

Strategie Assistenziali e Scelta della Terapia Antitrombotica nei Pazienti Ricoverati con Diagnosi di Sindrome Coronarica Acuta - Sintesi Operativa per la Pratica Clinica

Documento congiunto delle Sezioni Regionali del Lazio dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e della Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU)

Management strategies and choice of antithrombotic treatment in patients admitted with acute coronary syndrome - Executive summary for clinical practice

Consensus Document of the Regional Chapters of the Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and of the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU)

Comitato scientifico di redazione:

Massimo Uguccioni¹, Francesco Pugliese², Leonardo De Luca¹, Marco Tubaro¹, Maria Pia Ruggieri², Furio Colivicchi¹.

Sono stati consultati in qualità di esperti:

Fabrizio Ammirati¹, Gerardo Ansalone¹, Andrea Avella¹, Paolo Azzolini¹, Giuliano Bertazzoni², Paolo Brama², Giuseppe Cacciatore¹, Massimo De Luca¹, Massimo De Simone², Stefania Angela Di Fusco¹, Giuseppe Ferraiuolo¹, Fabio Ferranti¹, Antonino Granatelli¹, Paolo Loschiavo¹, Roberto Mezzanotte¹, Enrico Mirante², Francesco Monti¹, Giuseppe Pajes¹, Luciano Pandolfo¹, Fabrizio Proietti¹, Alessandra Revello², Stefano Rigattieri¹, Francesco Sabetta², Alessandro Sciahbasi¹, Roberto Scioli¹, Roberto Serdoz¹, Beniamino Susi², Giovanni Maria Vincentelli², Giuseppe Zuccalà², Luigi Zulli²

ABSTRACT: *Management strategies and choice of anti-thrombotic treatment in patients admitted with acute coronary syndrome - Executive summary for clinical practice. Consensus Document of the Regional Chapters of the Italian National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and of the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU). M. Uguccioni, F. Pugliese, L. De Luca, M. Tubaro, M.P. Ruggieri, F. Colivicchi, F. Ammirati, G. Ansalone, A. Avella, P. Azzolini, G. Bertazzoni, P. Brama, G. Cacciatore, M. De Luca, M. De Simone, S.A. Di Fusco, G. Ferraiuolo, F. Ferranti, A. Granatelli, P. Loschiavo, R. Mezzanotte, E. Mirante, F. Monti, G. Pajes, L. Pandolfo, F. Proietti, A. Revello, S. Rigattieri, F. Sabetta, A. Sciahbasi, R. Scioli, R. Serdoz, B. Susi, G.M. Vincentelli, G. Zuccalà, L. Zulli.*

This document has been developed by the Lazio regional chapters of two scientific associations, the Italian National

Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Society of Emergency Medicine (SIMEU), whose members are actively involved in the everyday management of Acute Coronary Syndromes (ACS). The document is aimed at providing a specific, practical, evidence-based guideline for the effective management of antithrombotic treatment (antiplatelet and anticoagulant) in the complex and ever changing scenario of ACS. The document employs a synthetic approach which considers two main issues: the actual operative context of treatment delivery and the general management strategy.

Keywords: Acute Coronary Syndrome, antithrombotic treatment, antiplatelet agents, anticoagulants.

Monaldi Arch Chest Dis 2013; 80: 7-16.

¹ Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO).

² Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU).

Il presente documento sarà seguito dalla presentazione del background scientifico alle indicazioni operative di sintesi nei numeri successivi della rivista.

Corresponding author: Massimo Uguccioni, Via Volsinio, 28; I-00199 Roma, Italy; E-mail address: uguccioni.massimo@aslrmc.it

Introduzione

Il presente documento nasce dallo sforzo congiunto delle sezioni regionali del Lazio di due società scientifiche, l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU), i cui associati sono quotidianamente coinvolti nella gestione clinica dei pazienti colpiti da una *Sindrome Coronarica Acuta* (SCA). Il documento si propone di fornire una linea di indirizzo univoca basata sulle evidenze scientifiche disponibili per un'efficace gestione pratica della terapia antitrombotica (anticoagulante ed antiplastrinica) nel complesso panorama clinico-assistenziale delle SCA.

Al fine di superare le difficoltà operative, semplificando le indicazioni terapeutiche, gli estensori del documento hanno ritenuto opportuno procedere ad un inquadramento del problema in modo sostanzialmente diverso rispetto a quanto tradizionalmente previsto nelle linee guida nazionali ed internazionali. In questa sede viene, infatti, proposta una sintesi degli interventi che non tiene necessariamente conto della tipologia della SCA, ma definisce invece le opzioni terapeutiche in riferimento a due elementi critici:

1. contesto assistenziale in cui il paziente con SCA viene in contatto con le strutture operative del Servizio Sanitario Nazionale,
2. modalità di effettiva presa in carico e strategia terapeutica generale di gestione clinica della SCA.

Il contesto assistenziale è strettamente legato agli aspetti organizzativi dell'assistenza al paziente con SCA ed, in particolare, all'attivazione di una "rete integrata" tra ospedali a diversa complessità, al fine di rendere disponibile, nel più breve tempo possibile, la terapia più efficace ed idonea per il maggior numero di pazienti. In attesa che si realizzi una rete integrata regionale pienamente efficiente, si ritiene opportuno identificare contesti operativi differenti in funzione della realtà assistenziale con la quale il singolo paziente entra in contatto, ben sapendo che essa è condizionata da variabili non soltanto organizzative, ma anche geografiche e temporali.

