimostrata una relazione positiva tra l'aderenza alla terapia basata sull'evidenza e la sopravvivenza dopo IMA nel lungo termine, soprattutto per quanto attiene all'assunzione di alcune classi di farmaci come statine e betabloccanti ma non per altre (calcioantagonisti)<sup>68</sup>.

Un problema particolarmente rilevante è quello della sospensione della terapia antiaggregante piastrinica, in particolare della doppia inibizione, in pazienti trattati con rivascolarizzazione percutanea ed impianto di stent, tanto più se a rilascio di farmaco. Se infatti l'interruzione della doppia antiaggregazione subito dopo impianto di stent aumenta il rischio di trombosi acuta, la sospensione dei farmaci tienopiridinici dopo impianto di DES è associata ad un incremento dell'incidenza di trombosi tardiva ed è correlata con una prognosi particolarmente grave con una mortalità che varia dal 15% al 45% nel follow-up a 30 giorni<sup>69,70</sup>. L'interruzione della doppia inibizione piastrinica subito dopo una SCA NSTEMI espone ad un elevato rischio di recidive anche nei pazienti non trattati con stenting coronarico, pertanto la terapia dovrebbe essere sospesa temporaneamente solo in casi particolari ed indifferibili, come ad esempio una procedura chirurgica, mai prima di 1 mese dall'evento acuto, ma comunque andrebbe evitata ove possibile per i primi 12 mesi.



Recentemente, un documento di raccomandazione redatto dalle principali società cardiologiche e chirurgiche americane ha posto l'attenzione sull'importanza di 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<sup>71</sup>. Attualmente le linee guida suggeriscono l'uso del clopidogrel (75 mg) e dell'ASA (325 mg) almeno per 1 mese dopo impianto di stent metallico, 3 mesi dopo impianto di DES a rilascio di sirolimus, 6 mesi dopo impianto di DES a rilascio di paclitaxel, ma idealmente fino a 12 mesi se non vi è un elevato rischio di sanguinamento. Numerose evidenze tuttavia hanno posto l'attenzione sul problema della trombosi tardiva dello stent che, a differenza di quella subacuta che interviene più frequentemente entro il primo mese dall'impianto, avviene dopo i primi 6 mesi ma è stata descritta anche dopo anni dall'impianto, particolarmente di DES, causando nella maggioranza dei casi eventi catastrofici, gravati da un elevato tasso di letalità.

In uno studio osservazionale condotto su pazienti trattati con DES, la trombosi dello stent si verificava nel 29% dei pazienti che sospendevano prematuramente la doppia antiaggregazione con un incremento elevatissimo del rischio di sviluppare sia una trombosi subacuta dello stent (hazard ratio 161; IC 95% 26-998) che una trombosi tardiva (hazard ratio 57, IC 95% 15-220)<sup>72</sup>. Spertus et al.<sup>73</sup> hanno analizzato 500 pazienti del registro PREMIER sottoposti ad impianto di DES dopo IMA: il tasso di mortalità nei successivi 11 mesi era del 7.5% in coloro che sospendevano la terapia con tienopiridine rispetto allo 0.7% di quelli che la proseguivano (hazard ratio 9.0,  $p < 0.0001$ ). In un altro studio, Pfisterer et al.<sup>74</sup> hanno randomizzato 746 pazienti (1133 lesioni) ad impianto di DES o stent metallici. Tutti i pazienti ricevevano la doppia antiaggregazione piastrinica per 6 mesi, dopo i quali veniva proseguita la sola ASA. A 30 giorni, l'incidenza di morte ed infarto non fatale era più bassa nel gruppo trattato con DES (2.0 vs 4.69%,  $p < 0.05$ ); tuttavia, dopo sospensione del clopidogrel a 6 mesi, la trombosi tardiva dello stent era maggiore nel gruppo trattato con DES (2.6 vs 1.3%) come anche l'incidenza di morte ed IMA non fatale (4.9 vs 1.3%).

Nella Tabella 2 sono riportati i fattori predittori di trombosi dei DES; nella Tabella 3 le principali cause di sospensione della terapia antiaggregante piastrinica.

Sulla scorta di queste evidenze ed altre segnalazioni, il documento di consenso precedentemente citato<sup>71</sup> riassume nei seguenti otto punti le principali raccomandazioni da seguire per la corretta somministrazione dell'antiaggregazione dopo impianto di stent:

- 1) si dovrebbe considerare seriamente di evitare l'impianto di un DES nei pazienti che si presume non siano aderenti alla terapia con tienopiridine per 12 mesi;
- 2) nei pazienti che stanno per ricevere un intervento di rivascularizzazione percutanea ma probabilmente saranno sottoposti a procedure invasive o interventi chirurgici nei successivi 12 mesi, si dovrebbe considerare l'angiopla-

**Tabella 2.** Predittori di trombosi dopo impianto di stent medicato.

Predittori clinici	Predittori angiografici
Età avanzata	Stent lunghi
Sindrome coronarica acuta	Lesioni multiple
Diabete mellito	Sovrapposizione di stent
Ridotta frazione di eiezione	Lesioni ostiali o biforcazioni
Precedente brachiterapia	Piccoli vasi
Insufficienza renale	Risultato subottimale post-impianto

Da Grines et al.<sup>71</sup>, modificata.

