

Sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST: come integrare le differenti opzioni antitrombotiche

Antonio Mafri

Struttura Semplice Unità di Cure Intensive Cardiologiche, Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperi", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano

Key words:
Acute coronary syndromes;
Antithrombotic therapy;
Guidelines.

It is well known that the role of platelets and the coagulation cascade in the pathogenesis of acute coronary syndromes (ACS) without ST-segment elevation and the antithrombotic therapy has become the pivotal treatment in these cases.

The inhibitors of platelet activity (acetylsalicylic acid, thienopyridines, glycoprotein IIb/IIIa receptor blockers) and of thrombin activation (unfractionated or low-molecular-weight heparin) have gained a growing role in the treatment of patients with ACS without ST-segment elevation.

According to the European Society of Cardiology guidelines, all patients with ACS without ST-segment elevation should be treated with acetylsalicylic acid, clopidogrel and heparin, independently of their risk profile; platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors should be administered intravenously to high-risk patients undergoing an invasive procedure (coronary angiography and percutaneous coronary intervention or coronary surgery).

This review on antithrombotic treatment will focus on their correct administration suggested by the European guidelines, and will address some peculiar features related to the individual response to each drug and to the concomitant administration in selected cases.

Acetylsalicylic resistance, clopidogrel administration before coronary angiography in high-risk patients, dose adjustment in patients with renal failure or low body weight, the use of low-molecular-weight heparin in the setting of coronary percutaneous intervention, the upstream use of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors and the patient's wish are also discussed.

(Ital Heart J 2005; 6 (Suppl 3): 24S-27S)

© 2005 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Antonio Mafri

Via Malachia Marchesi
dè Taddei, 8
20146 Milano
E-mail:
antomafri@libero.it

Come è ben noto, il principale meccanismo patogenetico delle sindromi coronariche acute (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) è costituito dalla rottura (in alcuni casi erosione) della placca aterosclerotica che, per l'esposizione del core lipidico altamente trombogenico, induce l'attivazione brusca della cascata coagulativa con formazione di trombo endoluminale, in genere molto ricco di piastrine, contrastata dall'attività litica spontanea. La trombosi a livello di placca può frammentarsi ed embolizzare in periferia, causando in questi casi piccole aree necrotiche anche in assenza di occlusioni coronariche complete¹⁻³. L'attivazione delle piastrine induce inoltre una vasocostrizione locale⁴ che favorisce la formazione del trombo e riduce la perfusione miocardica periferica.

In questo meccanismo le piastrine giocano quindi un ruolo determinante, e contrastare la loro tendenza ad aggregare e ad avviare la cascata emocoagulativa (oltre che contrastare l'attivazione dei fattori del-

la coagulazione legata al danno vascolare) rappresenta l'obiettivo primario del trattamento delle SCA-NSTE; la terapia antitrombotica è diventata perciò il cardine della terapia di queste manifestazioni cliniche della malattia coronarica, relegando la tradizionale terapia antischemica ad un ruolo secondario.

È per tale motivo che nelle ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia⁵ viene messa in particolare evidenza, accanto all'uso di nitrati e betabloccanti, la somministrazione precoce dei farmaci antitrombotici (Fig. 1).

La terapia antitrombotica si basa su due categorie di farmaci: quelli che agiscono inibendo l'attività piastrinica (acido acetilsalicilico-ASA, tienopiridine, inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa) e gli anti-trombinici (eparina nelle sue forme non frazionata e a basso peso molecolare).

In questa revisione, andremo ad analizzare il corretto uso, alla luce delle linee guida europee, di questi farmaci e alcune delle problematiche connesse alla loro sommini-

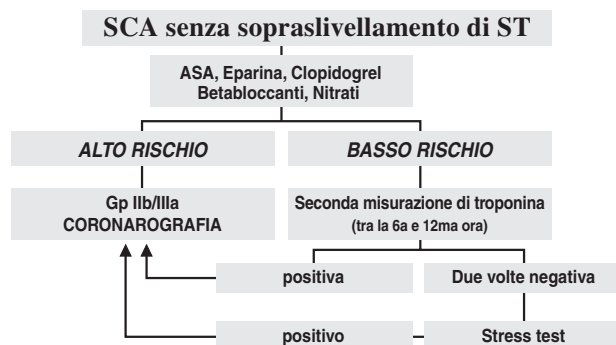


Figura 1. Strategia raccomandata nelle sindromi coronariche acute (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST. ASA = acido acetilsalicylico; GP = glicoproteina. Da Bertrand et al.⁵, modificata.

strazione sequenziale o contemporanea, oltre che a precisare alcuni punti ancora controversi della pratica quotidiana.