Questo inquadramento del problema dovrebbe favorire una sostanziale semplificazione degli algoritmi pratici di intervento terapeutico, facilitando l'azione dei clinici, soprattutto nelle prime critiche fasi dell'assistenza. Le opzioni terapeutiche sono pertanto declinate in relazione al percorso assistenziale ed alle strategie di intervento all'interno della rete dell'emergenza territoriale, ospedaliera ed inter-ospedaliera.

Di fatto, nel contesto della rete regionale di assistenza sono possibili diversi punti di contatto ed accesso del paziente con SCA alle cure ospedaliere. Schematicamente si possono distinguere le seguenti tipologie di struttura:

1. tipologia 1 - primo soccorso o pronto soccorso in struttura priva di Unità di terapia Intensiva Cardiologica (UTIC) e di Servizio di Emodinamica Interventistica;
2. tipologia 2 - pronto soccorso in struttura con UTIC, ma priva di Servizio di Emodinamica Interventistica;
3. tipologia 3 - pronto soccorso in struttura con UTIC e Servizio di Emodinamica Interventistica.

Si deve sottolineare che, nei fatti, le strutture ospedaliere con tipologia 3 possono disporre di un Servizio di Emodinamica attivo 6, 12 o 24 ore al giorno. Pertanto, la gestione clinica dei singoli pazienti può variare in ragione dell'effettiva disponibilità del Servizio di Emodinamica al momento dell'accesso del paziente alla struttura in esame. Infine, solo alcune delle strutture con tipologia 3 dispongono di Cardiocirurgia.

Sulla base di quanto sopra riportato e seguendo lo schema proposto nella figura 1, vengono identificati i seguenti percorsi intra-ospedalieri di assistenza e cura per le SCA:

1. percorso 1 - gestione della SCA con avvio del paziente ad un trattamento inizialmente conservativo;
2. percorso 2 - gestione della SCA con avvio immediato del paziente ad una valutazione coronarografica;
3. percorso 3 - gestione della SCA con avvio del paziente ad una valutazione coronarografica dopo un trattamento inizialmente conservativo;
4. percorso 4 - gestione della SCA in caso di procedura di angioplastica coronarica (PCI);
5. percorso 5 - gestione della SCA con avvio del paziente ad un trattamento di rivascolarizzazione chirurgica;
6. percorso 6 - gestione della SCA con avvio del paziente ad un trattamento conservativo dopo valutazione coronarografica.

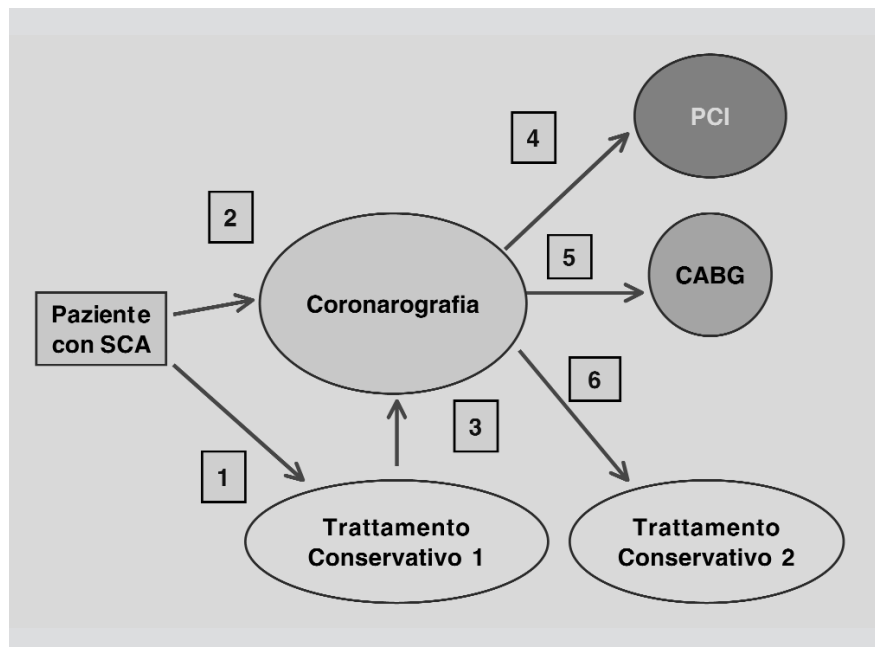


Figura 1. - Percorsi intra-ospedalieri di assistenza e cura proposti nel documento di consenso.

SCA: Sindrome Coronarica Acuta; CABG: by-pass aorto-coronarico; PCI: angioplastica coronarica percutanea

Le evidenze della letteratura alla luce delle linee-guida della Società Europea di Cardiologia

1. *Sindromi coronariche acute con soprasslivellamento persistente del tratto ST all'esordio clinico*

L'infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI), che giunga a contatto con le strutture del Servizio Sanitario Nazionale entro 12 ore dall'esordio clinico, vede nella strategia di riperfusione coronarica la pietra angolare del percorso terapeutico [1]. Sia essa ottenuta con terapia fibrinolitica o, meglio ancora, con angioplastica coronarica primaria (pPCI), questa strategia comprende anche l'utilizzo, sia nella fase iniziale che in quelle successive, di una varietà di farmaci anticoagulanti ed antitrombinici [1]. È quindi indispensabile, basandosi sui dati della letteratura, fornire indicazioni attuali sull'uso combinato ottimale di queste categorie di farmaci, volto a massimizzare la riperfusione coronarica ed a mantenerla nel tempo, riducendo il rischio di nuovi eventi trombotici acuti.