**Tabella 3.** Principali cause di sospensione della doppia antiaggregazione.

Costo eccessivo
Età avanzata
Livello di istruzione basso
Non sposati
Mancanza di sufficienti istruzioni alla dimissione
Mancato accesso a strutture/programmi di riabilitazione
Rischio emorragico aumentato
Procedure di chirurgia minore (pulizia dei denti, estrazioni dentarie)

Da Spertus et al.<sup>73</sup>, modificata.

stica convenzionale e/o l'impianto di uno stent metallico piuttosto che impiantare un DES di routine;

3) gli operatori sanitari dovranno produrre uno sforzo maggiore per assicurare che i pazienti siano accuratamente e correttamente informati prima della dimissione;

4) i pazienti dovrebbero essere istruiti specificatamente prima della dimissione dall'ospedale di contattare il proprio cardiologo curante prima di sospendere la terapia antiaggregante piastrinica;

5) gli operatori sanitari che eseguono procedure invasive o chirurgiche e sono preoccupati per il rischio di emorragia periprocedurale e postprocedurale devono essere coscienti dei rischi potenzialmente catastrofici correlati alla prematura sospensione dei farmaci tienopiridinici;

6) le procedure elettive per le quali sussiste un significativo rischio di sanguinamento perioperatorio o postoperatorio dovrebbero essere differite di almeno 12 mesi dopo l'impianto di un DES se non vi è un elevato rischio emorragico e almeno di 1 mese dopo impianto di uno stent metallico;

7) per i pazienti trattati con DES che devono essere sottoposti successivamente a procedure che necessitano la sospensione delle tienopiridine, l'ASA dovrebbe essere continuata e la terapia con tienopiridine ripresa non appena possibile dopo la procedura per i problemi correlati alla trombosi tardiva dello stent;

8) l'industria sanitaria e farmaceutica, le assicurazioni e le istituzioni dovrebbero adoperarsi affinché il costo dei farmaci non divenga causa di sospensione della terapia con tienopiridinici.

In conclusione, il documento pone l'accento sull'importanza che la duplice antiaggregazione piastrini-

ca sia seguita per 12 mesi dopo impianto di un DES e sulla necessità di programmi educazionali sui pazienti come anche sugli operatori sanitari che informino sul rischio che comporta la sospensione della terapia stessa. Viene anche raccomandato di posporre la chirurgia per 1 anno e, se la chirurgia non può essere differita, considerare di proseguire l'ASA nel periodo perioperatorio negli individui ad alto rischio trattati con DES.

In caso di sospensione temporanea ed indifferibile sono state proposte terapie sostitutive, ad esempio con eparina a basso peso molecolare, la cui efficacia però non è stata mai dimostrata. In alcuni centri è in via sperimentale la terapia sostitutiva con tirofiban per via endovenosa.

