

## LA TERAPIA ANTITROMBOTICA PRIMA DURANTE E DOPO L'ANGIOPLASTICA NEI PAZIENTI ANZIANI CON SINDROME CORONARICA ACUTA.

*E. Puggioni, S. Robotti, A. Delisi, M. Brignole  
Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna*

### Presupposti

La popolazione anziana rappresenta la categoria di soggetti più a rischio di eventi coronarici acuti. Ciò è testimoniato dal fatto che negli Stati Uniti d'America circa il 60% delle morti dovute ad infarto miocardio acuto sono rappresentate da pazienti con età maggiore di 75 anni, oltre al fatto che il 35% di tutte le morti al di sopra dei 65 anni è dovuta ad evento coronarico acuto (1,2). La mortalità per infarto miocardio acuto nei pazienti con età compresa tra 75 ed 84 anni ed in quelli con età superiore a 85 anni è rispettivamente 6 volte ed 8 volte maggiore rispetto a quelle dei pazienti con età compresa tra 55 e 64 anni (3). Nonostante ciò, i registri e gli studi randomizzati deputati a valutare end-point importanti come morte, stroke e complicanze emorragiche in corso di sindrome coronaria acuta, spesso escludono o arruolano in minore misura i pazienti anziani. Su questi ultimi, pertanto, non è possibile trasferire con certezza i risultati ottenuti da soggetti prevalentemente più giovani mediante studi che costituiscono la base per la formulazione delle linee guida (figura 1 e 2).

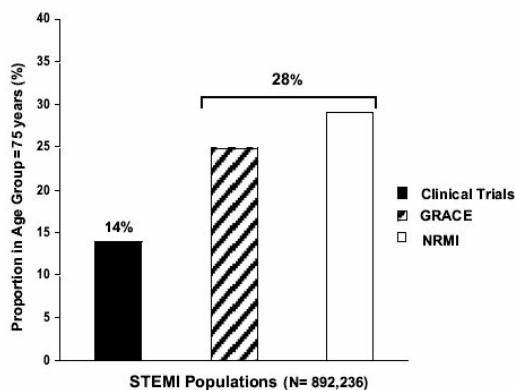


Figura 1.

Le linee guida americane ed europee (4,5) sottolineano l'importanza della terapia farmacologia antitrombotica in corso di sindrome coronaria acuta (SCA) sia in associazione alla strategia di rivascularizzazione percutanea (PCI), sia a lungo termine, per ridurre gli eventi ischemici miocardici peri e post-procedurali (re-IMA, trombosi

acuta e sub-acuta dello stent). Nella pratica clinica la somministrazione e la combinazione dell'ampio spettro di farmaci antitrombotici non viene applicata secondo le linee guida, spesso con un apparente sotto-utilizzo di alcuni farmaci antitrombotici e ciò avviene come conseguenza di un processo decisionale che è condizionato più dall'età del paziente che dal reale rapporto rischio/benefico oltre al fatto che frequentemente vi sono più figure coinvolte nella gestione del paziente (medico del pronto soccorso, medico cardiologo, cardiologo interventista, cardiocirurgo) (6).

L'associazione di più farmaci antiaggreganti ed anticoagulanti inevitabilmente aumenta il rischio emorragico che raggiunge i valori più elevati nella popolazione anziana; tale dato è confermato dalla più elevata percentuale di trasfusioni che i pazienti anziani ricevono durante il ricovero per SCA qualora trattati con tre o più farmaci antitrombotici (7). In tali soggetti, l'emorragia rimane la variabile predittiva indipendente più potente di mortalità (8,9,10).

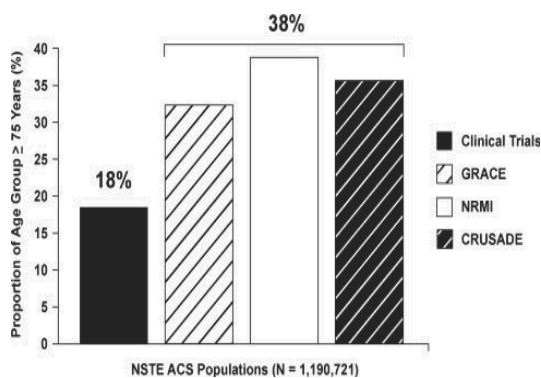


Figura 2.