L'aspirina (ASA) è il primo farmaco da utilizzare, in associazione a un inibitore del recettore piastrinico P2Y₁₂ (doppia terapia antiaggregante piastrinica - DAPT). Tale trattamento deve iniziare il prima possibile, non appena posta la diagnosi. Attualmente, al clopidogrel vengono preferiti i nuovi inibitori (prasugrel e ticagrelor), che presentano un eguale livello di raccomandazione (1B), mentre il clopidogrel rimane indicato (1C) in tutti i casi nei quali i due farmaci precedenti siano controindicati o non disponibili. Deve essere sottolineato come l'uso del prasugrel debba essere limitato ai pazienti che non hanno assunto clopidogrel in precedenza, di età < 75 anni e con anamnesi negativa per TIA o ictus.

Gli inibitori del recettore piastrinico Gp IIb/IIIa (GPI) hanno un'indicazione (2aC) solo nei casi con evidenza angiografica di trombo intra-coronarico massivo, complicanza trombotica intra e peri-procedurale o per fenomeni di "slow-reflow" e "no-reflow". L'uso *upstream* di questi farmaci, nei pazienti ad alto rischio, che debbano essere trasferiti per pPCI, ha un'indicazione di livello ancora inferiore (2bB). Tra i GPI, la preferenza va all'abciximab (2bA), rispetto all'eptifibatide ed al tirofiban (2bB) [1].

Nell'ambito dei farmaci antitrombinici (1):

1. la bivalirudina (con un uso restrittivo dei GPI, limitato ai casi indispensabili in emodinamica - "in bailout") viene preferita (1B), rispetto all'enoaparina (con o senza i GPI) (2bB), in caso di pPCI;
2. l'eparina sodica non frazionata (UFH) (1C) deve essere utilizzata solamente nei casi nei quali non siano disponibili né la bivalirudina, né l'enoaparina;
3. il fondaparinux non è indicato (3B) in questo contesto clinico.

Nell'eventuale impossibilità di procedere a terapia di riperfusione meccanica mediante pPCI in tempo utile (in generale entro un massimo di 120 minuti dal primo contatto medico) è necessario procedere a fibrinolisi sistemica immediata (1). Tale trattamento deve essere, infatti, iniziato entro un massimo di 30 minuti dall'arrivo presso la struttura di primo soccorso o pronto soccorso. Dopo la fibri-

nolisi il paziente deve essere necessariamente trasferito il prima possibile presso un centro ospedaliero dotato di Servizio di Emodinamica per valutazione coronarografica.

In caso di impiego della terapia fibrinolitica, la doppia antiaggregazione con aspirina (1B) e clopidogrel (1A) è chiaramente indicata, mentre sono controindicati, in questo caso, sia il prasugrel, sia il ticagrelor. Come antitrombinico, il farmaco da preferire è l'enoaparina (1A), rispetto all'UFH (1C), mentre il fondaparinux trova una possibile indicazione (2aB) in combinazione con la sola streptochinasi [1].

Le dosi dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nello STEMI sono illustrate nella tabella 1. Gli aggiustamenti delle dosi dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nei pazienti con insufficienza renale cronica (clearance della creatinina stimata < 60 mL/min) sono illustrati nella tabella 2.

Nei pazienti con indicazione alla terapia anticoagulante orale (TAO), come, ad esempio, pazienti con fibrillazione atriale o portatori di protesi valvolari meccaniche, tale trattamento deve essere istituito in aggiunta alla DAPT (1C). Tuttavia, la durata di un trattamento di combinazione DAPT più TAO deve essere ridotta al minimo (1C), per contenere il rischio emorragico.

In pazienti selezionati, ad alto rischio trombotico ed a basso rischio emorragico, in terapia con aspirina e clopidogrel, una bassa dose di rivaroxaban (2.5 mg bid) può essere presa in considerazione per ridurre il rischio di recidive ischemiche (2bB) [1]. Il rivaroxaban non è, tuttavia, ancora disponibile nel nostro paese.

2. *Sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento persistente del tratto ST all'esordio clinico*

Le sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento persistente del tratto ST (NSTE-SCA) presentano, come snodo principale del loro percorso diagnostico-terapeutico, la stratificazione prognostica del rischio ischemico ed emorragico e la scelta di una tra quattro diverse strategie terapeutiche [2]:

1. immediatamente invasiva (coronarografia - coro - entro 2 ore);
2. precocemente invasiva (coro entro 24 ore);
3. invasiva (coro entro 72 ore);
4. conservativa (coro solo in caso di ripresa della sintomatologia anginosa o di dimostrazione di ischemia miocardica inducibile con i test provocativi).

Il ticagrelor è raccomandato (1B) in tutti i pazienti a rischio moderato-severo di eventi ischemici (GRACE score ≥ 104), indipendentemente dalla strategia iniziale e dall'eventuale pre-trattamento con clopidogrel. Il prasugrel viene invece raccomandato (1B) nei soli pazienti *naïve* al clopidogrel (soprattutto se diabetici), nei quali sia nota l'anatomia coronarica e che siano candidati alla PCI (a meno di un rischio elevato di emorragie pericolose o di altre controindicazioni).