## Bibliografia

1. Capewell S, Kendrick S, Boyd J, Cohen G, Juszczak E, Clarke J. Measuring outcomes: one month survival after acute myocardial infarction in Scotland. *Heart* 1996; 76: 70-5.
2. Capewell S, Livingston BM, MacIntyre K, et al. Trends in case-fatality in 117 718 patients admitted with acute myocardial infarction in Scotland. *Eur Heart J* 2000; 21: 1833-40.
3. Mehta RH, Montoye CK, Faul J, et al, for the American College of Cardiology Guidelines Applied in Practice Steering Committee. Enhancing quality of care for acute myocardial infarction: shifting the focus of improvement from key indicators to process of care and tool use. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2166-73.
4. Qureshi AI, Suri MF, Guterman LR, Hopkins LN. Ineffective secondary prevention in survivors of cardiovascular events in the US population: report from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1621-8.
5. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
6. EUROASPIRE II Study Group. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries. Principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001; 22: 554-72.
7. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, et al. A prospective survey on the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and in the Mediterranean basin: the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
8. Kindermann M, Adam O, Werner N, Böhm M. Clinical Trial Updates and Hotline Sessions presented at the European Society of Cardiology Congress 2007 (FINESSE, CARESS, OASIS 5, PRAGUE-8, OPTIMIST, GRACE, STEEPLE, SCAAR, STRATEGY, DANAMI-2, EXTRACT-TIMI-25, ISAR-REACT 2, ACUTY, ALOFT, 3CPO, PROSPECT, EVEREST, COACH, BENEFIT, MERLIN-TIMI 36, SEARCH-MI, ADVANCE, WENBIT, EUROASPIRE I-III, ARISE, getABI, RIO). *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 767-86.
9. Fonarow GC, Gawlinski A, Moughrabi S, Tillisch JH. Improved treatment of coronary heart disease by implementation of a Cardiac Hospitalization Atherosclerosis Management Program (CHAMP). *Am J Cardiol* 2001; 87: 819-22.
10. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: E1-E211.
11. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
12. 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.
13. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al, for 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.
14. Ryden L, Standl E, Bartnik M, et al, for the Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: full text. *Eur Heart J Suppl* 2007; 9: C1-C74.
15. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al, for the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462-536.
16. Grundy SM, Cleeman II, Merz CN, et al, for the National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
17. 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.
18. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
19. Hurlen M, Smith P, Arnesen H. Effects of warfarin, aspirin and the two combined, on mortality and thromboembolic morbidity after myocardial infarction. The WARIS-II (Warfarin-Aspirin Reinfarction Study) design. *Scand Cardiovasc J* 2000; 34: 168-71.
20. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE, for the Antithrombotics in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis-2 (ASPECT-2) Research Group. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 109-13.
21. Brouwer MA, van den Bergh PJ, Aengevaeren WR, et al.

- Aspirin plus coumarin versus aspirin alone in the prevention of reocclusion after fibrinolysis for acute myocardial infarction: results of the Antithrombotics in the Prevention of Reocclusion In Coronary Thrombolysis (APRICOT)-2 Trial. *Circulation* 2002; 106: 659-65.
22. Braunwald E. Heart disease. A textbook of cardiovascular disease. 7th edition. Philadelphia, PA: WB Saunders, 2007.
  23. Ellis K, Tcheng JE, Sapp S, Topol EJ, Lincoff AM. Mortality benefit of beta blockade in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary intervention: pooled results from the EPIC, EPILOG, EPISTENT, CAPTURE and RAPPORT trials. *J Interv Cardiol* 2003; 16: 299-305.
  24. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, et al, for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-32.
  25. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
  26. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
  27. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
  28. Kober L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
  29. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the Survival and Ventricular Enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
  30. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
  31. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  32. Latini R, Maggioni AP, Flather M, Sleight P, Tognoni G. ACE inhibitor use in patients with myocardial infarction. Summary of evidence from clinical trials. *Circulation* 1995; 92: 3132-7.
  33. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
  34. Dickstein K, Kjekshtus J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
  35. McMurray J, Solomon S, Pieper K, et al. The effect of valsartan, captopril, or both on atherosclerotic events after acute myocardial infarction: an analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 726-33.
  36. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-6.
  37. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
  38. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-71.
  39. Pitt B, White H, Nicolau J, et al, for the EPHEsus Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425-31.
  40. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
  41. 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.
  42. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al, for the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study. A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
  43. Stenestrand U, Wallentin L, for the Swedish Register of Cardiac Intensive Care (RIKS-HIA). Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
  44. 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.
  45. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al, for the A to Z Investigators. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
  46. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
  47. Avezum A, Makdissi M, Spencer F, et al, for the GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149: 67-73.
  48. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, et al. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the EuroHeart acute coronary syndrome survey. *Eur Heart J* 2006; 27: 789-95.



49. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, et al, for the GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1457-63.
50. Löwel H, Koenig W, Engel S, Hörmann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia* 2000; 43: 218-26.
51. Svensson AM, Abrahamsson P, McGuire DK, Dellborg M. Influence of diabetes on long-term outcome among unselected patients with acute coronary events. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 229-34.
52. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-9.
53. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO-IIb Investigators. *Eur Heart J* 2000; 21: 1750-8.
54. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al, for the DIGAMI-2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI-2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
55. López-Sendon 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.
56. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
57. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
58. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin-resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
59. Gum PA, Kottke-Marchant K, Welsh PA, White J, Topol EJ. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 961-5.
60. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, et al. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
61. Geisler T, Langer H, Wydymus M, et al. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420-5.
62. Lev EI, Patel RT, Maresh KJ, et al. Aspirin and clopidogrel drug response in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the role of dual drug resistance. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 27-33.
63. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
64. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-4.
65. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, et al. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by non-steroidal antiinflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191-5.
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. Ong AT, Hoye A, Aoki J, et al. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 947-53.
70. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, et al. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930-2.
71. 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.
72. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, et al. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
73. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-9.
74. Pfisterer M, Brunner-LaRocca HP, Buser PT, et al, for the BASKET-LATE Investigators. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2584-91.