I registri evidenziano; inoltre, come la popolazione anziana sia trattata con una strategia antitrombotica differente da quella suggerita dalle linee guida ed in particolare modo come in tale popolazione, nonostante vi sia un evidente sotto-utilizzo di farmaci antitrombotici, tuttavia, rimane presente un rischio più elevato di morte,

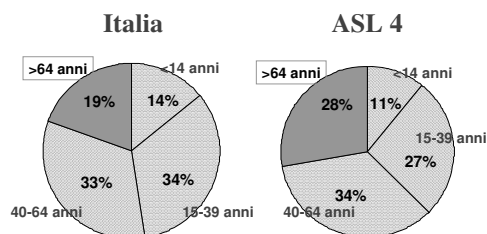
emorragie/trasfusioni rispetto alla popolazione di soggetti giovani (11,12).

Emerge da quanto detto sino ad ora, una evidente carenza in letteratura di dati sulle strategie da seguire per il trattamento antitrombotico nei pazienti anziani con sindrome coronarica sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea.

### L'esperienza del Dipartimento di Cardiologia del Tigullio

Nel 2003 nel nostro reparto di cardiologia venivano applicate in modo rigoroso le linee guida della Società Europea di Cardiologia ai pazienti con sindrome coronarica acuta da sottoporre a PCI; in tal senso, veniva utilizzata una quadruplice terapia antitrombotica (ASA, clopidogrel, eparina ev, inibitori GP IIb/IIIa) ma notavamo una incidenza di eventi emorragici ed ematomi in sede di puntura maggiore rispetto a quella attesa. Gli studi epidemiologici eseguiti dalla nostra ASL hanno messo bene in evidenza come nel nostro territorio fosse presente una percentuale di soggetti anziani (con età >65 anni) maggiore rispetto alla media nazionale (28% vs 19%) (figura 3 e 4).

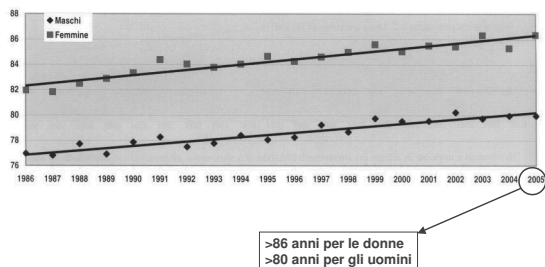
#### Composizione per fasce di popolazione



Fonte: Dipartimento Igiene ASL 4

Figura 3.

#### Età media di decesso per malattie del sistema cardiovascolare nella ASL 4



Fonte: Dipartimento Igiene ASL 4

Figura 4.

Pertanto, sulla scorta del background suddetto e sensibilizzati della elevata età media dei pazienti che nel nostro reparto vengono routinariamente sottoposti a PCI per sindrome coronarica acuta, abbiamo deciso di soprassedere alla applicazione rigorosa delle linee guida e confrontare tre diverse strategie farmacologiche antitrombotiche per verificarne la loro sicurezza in termini di eventi emorragici e la loro efficacia in termini di eventi trombotici peri-procedurali. In tal senso, abbiamo condotto uno studio in tre fasi consecutive:

**1° fase:** 100 pazienti consecutivi in cui, rispetto alla strategia antitrombotica suggerita dalle linee guida:

- in quelli sottoposti a PCI primaria per SCA-STE la terapia anticoagulante veniva continuata anche dopo la procedura di angioplastica mediante boli di eparina sodica non frazionata (UFH) ev. per ancora un massimo di 6 ore con ACT tra 200 e 250 secondi e poi con Clexane s.c. sino al termine della degenza,

- in quelli sottoposti a PCI per SCA-NSTE (Troponina I positiva) non veniva utilizzata terapia con inibitori GPIIb/IIIa e la terapia anticoagulante veniva continuata dopo la procedura con somministrazione di Clexane s.c. sino alla dimissione;

**2° fase:** 100 pazienti consecutivi in cui:

- quelli trattati con PCI per SCA-NSTE mantenevano la strategia testata nella prima fase.

- quelli SCA-NSTE (Troponina I positiva) ricevevano Clexane s.c. sin dal 1° giorno di degenza, la procedura di PCI veniva eseguita sotto trattamento anticoagulante con Clexane anziché UFH e senza aggiunta di inibitori IIb/IIIa e la terapia con Clexane s.c. veniva sospesa dopo la procedura di PCI;

**3° fase:** 100 pazienti consecutivi in cui:

- quelli trattati con PCI primaria per SCA-STE ricevevano terapia anticoagulante con UFH durante la procedura e dopo la procedura per ancora 6 ore con ACT tra 200 e 250 sec a cui seguiva quella con Clexane sc per ancora 48 ore.