Il clopidogrel rimane indicato (1A) nei soli casi di indisponibilità degli altri due inibitori del P2Y₁₂. Nel caso di uso di clopidogrel in corso di strategia invasiva, viene raccomandata (1B) una dose di carico di 600 mg (o un secondo carico di 300 mg al

Tabella 1. - Dosaggio dei farmaci antitrombotici

Farmaci antiaggreganti**In caso di angioplastica primaria (pPCI)**

aspirina	dose di carico di 150-300 mg per os o 80-150 mg ev (qualora la somministrazione orale non sia possibile), seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die
clopidogrel	dose di carico di 600 mg * per os, seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die
prasugrel	dose di carico di 60 mg per os, seguita da una dose di mantenimento di 10 mg/die (5 mg/die nei pazienti con p.c. < 60 kg); nei pazienti ≥ 75 anni, il farmaco non è in genere indicato ma, se ritenuto necessario, è possibile usare una dose di 5 mg
ticagrelor	dose di carico di 180 mg, seguita da una di mantenimento di 90 mg x 2/die
abciximab	bolo di 0.25 mg/kg e.v., con una successiva infusione di 0.125 µg/kg/min (max 10 µg/min) per 12 ore.
eptifibatide	doppio bolo di 180 µg/kg e.v. (con un intervallo di 10 min), seguito da un'infusione di 2.0 µg/kg/min per 18 ore
tirofiban	25 µg/kg e.v. in 3 min, seguito da una dose di mantenimento di 0.15 µg/kg/min per 18 ore

In caso di fibrinolisi

aspirina	dose iniziale di 150-500 mg per os o 250 mg e.v., qualora la somministrazione orale non sia possibile
clopidogrel	in pazienti con età ≤ 75 anni: dose di carico di 300 mg per os, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die; in pazienti con età >75 anni: solo dose di mantenimento di 75 mg/die

In assenza di terapia ripercusiva

aspirina	dose iniziale 150-500 mg per os
clopidogrel	75 mg/die per os
ticagrelor	dose di carico di 180 mg, seguita da una di mantenimento di 90 mg x 2/die

Farmaci anticoagulanti**In caso di angioplastica primaria (pPCI)**

Eparina non frazionata	75-200 U/kg in bolo e.v. senza GPI, 50-60 U/kg con i GPI
enoxaparina	05 mg/kg bolo e.v.
bivalirudina	0.75 mg/kg bolo e.v., seguito da un'infusione di 1.75 mg/kg/h fino a 4 ore dopo la procedura, se clinicamente necessario. Successivamente, un'infusione a dose ridotta (0.25 mg/kg/h) può essere continuata per 4-12 h, se clinicamente necessario

In caso di fibrinolisi

Eparina non frazionata	60 U/kg in bolo e.v. (max 4000 U), seguiti da un'infusione di 12 U/kg/h (max 1000 U/h) per 24-48 ore. aPTT target: 50-70 sec o 1.5-2.0 volte il valore di controllo, da monitorare a 3-6-12 e 24 ore
enoxaparina	in pz < 75 anni: 30 mg bolo e.v., seguiti 15 min dopo da 1 mg/kg/12 h s.c. fino alla dimissione o per un massimo di 8 giorni. Le prime due dosi devono essere ≤ 100 mg
fondaparinux	2.5 mg bolo e.v. seguiti da 2.5 mg/die s.c. fino a 8 giorni o alla dimissione

In assenza di terapia ripercusiva

Eparina non frazionata	stessa dose della terapia fibrinolitica
enoxaparina	stessa dose della terapia fibrinolitica
fondaparinux	stessa dose della terapia fibrinolitica

* la dose di 600 mg è off label, secondo la scheda tecnica del farmaco, ma raccomandata dalle linee guida internazionali

momento della PCI, qualora il trattamento iniziale sia stato di 300 mg). Inoltre, una dose di mantenimento di 150 mg/die per i soli primi 7 giorni dovrebbe essere considerata (2aB) nei pazienti sottoposti a PCI e senza un rischio emorragico aumen-

tato. La valutazione della funzione piastrinica e del genotipo possono essere presi in considerazione solo in casi selezionati (2bB), come anche l'eventuale successivo incremento della dose di clopidogrel (2bB) [2].

Tabella 2. - Aggiustamenti delle dosi dei farmaci antiaggreganti e anticoagulanti nei pazienti con insufficienza renale cronica e STEMI

aspirina	nessuna modifica
clopidogrel	nessuna modifica
prasugrel	nessuna modifica. Non vi sono esperienze con l'insufficienza renale <i>end-stage</i> o la dialisi
ticagrelor	nessuna modifica. Non vi sono esperienze con l'insufficienza renale <i>end-stage</i> o la dialisi
enoxaparina	nessuna modifica della dose del bolo. Dopo la trombolisi, nei pazienti con CrCl < 30 mL/min, la dose s.c. deve essere somministrata ogni 24 ore
eparina non frazionata	nessuna modifica della dose del bolo
fondaparinux	nessuna modifica. Non vi sono esperienze con l'insufficienza renale <i>end-stage</i> o la dialisi
bivalirudina	nei pazienti con GFR 30-59 mL/min, deve essere utilizzata una dose iniziale ridotta (1.4 mg/kg/h), senza modificare la dose del bolo. È controindicata nei pazienti con GFR < 30 mL/min e nei pazienti in dialisi
abciximab	nessuna modifica, attenzione al rischio emorragico
eptifibatide	nei pazienti con GRF 30-49 mL/min, una dose in bolo di 180 µg/Kg e.v. dovrebbe essere seguita da un'infusione di 1.0 µg/kg/min per la durata della terapia; controindicato nei pazienti con GFR < 30 mL/min
tirofiban	nei pazienti con GFR < 30mL/min, la dose di infusione deve essere ridotta del 50%

La scelta di associare un GPI deve essere basata sulla valutazione combinata del rischio ischemico e di quello emorragico (1C). Nei pazienti già trattati con DAPT, l'aggiunta del GPI è raccomandata (1B) nei pazienti con PCI ad alto rischio e bassa probabilità di emorragie. L'uso *upstream* di eptifibatide o tirofiban dovrebbe essere considerato (2aC) nei pazienti non trattati con un carico di inibitori del P2Y12, mentre l'impiego nei pazienti con DAPT può essere considerato (2bC) solo in caso di ischemia persistente e basso rischio emorragico. I GPI non sono raccomandati (3A) sia routinariamente *upstream* nei pazienti candidati a PCI, sia nei pazienti con DAPT e strategia conservativa [2].