Terapia antitrombotica di base

Nei pazienti con SCA-NSTE certa, ovvero pazienti nei quali la storia clinica, i sintomi, le modificazioni elettrocardiografiche, o anche ecocardiografiche, rendono la diagnosi sicura, devono essere somministrati immediatamente due antiaggreganti (ASA e clopidogrel) e l'eparina, indipendentemente dalla classe di rischio.

Antiaggreganti. Per quanto riguarda l'ASA, non vi sono problemi particolari, salvo l'intolleranza gastrica (compresa la presenza di malattia peptica) o la dimostrata allergia. Somministrata alla dose di 75-150 mg/die, deve essere continuata indefinitamente.

L'azione dell'ASA (che si esplica mediante l'inibizione del trombossano A_2) si è vista essere efficace ed utile nel trattamento a lungo termine, anche se va considerata la possibilità di fenomeni di "resistenza" ai suoi effetti farmacologici. La resistenza all'ASA potrebbe identificare una nuova categoria di pazienti a rischio aumentato (ed in effetti nel TIMI risk score la terapia con ASA al momento della diagnosi di SCA costituisce un elemento prognostico negativo), anche se ancora non ben chiarito cosa debba intendersi per resistenza, ovvero con quale metodica di laboratorio testare questa ipotesi^{6,7}, e come comportarsi successivamente dal punto di vista terapeutico.

Il clopidogrel, derivato tienopiridinico, è un farmaco antiaggregante che agisce mediante l'inibizione dell'aggregazione adenosinofosfato-mediata, quindi con un meccanismo differente e sinergico rispetto all'ASA.

Anche per questo farmaco è prevista la somministrazione immediata, indipendentemente dal profilo di rischio. Rispetto ad altre tienopiridine, può essere somministrato con una dose di carico che ne accelera l'insorgenza degli effetti farmacologici e mostra una minor incidenza di reazioni allergiche.

L'efficacia e l'utilità del clopidogrel sono state dimostrate dai risultati dello studio CURE⁸, nel quale l'uso associato con ASA (75-325 mg) è stato in grado di ridurre significativamente gli eventi a breve e medio termine, in particolare quelli legati alle recidive ischemiche.

Un punto controverso è quello concernente il momento ottimale della somministrazione nei pazienti ad alto rischio avviati alla strategia invasiva e trattati con inibitori della glicoproteina piastrinica IIb/IIIa: nei casi in cui, in base all'anamnesi, al comportamento clinico, ai dati strumentali non invasivi, si possa sospettare una grave coronaropatia multivasale (con un possibile sbocco terapeutico di tipo cardiocirurgico) conviene ritardare la somministrazione del clopidogrel a dopo l'esecuzione della coronarografia.

Nel paziente sottoposto a procedura di rivascolarizzazione percutanea si procederà alla consueta somministrazione con dose di carico; al contrario, il paziente avviato alla chirurgia non assumerà il farmaco per ridurre il rischio di sanguinamenti perioperatori. Questo atteggiamento prudentiale nasce dalla revisione dei dati dello studio CURE⁸ relativi ai pazienti sottoposti a chirurgia coronarica nei quali la sospensione del farmaco < 5 giorni determinava una maggior incidenza di sanguinamenti perioperatori. Questo dato è stato successivamente prima smentito⁹ e poi riconfermato¹⁰ in due recenti diverse esperienze chirurgiche.

Una puntualizzazione importante è quella che concerne l'uso del clopidogrel nei pazienti ad alto rischio: in questi casi la sua somministrazione deve avvenire in associazione e non in alternativa a quella degli inibitori piastrinici della glicoproteina IIb/IIIa: dal momento che l'effetto farmacologico pieno necessita di un tempo maggiore rispetto a quello degli anti-IIb/IIIa, si può correre il rischio di eseguire una procedura percutanea senza un'adeguata protezione, oppure di rinviare eccessivamente l'esecuzione della coronarografia per raggiungere l'effetto desiderato.

Antitrombinici. Anche l'eparina (nella sua forma non frazionata, somministrabile per via endovenosa, o a basso peso molecolare, somministrabile per via sottocutanea) è un farmaco di prima somministrazione nei pazienti con SCA-NSTE.

La forma a basso peso molecolare possiede una spiccata attività di inibizione del fattore Xa, quindi inibisce la trombina attivata e ne impedisce l'ulteriore attivazione.