- quelli trattati con PCI per SCA-NSTE mantenevano la strategia testata nella seconda fase.

Le caratteristiche dei pazienti e i risultati ottenuti sono presentati in tabella 1 ed in tabella 2; in particolare modo i tre gruppi di studio si differenziavano solo per la sede di accesso arterioso radiale che durante la terza fase è stato sotto-utilizzato rispetto alle fasi precedenti.

L'età media dei pazienti arruolati è stata alta in tutti i periodi dello studio, confermando i dati

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti.

	1 <sup>a</sup> Fase: 100 paz	2 <sup>a</sup> Fase: 100 paz	3 <sup>a</sup> Fase: 100 paz
Età (anni)	70±12	67±12	69±11
Sesso maschile	71%	67%	63%
Sede accesso radiale	37%	39%	13%
PTCA primaria	52%	49%	50%
PTCA su NSTEMI	48%	51%	50%

Tabella 2. Risultati.

	2003	1 <sup>a</sup> Fase	2 <sup>a</sup> Fase	3 <sup>a</sup> Fase	p**
Decesso intraospedaliero	3	4	4	2	NS
Emorragia grave/Stroke emorragico/Decesso	11	14	8	3	0.02
Ematoma in sede di accesso femorale	20	12	6	5	0.002
Emorragia grave *	8	9	4	6	NS
Embolizzazione peri-procedurale/Trombosi acuta dello stent	nd	0	4	1	NS

\* Calo di Hb >5 g/dl o tale da richiedere trasfusione

\*\* Chi squared test for trend

epidemiologici della nostra ASL 4. Il numero di decessi peri-procedurali non è stato modificato in modo significativo da parte delle diverse strategie antitrombotiche ed è stato sovrapponibile al nostro background del 2003, periodo in cui la terapia antitrombotica consisteva in una quadruplice associazione. Le tre fasi dello studio trovavano un comune denominatore nel mancato utilizzo a priori della terapia con inibitori IIb/IIIa nei pazienti sottoposti a PCI per SCA-NSTE. Invece, i tre periodi di studio si diversificavano prevalentemente per le diverse strategie epariniche intraprese. Nella prima fase, in cui la terapia eparinica dopo PCI veniva continuata sino alla dimissione, si sono riscontrati (sebbene già significativamente ridotti rispetto al 2003) un maggior numero (12%) di ematomi in sede di accesso femorale sia rispetto alla 2<sup>a</sup> fase (6%) in cui l'eparina (Clexane sc) veniva sospesa dopo la procedura, sia rispetto alla 3<sup>a</sup> fase (5%) in cui veniva, al massimo, continuata per ancora per 36 ore.

Nei diversi periodi si è verificata anche una diversa incidenza di emorragie gravi/trasfusioni; infatti, la maggiore percentuale di eventi (9%) si sono osservati nella 1<sup>o</sup> fase, essi si sono ridotti al 4% nella 2<sup>o</sup> fase in cui la terapia eparinica post-PCI è stata sospesa e sono aumentati lievemente a 6% nella 3<sup>o</sup> fase in cui la terapia è stata continuata fino ad un massimo di 36 ore.

La variazione della strategia con eparina ha condizionato anche gli eventi embolici e trombotici

periprocedurali in modo inversamente proporzionale all'incidenza di emorragie/trasfusioni, assistendo ad una maggiore percentuale di embolizzazioni/trombosi acute dello stent (4%) durante il 2<sup>o</sup> periodo quando l'eparina veniva sospesa subito dopo la PCI rispetto a quando veniva continuata sino alla dimissione (0%) o per ancora 36 ore dopo la procedura (1%).