La terapia anticoagulante è raccomandata (1A) in tutti i pazienti con NSTEMI-SCA, in aggiunta alla terapia antiaggregante, scelta sulla base dei rapporti tra rischio ischemico ed emorragico del paziente e tra efficacia e sicurezza del farmaco stesso (1C). Il fondaparinux (2.5 mg/die s.c.) è indicato (1A) come il farmaco con il migliore rapporto tra efficacia e sicurezza: al momento della PCI, è necessario associare un bolo singolo di UFH (85 IU/kg o 60 IU/kg in caso di uso concomitante dei GPI). Qualora il fondaparinux non sia disponibile, è indicata l'enoxaparina (1B), 1 mg/kg x 2/die s.c. L'impiego di UFH o di altre eparine a basso peso molecolare (LMWH) è indicato (1C) solo in caso di indisponibilità sia del fondaparinux sia dell'enoxaparina. La bivalirudina (con associati i GPI solo in caso di necessità durante la PCI - *bailout*) viene raccomandata (1B) in alternativa all'associazione UFH e GPI, nei soli pazienti con strategia invasiva immediata o urgente e particolarmente in quelli ad elevato rischio emorragico [2].

La sospensione della terapia anticoagulante viene consigliata subito dopo la procedura invasiva (2aC), a meno di indicazioni diverse, mentre nei pazienti con strategia conservativa si consiglia (1A) di

continuare la terapia anticoagulante fino alla dimissione dall'ospedale. Infine, il cambio di terapia tra due diverse eparine (UFH e LMWH) non è raccomandato (3B) [2].

Le raccomandazioni sull'uso dei farmaci anti-trombotici nei pazienti con insufficienza renale cronica sono illustrate nella tabella 3. Le controindicazioni e le cautele nell'utilizzo dei farmaci anti-trombotici sono invece illustrate nella tabella 4.

In caso di trombocitopenia (< 100.000/mL o con una riduzione > 50% rispetto al basale), è indicata (1C) la sospensione dei GPI e/o delle eparine (UFH o LMWH). In caso di trombocitopenia severa (< 10.000/mL) indotta dai GPI, è indicata (1C) la trasfusione di piastrine, associata o meno a supplemento di fibrinogeno (plasma fresco congelato o crioprecipitati) in caso di emorragie. Qualora si verificasse una trombocitopenia indotta dall'eparina (HIT), è indicata (1C) la sospensione delle UFH/LMWH, sostituita da inibitori diretti della trombina (DTI), nel caso di complicazioni trombotiche. Al fine di prevenire la HIT, si raccomanda (1C) di utilizzare anticoagulanti a basso o nessuno rischio di HIT (fondaparinux, bivalirudina) o, in caso di necessità di UFH/LMWH, di somministrare queste ultime per periodi brevi [2].

Sintesi Operativa - Indicazioni Generali

1. In tutti i pazienti con SCA è raccomandato l'uso della doppia terapia antiaggregante (DAPT) con ASA in combinazione con un inibitore del recettore piastrinico P2Y12. Tale trattamento deve iniziare il prima possibile, non appena posta la diagnosi.
2. Nei pazienti con diagnosi di STEMI, giunti a contatto medico entro 12 ore dall'esordio clinico, è assolutamente raccomandato il trattamento di

Tabella 3. - Raccomandazioni sull'uso dei farmaci antitrombotici nei pazienti con insufficienza renale cronica e NSTEMI-SCA

clopidogrel	nessuna informazione sui pazienti con disfunzione renale
prasugrel	nessuna modifica necessaria, inclusi i pazienti con nefropatia <i>end-stage</i>
ticagrelor	nessuna modifica necessaria, non vi sono informazioni sui pazienti in dialisi
enoxaparina	ridurre la dose a 1 mg/kg/die nei pazienti con CrCl < 30 mL/min; considerare il monitoraggio dell'attività anti-Xa
fondaparinux	controindicata nei pazienti con CrCl < 20 mL/min; farmaco di scelta per quelli con CrCl 30-60 mL/min
bivalirudina	infusione di 1.75 mg/kg/h nei pazienti con CrCl 30-59 mL/min; considerare una riduzione a 1 mg/kg/h nei pazienti con CrCl < 30 mL/min. Non è necessaria una riduzione della dose del bolo. Nei pazienti in dialisi, ridurre l'infusione a 0.25 mg/kg/h.
UFH	l'infusione titolata in base all'aPTT è indicata nei pazienti con CrCl < 30 mL/min (GFR < 30 mL/min/1.73m ²) in sostituzione della maggior parte degli anticoagulanti (nel caso del fondaparinux, quando CrCl < 20 mL/min)
abciximab	nessuna raccomandazione specifica, a parte un'attenta valutazione del rischio emorragico
eptifibatide	ridurre l'infusione a 1 _g/kg/min nei pazienti con CrCl < 50 mL/min; bolo invariato (180 mcg/kg). Controindicato nei pazienti con CrCl < 30 mL/min
tirofiban	50% della dose in bolo nei pazienti con CrCl < 30 mL/min