Negli studi di confronto¹¹, l'eparina a basso peso molecolare, con gli schemi terapeutici adottati, si è dimostrata superiore alla forma non frazionata nel ridurre l'incidenza di eventi ischemici; inoltre non necessita di uno stretto monitoraggio, semplificando la gestione del paziente.

Va ricordato che bisogna adeguare, riducendolo, il dosaggio nei pazienti con insufficienza renale cronica e ridotta clearance della creatinina, e possibili sovradosaggi possono osservarsi nei pazienti a basso peso cor-

poreo (< 45 kg per le donne, < 57 kg per gli uomini). Non si accenna, nelle linee guida, alla necessità di eseguire il bolo endovenoso di carico all'inizio del trattamento, come suggerito dallo studio TIMI 11B¹², per ridurre l'incidenza di eventi ischemici nella prima giornata di trattamento. Sulla scheda tecnica del farmaco l'uso del bolo endovenoso non è segnalato nella sezione dedicata al trattamento delle SCA-NSTE: non esiste perciò un'indicazione cogente al suo uso.

Aspetti controversi sull'utilizzo dell'eparina riguardano la sua somministrazione in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa e avviati a coronarografia e procedura interventistica percutanea, per il timore di complicazioni di tipo emorragico legate alla procedura stessa. Ciò porta a comportamenti difformi, quali il passaggio alla forma non frazionata o la sospensione della somministrazione nelle 8 ore precedenti la procedura, con possibili conseguenze quali una insufficiente copertura terapeutica o l'insorgere di fenomeni di "rebound".

Tre studi (INTERACT, A to Z e SYNERGY)¹³⁻¹⁵ hanno fornito in proposito importanti chiarimenti:

- non emerge una netta superiorità dell'eparina a basso peso molecolare rispetto a quella non frazionata, per quanto riguarda gli endpoint clinici;
- vi è un lieve incremento di complicanze emorragiche a carico della forma a basso peso molecolare, ma è comunque possibile procedere ad intervento coronarico percutaneo senza necessità di sospendere anticipatamente (erano consigliate almeno 8 ore) il farmaco e riprendendo la somministrazione a distanza di tempo adeguata (almeno 6 ore) dopo la rimozione dell'introduttore arterioso.

Come già accennato, i farmaci sin qui discussi vanno somministrati a tutti i pazienti nei quali viene posta diagnosi di SCA-NSTE, indipendentemente dal loro profilo di rischio, valutato sia con i criteri della Società Europea di Cardiologia, che utilizzando punteggi di gravità.

Terapia antitrombotica nei pazienti ad alto rischio

Nei casi in cui si rilevi la presenza di caratteristiche cliniche e/o strumentali e/o di laboratorio che collochino un paziente in una classe di rischio aumentato, bisogna prendere in considerazione una strategia terapeutica definita precocemente invasiva, secondo la quale il paziente deve essere avviato a studio coronarografico ed a rivascolarizzazione miocardica (mediante angioplastica percutanea coronarica o bypass aortocoronarico)⁵.

In questi pazienti le linee guida⁵ ritengono fortemente indicato l'uso degli inibitori del recettore piastrinico IIb/IIIa, per la loro dimostrata capacità di ridurre gli eventi avversi.

Inibitori del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa. Tutti e tre i tipi di molecole oggi disponibili (abciximab, eptifibatide, tirofiban) sono accettati per la

somministrazione in fase acuta, e possibili distinguo possono essere fatti in relazione all'urgenza con la quale si esegue la procedura di rivascolarizzazione percutanea o in relazione alla probabilità di avviare il paziente alla cardiocirurgia (per la differente natura e conseguente farmacocinetica delle tre molecole).

Va ricordato che, in caso di insufficienza renale con clearance della creatinina calcolata < 30 ml/min, l'eptifibatide è controindicata e per il tirofiban è necessaria una riduzione del dosaggio.

Questi farmaci vanno iniziati immediatamente, appena il paziente viene classificato nella categoria di rischio elevato e assegnato ad una strategia invasiva e la loro somministrazione protratta per 12-24 ore dopo la procedura; non vanno usati come terapia di "raffreddamento" dello stato di instabilità clinica, e devono essere sempre associati alla somministrazione degli altri antiplastrinici e dell'eparina a dose piena (in vena o sottocute)¹⁶.

I pazienti diabetici sembrano costituire la categoria nella quale la loro somministrazione è particolarmente indicata e utile¹⁷.