I risultati del nostro studio derivano dalla sola osservazione intraospedaliera non permettendoci, pertanto, di riportare gli stessi a medio e lungo termine. Il secondo periodo di studio è stato quello in cui la terapia antitrombotica è stata minimizzata; infatti, nelle SCA-NSTE oltre al mancato utilizzo a priori degli inibitori IIb/IIIa, la terapia eparinica veniva eseguita con solo Clexane nella fase pre e peri-PCI per poi essere sospesa dopo la procedura; in tale periodo abbiamo osservato il minor numero di emorragie/trasfusioni sia rispetto agli altri due periodi dello studio sia rispetto a quelli attesi dalla letteratura (6) dove, in rapporto all'elevata età dei pazienti e alla terapia terapia antitrombotica associata, sono noti valori (10-14%) anche superiori a quelli da noi osservati nel primo periodo di studio in cui, al contrario, la terapia anticoagulante veniva massimizzata. La riduzione della terapia antitrombotica eseguita durante il secondo periodo è stata controbilanciata da un incremento di eventi trombotici a cui, tuttavia, non si è associata una maggiore mortalità. Da una analisi puramente osservazionale sembra che il mancato utilizzo a

priori nelle SCA-NSTE degli inibitori IIb/IIIa abbia portato, già di per se, alla riduzione degli eventi emorragici e che, inoltre, ottimizzando la strategia eparinica, sia possibile controllare gli eventi trombotici e limitare quelli emorragici come dimostrato dalla terza fase in cui, reintroducendo la terapia eparinica post PCI in modo meno protratto rispetto al primo periodo, è stato ottenuto un giusto compromesso tra emorragie e trombosi.

Il nostro studio presenta alcuni limiti; infatti, ha un disegno di tipo sequenziale non randomizzato dove i risultati sono espressivi della sola fase o-

spedaliera e, inoltre, non ha valutato se le modifiche della terapia antitrombotica condizionino a distanza i risultati della rivascularizzazione, nè la correlazione tra eventi emorragici/trasfusioni ed outcome del paziente. Nonostante tali limiti, dallo studio emerge che nei pazienti anziani la strategia invasiva con PCI in corso di SCA è fattibile ma che la terapia antitrombotica associata debba essere ridotta rispetto a quella proposta dalle linee guida; infatti, in tale categoria di pazienti il rischio emorragico è diverso e superiore rispetto a quelli più giovani

### Bibliografia

- 1) Acute Coronary Care in the Elderly, Part I: Non-ST-Segment-Elevation Acute Coronary Syndromes: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: In Collaboration With the Society of Geriatric Cardiology. Karen P. Alexander, L. Kristin Newby, Christopher P. Cannon, Paul W. Armstrong, W. Brian Gibler, Michael W. Rich, Frans Van de Werf, Harvey D. White, W. Douglas Weaver, Mary D. Naylor, Joel M. Gore, Harlan M. Krumholz and E. Magnus Ohman. *Circulation* 2007;115:2549-2569.
- 2) Hall MP, Popovic JR. 1998 national hospital discharge survey 316. Vital and health statistics of the Centers for Disease Control and Prevention, June 30, 2000. Available from <http://www.cdc.gov/nchs/data/ad/ad316.pdf>. Accessed August 3, 2006.
- 3) Aging and left ventricular function in elderly healthy people. Lernfelt B, Wikstrand J, Svanborg A, Landahl S. *Am J Cardiol.* 1991;68:547-549.
- 4) Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* (2007) 28, 1598-1660. Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *JACC* Vol. 50, No. 7, 2007:652-726
- 6) Strategies for Optimizing Outcomes in the NSTEMI-ACS Patient: The CATH (Cardiac Catheterization and Antithrombotic Therapy in the Hospital) Clinical Consensus Panel Report. Marc Cohen, MD; Jose Diez, MD; Edward Fry, MD; Sunil V. Rao, MD; James J. Ferguson III, MD; James Zidar, MD; Glenn Levine, MD; Jacob Shani, MD. *J Invasive Cardiol.* 2006;18(12):617-639.
- 7) Xin Yang, Karen P. Alexander, Anita Y. Chen, Matthew T. Roe, Ralph G. Brindis, Sunil V. Rao, W. Brian Gibler, E. Magnus Ohman, Eric D. Peterson, for the CRUSADE Investigators *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005;46:1490-1495
- 8) Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006;114:774-782.
- 9) Kinnaird TD, Stabile E, Mintz GS, et al. Incidence, predictors, and prognostic implications of bleeding and blood transfusion following percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930-935
- 10) 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;96:1200-1206
- 11) Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, Gore JM, Avezum A, Spencer F, Rogers EK, Allegrone J, Pieper K, Fox KA, Eagle KA. *Am Heart J* 2004;147:253-9.
- 12) The influence of risk status on guideline adherence for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Roe MT et al. *Am Heart J* 2006;151:1205-13.