Tabella 4. - Indicazioni, controindicazioni e cautele nell'utilizzo dei principali farmaci antitrombotici impiegati nelle SCA

farmaco	meccanismo d'azione	indicazioni	Controindicazioni	Cautele
clopidogrel	inibitore irreversibile del recettore piastrinico P2Y12 per l'ADP	(con ASA): NSTEMI STEMI trattato con trombolisi	insufficienza epatica grave, sanguinamento patologico in atto, ictus ischemico ≤ 7 giorni, intolleranza/malassorbimento glucosio/galattosio	interrompere ≥ 5 gg prima della chirurgia elettiva, insufficienza renale, insufficienza epatica moderata, uso di PPI diversi dal pantoprazolo
prasugrel	inibitore irreversibile del recettore piastrinico P2Y12 per l'ADP	(con ASA): NSTEMI STEMI trattati entrambi con PCI	pazienti ≥ 75 anni, anamnesi TIA/ictus, disfunzione epatica grave (Child-Pugh C), sanguinamento patologico in atto, intolleranza/malassorbimento glucosio/galattosio	pazienti < 60 kg uso 5 mg/die come dose di mantenimento, insufficienza epatica lieve-moderata, insufficienza renale, interrompere ≥ 7 gg prima della chirurgia elettiva, concomitante uso di warfarin/FANS
ticagrelor	inibitore reversibile del recettore piastrinico P2Y12 per l'ADP	(con ASA): NSTEMI STEMI in trattamento Medico e/o PCI e/o CABG	insufficienza epatica moderata-severa, ictus emorragico in qualsiasi epoca, sanguinamento patologico in atto, uso di forti inibitori (ketoconazolo, claritromicina, nefazodone, ritonavir, atazanavir) o di forti induttori (rifampicina, desametasone, fenitoina, carbamazepina, fenobarbital) del CYP3A4, nefropatia da acido urico	predisposizione al sanguinamento, FANS, TAO, fibrinolitici ≤ 24 h, digossina inibitori P-gp (verapamil, chinidina, ciclosporina), interrompere ≥ 5 giorni prima del CABG, rischio di eventi bradicardici (MNSA, BAV II-III, sincope), asma, iperuricemia
abciximab	inibitore del recettore piastrinico Gp IIb/IIIa	(con UFH e ASA) PCI PCI in corso di angina instabile	emorragie in atto, accidenti cerebrovascolari ≤ 2 anni, trauma o intervento maggiore cranico/spinale ≤ 2 mesi, patologia intracranica, diatesi emorragica, piastrinopenia, vasculite, retinopatia ipertensiva, grave insufficienza epatica dialisi	

(segue)

Tabella 4. - (segue)

farmaco	meccanismo d'azione	indicazioni	Controindicazioni	Cautele
tirofiban	inibitore del recettore piastrinico Gp IIb/IIIa	NSTEMI	ictus \leq 30 gg o emorragia intracerebrale in qualsiasi epoca, patologia intracranica emorragia clinicamente rilevante \leq 30 giorni, ipertensione maligna, trauma/chirurgia maggiore \leq 6 settimane piastrine $<$ 100.000/mm ³ alterazioni della coagulazione o della funzione piastrinica insufficienza epatica grave	
eptifibatide	inibitore del recettore piastrinico Gp IIb/IIIa	(con UFH e ASA) NSTEMI	insufficienza epatica clinicamente significativa, insufficienza renale severa (eCrCl $<$ 30 ml/min), emorragia attiva \leq 30 gg, ictus \leq 30 gg o emorragia intracerebrale in qualsiasi epoca, patologie intracraniche, traumi gravi/chirurgia maggiore \leq 6 mesi, diatesi emorragica, piastrine $<$ 100.000/mm ³ , alterazioni coagulazione, PAS $>$ 200/PAD $>$ 110 mmHg nonostante la terapia antipertensiva	Donne, anziani, basso peso corporeo, uso "upstream"
UFH	inibitore indiretto della trombina	profilassi/terapia della malattia trombo-embolica venosa e arteriosa	fenomeni emorragici in atto, tendenza alle manifestazioni emorragiche	uso concomitante di ASA
enoxaparina	inibitore indiretto del f.Xa e della trombina	NSTEMI STEMI	disturbi dell'emostasi lesioni organiche a rischio emorragico emorragia intracerebrale in qualsiasi epoca endocardite infettiva acuta (tranne che con protesi meccaniche)	ticlopidina, salicilati, FANS, antiaggreganti, recente ictus ischemico, ulcera peptica, ipertensione non controllata, retinopatia, recente chirurgia neurologica / oftalmologica insufficienza renale lieve-moderata riduzione della dose nell'insufficienza renale severa, basso peso corporeo
fondaparinux	inibitore indiretto del f.Xa	NSTEMI tranne se PCI \leq 120 min STEMI trattato con fibrinolisi o senza terapia ripercussiva	eCrCl $<$ 20 ml/min emorragie in atto endocardite batterica acuta	insufficienza epatica grave
bivalirudina	inibitore diretto della trombina	(con ASA e clopidogrel) STEMI trattato con PCI primaria NSTEMI con PCI urgente	eGFR $<$ 30 ml/min/1.73 m ² sanguinamento attivo disordini dell'emostasi ipertensione grave non controllata endocardite batterica subacuta	eGFR 30-50 ml/min/1.73 m ² , anziani

ADP = adenosin-difosfato, ASA = acido acetilsalicilico, NSTEMI = sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento persistente del tratto ST, STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento persistente del tratto ST, PPI = inibitori della pompa protonica, PCI = angioplastica coronarica, TIA = attacco ischemico transitorio, FANS = farmaci antiflogistici non steroidei, TAO = terapia anticoagulante orale, CABG = bypass aorto-coronarico, MNSA = malattia del nodo seno-atriale, BAV = blocco atrio-ventricolare, BPCO = broncopneumopatia cronica ostruttiva, UFH = eparina non frazionata, PAS = pressione arteriosa sistolica, PAD = pressione arteriosa diastolica, eCrCl = clearance della creatinina stimata, eGFR = velocità di filtrazione glomerulare stimata.

riperfusion, da eseguire il prima possibile, non appena posta la diagnosi. Tale obiettivo dovrebbe essere preferenzialmente ottenuto mediante procedura di pPCI. Nell'impossibilità di procedere a terapia di riperfusion meccanica con pPCI in tempo utile (possibilmente entro 90 minuti ed al massimo entro 120 minuti dal primo contatto medico) è necessario procedere a fibrinolisi sistemica. Il trattamento fibrinolitico deve essere effettuato entro 30 minuti dall'arrivo presso la struttura. Dopo la fibrinolisi il paziente deve essere trasferito il prima possibile presso un centro ospedaliero dotato di Servizio di Emodinamica per valutazione coronarografica.