Conclusioni

La terapia delle SCA-NSTE si avvale oggi di più farmaci, tutti focalizzati sul principale meccanismo patogenetico e mirati a ridurre la tendenza alla trombosi endocoronarica; sono farmaci dagli effetti additivi e che si potenziano reciprocamente, che meritano perciò un uso appropriato per minimizzare il rischio di indurre eventi emorragici clinicamente rilevanti. Una corretta selezione dei pazienti, identificando quelli a maggior rischio sulla base di dati anamnestici o clinici, consente l'utilizzo contemporaneo o sequenziale di questi potenti farmaci nella maggior parte dei casi. Il corretto utilizzo nell'ambito di una corretta stratificazione prognostica e della conseguente strategia terapeutica contribuisce a massimizzare gli effetti positivi, riducendo quelli indesiderati.

Si deve, comunque, sempre, a nostro avviso, tenere in considerazione, nella scelta della terapia, anche la volontà del paziente: sta a noi proporre la strategia terapeutica più corretta, sta a noi essere convincenti senza per questo mai prevaricare i desideri del paziente, specialmente nei confronti delle scelte più aggressive.

Riassunto

L'attivazione delle piastrine e della cascata emocoagulativa costituiscono l'elemento patogenetico principale delle sindromi coronariche acute (SCA) senza sopralivellamento del tratto ST e la terapia antitrombotica ha assunto un ruolo fondamentale nel trattamento di queste manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica.

Gli inibitori dell'attività piastrinica (acido acetilsalicilico, tienopiridine, in particolare clopidogrel, e inibito-

ri del recettore glicoproteico IIb/IIIa) e gli inibitori dell'attivazione della trombina (eparina sia nella forma non frazionata che in quella a basso peso molecolare) hanno assunto un ruolo preminente nel trattamento dei pazienti con SCA, relegando i farmaci antischemici (nitrati e betabloccanti in particolare) ad un ruolo di comprimari.

Secondo le ultime linee guida, pubblicate dalla Società Europea di Cardiologia, tutti i pazienti nei quali venga posta diagnosi di SCA devono essere trattati con una doppia inibizione piastrinica (acido acetilsalicilico e clopidogrel) e con eparina, in forma non frazionata o a basso peso molecolare, indipendentemente dal profilo di rischio. L'uso endovenoso degli inibitori del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa è invece riservato ai pazienti definiti ad alto rischio (per caratteristiche cliniche o strumentali) per i quali è raccomandata una strategia precocemente invasiva (ovvero esecuzione precoce della coronarografia per eseguire una rivascolarizzazione coronarica mediante angioplastica o bypass aortocoronarico).

In questa revisione sul trattamento antitrombotico nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, sarà analizzato il loro corretto uso, alla luce delle linee guida europee, e saranno evidenziate alcune delle problematiche connesse alla loro somministrazione sequenziale o contemporanea, oltre che precisati alcuni punti ancora controversi della pratica quotidiana.

Saranno inoltre discussi alcuni punti meno noti o più controversi, quali la resistenza all'azione dell'acido acetilsalicilico, la somministrazione del clopidogrel prima della coronarografia nei pazienti ad alto rischio, l'aggiustamento delle dosi di alcuni farmaci in presenza di insufficienza renale o basso peso corporeo, la sicurezza d'uso dell'eparina a basso peso molecolare nei pazienti avviati a procedure invasive, e la necessità di tenere in considerazione la volontà del paziente nella scelta della strategia terapeutica.

Parole chiave: Linee guida; Sindromi coronariche acute; Terapia antitrombotica.

Bibliografia

1. Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-81.
2. Davies MJ. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl L): 3-7.
3. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997; 336: 1312-4.
4. Willerson JT, Golino P, Eidt J, Campbell WB, Buja LM. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.
5. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
6. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical read-outs. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710-3.
7. Gum PA, Kottke-Marchant K, Poggio ED, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 230-5.
8. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
9. Karabulut H, Toraman F, Evrenkaya S, Goksel O, Tarcan S, Alhan C. Clopidogrel does not increase bleeding and allogenic blood transfusion in coronary artery surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 419-23.
10. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2005; 78: 1536-41.
11. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-42.
12. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
13. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A, for the Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment (INTERACT) Trial Investigators. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatide. *Circulation* 2003; 107: 238-44.
14. Blazing MA, de Lemos J, White HD, et al, for the A to Z Investigators. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
15. 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.
16. 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.
17. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.