3. Nei pazienti con diagnosi di NSTEMI-SCA è necessaria la stratificazione prognostica precoce del rischio ischemico ed emorragico per la scelta ottimale della strategia terapeutica.

Sintesi Operativa - Percorso 1: trattamento inizialmente conservativo

Terapia antiaggregante

[A] STEMI

1. somministrare ASA il prima possibile (dose iniziale di 150-325 mg, seguiti da 75-100 mg/die);
2. associare immediatamente all'ASA ticagrelor (dose iniziale di 180 mg, seguiti da 90 mg bid);
3. in caso di alto rischio emorragico o indisponibilità del ticagrelor, utilizzare clopidogrel (dose iniziale di 300 mg, seguiti da 75 mg/die);
4. in caso di riperfusion mediante fibrinolisi, associare all'ASA il clopidogrel (dose iniziale di 300 mg, seguiti da 75 mg/die).

[B] NSTEMI-SCA

1. somministrare ASA il prima possibile (dose iniziale di 150-325 mg, seguiti da 75-100 mg/die);
2. associare immediatamente all'ASA ticagrelor (dose iniziale di 180 mg, seguiti da 90 mg bid);
3. in caso di alto rischio emorragico o indisponibilità del ticagrelor, utilizzare clopidogrel (dose iniziale di 300 mg, seguiti da 75 mg/die).

Terapia anticoagulante

[A] STEMI

1. somministrare enoxaparina (3.000 U in bolo e.v., seguiti dopo 15' da 100 U/kg bid s.c. fino ad un massimo di 10.000 U per le prime due dosi);
2. nei pazienti ≥ 75 anni non impiegare il bolo di enoxaparina e ridurre la dose (75 U/kg bid s.c. fino ad un massimo di 7.500 U per le prime due dosi).

[B] NSTEMI-SCA

1. fondaparinux 2.5 mg/die s.c.;

2. in caso di controindicazioni o indisponibilità di fondaparinux, utilizzare enoxaparina 100 U/kg bid s.c.

Raccomandazioni generali

1. Sono da considerare ad alto rischio emorragico i pazienti con almeno una delle seguenti caratteristiche: età molto avanzata (>85 anni), recente evento emorragico clinicamente rilevante (come ad esempio melena, ematemesi od ematuria) e TAO in corso.
2. L'agente anticoagulante deve essere continuato sino alla dimissione, se il paziente non viene rivascolarizzato durante la degenza. Il cambio di terapia tra diverse forme di eparina è sconsigliato.

Sintesi Operativa - Percorsi 2 e 3 - Invio del paziente a valutazione coronarografica

Terapia antiaggregante

[A] STEMI

1. somministrare ASA il prima possibile (dose iniziale di 150-325 mg, seguiti da 75-100 mg/die);
2. associare immediatamente all'ASA prasugrel (dose iniziale 60 mg, seguiti da 10 mg/die) nei pazienti con le seguenti caratteristiche: età <75 anni, peso corporeo ≥ 60 kg, anamnesi negativa per TIA o stroke, assenza di precedente terapia con clopidogrel. Oppure, associare all'ASA immediatamente ticagrelor (dose iniziale di 180 mg, seguiti da 90 mg bid);
3. in caso di alto rischio emorragico o indisponibilità dei nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂, utilizzare clopidogrel (dose iniziale 600 mg, seguiti da 75 mg/die);
4. in caso di iniziale riperfusion mediante fibrinolitico, continuare la somministrazione di clopidogrel (dose di 75 mg/die);
5. considerare il trattamento upstream con GPI nei pazienti con rischio ischemico elevato e lunghi tempi di trasferimento.

[B] NSTEMI-SCA

1. somministrare ASA il prima possibile (dose iniziale di 150-325 mg, seguiti da 75-100 mg/die);
2. associare immediatamente all'ASA ticagrelor (dose iniziale di 180 mg, seguiti da 90 mg bid);
3. in caso di alto rischio emorragico o indisponibilità del ticagrelor, utilizzare clopidogrel (dose iniziale 300 mg, seguiti da 75 mg/die).

Terapia anticoagulante

[A] STEMI

1. UFH al dosaggio di 70-100 U/kg in bolo e.v.; ridurre la dose a 50-70 U/kg in caso di previsione di uso dei GPI;
2. in caso di precedente trattamento fibrinolitico è raccomandato l'uso di enoxaparina (100 UI/kg sc bid).

[B] NSTEMI-SCA

1. in tutti i casi in cui sia stato già iniziato in precedenza un trattamento anticoagulante (enoxaparina, UFH, fondaparinux) si raccomanda la sua prosecuzione senza sostituzioni;
2. in tutti i casi in cui non sia stato iniziato in precedenza alcun trattamento anticoagulante è raccomandato l'uso di fondaparinux (2.5 mg sc al giorno);
3. In caso di controindicazioni o indisponibilità del fondaparinux è consigliato l'utilizzo dell'enoxaparina (100 U/kg x 2/die).

Sintesi - Percorso 4: Angioplastica Coronarica (PCI)

Terapia antiaggregante

[A] STEMI

1. nei pazienti trattati inizialmente con fibrinolisi, che vengono sottoposti a PCI rescue, continuare l'ASA (75-100 mg/die) in combinazione con clopidogrel (75 mg/die);
2. nei pazienti da sottoporre a pPCI, continuare l'ASA (75-100 mg/die) e l'inibitore del recettore piastrinico P2Y12 inizialmente prescelto al momento dell'avvio del paziente alla coronarografia;
3. nei pazienti da sottoporre a pPCI, pre-trattati con clopidogrel (per indisponibilità dei nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y12), è possibile il passaggio (switch) a ticagrelor (dose iniziale di 180 mg e dose di mantenimento di 90 mg bid);
4. considerare l'utilizzo di GPI in caso di riscontro di trombo intracoronarico, in bail-out o nei pazienti ad elevato rischio ischemico.

[B] NSTEMI-SCA

1. continuare l'ASA (75-100 mg/die) e l'inibitore del recettore piastrinico P2Y12 inizialmente prescelto all'avvio del paziente alla coronarografia;
2. nei pazienti pre-trattati con clopidogrel (per indisponibilità dei nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y12) è possibile il passaggio (switch) a ticagrelor (dose iniziale di 180 mg e dose di mantenimento di 90 mg bid);
3. nei pazienti che, contrariamente a quanto precedentemente indicato, giungono all'esecuzione della PCI senza aver ricevuto alcun pre-trattamento antiaggregante (clopidogrel naive) associare immediatamente all'ASA prasugrel (dose iniziale 60 mg, seguiti da 10 mg/die) nei casi con le seguenti caratteristiche: età <75 anni, peso corporeo ≥ 60 kg, anamnesi negativa per TIA o stroke. Oppure, associare all'ASA immediatamente ticagrelor (dose iniziale di 180 mg, seguiti dalla 90 mg bid);
4. considerare l'utilizzo di GPI in "bail-out" o nei pazienti ad elevato rischio ischemico.

Terapia anticoagulante

[A] STEMI

1. nei pazienti già in trattamento con enoxaparina, è consigliabile la prosecuzione del farmaco;
2. nei pazienti già in trattamento con UFH, è indicata la somministrazione di bivalirudina (almeno 30 minuti dopo l'ultima dose di UFH);
3. nei pazienti non pre-trattati con alcun anticoagulante, è indicata la somministrazione di bivalirudina.

[B] NSTEMI-SCA

1. nei pazienti già in trattamento con fondaparinux, UFH o enoxaparina, è indicata la prosecuzione con lo stesso farmaco;
2. nei pazienti da sottoporre a PCI, precedentemente trattati con fondaparinux, è raccomandata la somministrazione di eparina non frazionata e.v. in sala di emodinamica (85 U/Kg in bolo);
3. nei pazienti non pre-trattati con anticoagulanti, è indicato l'uso di bivalirudina, da preferire rispetto a UFH in combinazione con GPI.

Sintesi - Percorso 5: Avvio del paziente a un trattamento di rivascolarizzazione chirurgica (CABG)

Terapia antiaggregante

- In tutti i pazienti con SCA (STEMI e NSTEMI-SCA):
1. sospendere gli antiaggreganti piastrinici orali almeno 5-7 giorni prima dell'intervento chirurgico (5 giorni per clopidogrel e 7 giorni per ticagrelor e prasugrel);
 2. dopo il CABG la doppia terapia antiaggregante deve essere ripresa il prima possibile e prescritta in dimissione;
 3. il rapporto efficacia/sicurezza del ticagrelor, nei pazienti con SCA sottoposti a CABG, è migliore di quello del prasugrel o del clopidogrel.

Terapia anticoagulante

In tutti i pazienti con SCA (STEMI e NSTEMI-SCA) è consigliabile proseguire il farmaco (UFH, enoxaparina, fondaparinux) sino a poche ore prima dell'intervento.

Sintesi - Percorso 6: Avvio del paziente ad un trattamento conservativo dopo valutazione coronarografica

Terapia antiaggregante

- In tutti i pazienti con SCA (STEMI e NSTEMI-SCA):
1. somministrare ASA alla dose di 75-100 mg/die
 2. associare ticagrelor (90 mg bid), anche in pazienti che hanno già assunto clopidogrel in precedenza;
 3. in caso di controindicazioni o indisponibilità del ticagrelor, è consigliato l'utilizzo di clopidogrel (75 mg/die).

Terapia anticoagulante

In tutti i pazienti con SCA (STEMI e NSTEMI-SCA):

1. l'anticoagulante (UFH, enoxaparina, fondaparinux) può essere continuato fino alla dimissione;
2. il cambio di terapie tra diverse eparine è sconsigliato.

Riassunto

Il presente documento nasce dallo sforzo congiunto delle sezioni regionali del Lazio di due società scientifiche, l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) e la Società Italiana di Medicina di Emergenza-Urgenza (SIMEU), i cui associati sono quotidianamente coinvolti nella gestione clinica dei pazienti colpiti da una Sindrome Coronarica Acuta (SCA). Il documento si propone di fornire una linea di indirizzo univoca basata sulle evidenze scientifiche disponibili per un'efficace gestione pratica della terapia antitrombotica (anticoagulante ed antiplastrinica) nel complesso panorama

clinico-assistenziale delle SCA. Viene proposta una sintesi degli interventi che non tiene necessariamente conto del quadro sindromico, ma definisce invece le opzioni terapeutiche in riferimento a due elementi critici: contesto assistenziale e modalità di effettiva presa in carico.

Bibliografia

1. Steg PG, James SK, Atar D, *et al.* for the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569-619.
2. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, *et al.*; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.