

F. Varbella - G. Musumeci - A. Marchese - G. Tarantini

**Ottimizzazione della
TERAPIA
ANTIAGGREGANTE
nelle sindromi
coronariche acute**



EDIZIONI MINERVA MEDICA

Con il patrocinio della Società Italiana di Cardiologia Interventistica



La scienza medica è in continua evoluzione per cui tutti i riferimenti alle indicazioni e ai dosaggi dei farmaci contenuti in questo volume riflettono le più recenti pubblicazioni della letteratura scientifica, tuttavia essi non vanno intesi in senso assoluto e devono essere adattati alla realtà clinica di ogni singolo paziente e possono essere oggetto di nuove evidenze e modificazioni dettate da nuovi studi clinici o segnalazioni normative da parte delle autorità preposte all'utilizzo dei farmaci in Italia.

ISBN: 978-88-7711-876-9

© 2016 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino
www.minervamedica.it / e-mail: minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

Autori

DOMINICK J. ANGIOLILLO

University of Florida College of Medicine, Jacksonville (FL), USA

MARCO BASILE

UOC Cardiologia Interventistica, Anthea Hospital, GVM Care and Research, Bari

BENEDETTA BELLANDI

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

MATTEO BIANCO

Unità di Cardiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)

PAOLO CALABRIA

UO Cardiologia, Ospedale Misericordia, Grosseto

DAVIDE CAPODANNO

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania

PIERA CAPRANZANO

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania

GIANNIGNAZIO LUIGI CARBONE

UOSD Cardiologia Interventistica, Dipartimento Medico-Chirurgico del Cuore e dei Vasi, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino

ENRICO CERRATO

Laboratorio di Emodinamica Rivoli, San Luigi, Orbassano (TO)

ALESSANDRA CHINAGLIA

Unità di Terapia Intensiva Cardiologica, Ospedale Maria Vittoria, ASL TO2, Torino

GIANNI DALL'ARA

UO Cardiologia, Polo Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

GIANPIERO D'AMICO

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

FABRIZIO D'ASCENZO

AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino

LEONARDO DE LUCA

Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, European Hospital, Roma

ANDREA DEMARCHI

Struttura Complessa di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

EMILIO DI LORENZO

UOSD Cardiologia Interventistica, Dipartimento Medico-Chirurgico del Cuore e dei Vasi, AORN San Giuseppe Moscati, Avellino

LUCA FAVERO

Azienda Ospedaliera S. Maria di Ca' Foncello, Treviso

MARCO FERLINI

Struttura Complessa di Cardiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

FABIO FERRARI

Laboratorio di Emodinamica Rivoli, San Luigi, Orbassano (TO)

FRANCESCO FRANCHI

Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville (FL), USA

FIorenzo GAITA

AOU Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino

ALESSIO LA MANNA

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania

SERGIO LEONARDI

Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

UGO LIMBRUNO

UO Cardiologia, Ospedale Misericordia, Grosseto

DANIELA LINA

UO Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

ALESSANDRO MANDURINO-MIRIZZI

Università degli Studi di Pavia - Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

ALFREDO MARCHESE

UOC Cardiologia Interventistica, Anthea Hospital, GVM Care and Research, Bari

MARCELLO MARINO

Cardiologia, Ospedale Maggiore di Crema

CIRO MAURO

Azienda Ospedaliera A. Cardarelli, Napoli

ALBERTO MENOZZI

UO Cardiologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma

ELIGIO MICCICHÉ

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania

MARCO MOJOLI

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

GIUSEPPE MUSUMECI

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

GUIDO PARODI

Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

ANDREA PICCHI

UO Cardiologia, Ospedale Misericordia, Grosseto

FABIANA ROLLINI

Division of Cardiology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville (FL), USA

ROBERTA ROSSINI

Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo

FRANCESCO SAIA

UO Cardiologia, Polo Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

CORRADO TAMBURINO

Dipartimento Cardiovascolare, Ospedale Ferrarotto, Università di Catania

GIUSEPPE TARANTINI

Dipartimento di Scienze Cardiologiche, Toraciche e Vascolari, Università degli Studi di Padova

FABIO TARANTINO

UOS Emodinamica - UOC Cardiologia, Ospedale Morgagni-Pierantoni, ASL della Romagna, Forlì

FRANCESCO TOMASSINI

Laboratorio di Emodinamica Rivoli, San Luigi, Orbassano (TO)

FERDINANDO VARBELLA

Struttura Complessa, Divisione di Cardiologia, Emodinamica ASL TO3, Ospedali Riuniti di Rivoli (TO)

Indice

Introduzione	VII
<i>F. Varbella, G. Musumeci, A. Marchese, G. Tarantini</i>	
1. Aspirina	1
<i>M. Bianco, F. Ferrari, C. Mauro</i>	
2. Clopidogrel	11
<i>G. Parodi, B. Bellandi</i>	
3. Prasugrel	20
<i>M. Basile, A. Marchese</i>	
4. Ticagrelor	28
<i>M. Ferlini, A. Demarchi</i>	
5. Vorapaxar	33
<i>F. Rollini, F. Franchi</i>	
6. Cangrelor	42
<i>A. Mandurino-Mirizzi, M. Marino, S. Leonardi</i>	
7. Terapia antiaggregante orale ottimale nei pazienti STEMI	51
7.1 Infarto STEMI sottoposto a riperfusione con angioplastica primaria	51
<i>P. Capranzano, C. Tamburino</i>	
7.2 STEMI sottoposto a riperfusione con trombolisi	58
<i>D. Capodanno, D.J. Angiolillo</i>	
7.3 Terapia antiaggregante nello STEMI non riperfuso	66
<i>G.L. Carbone, E. Di Lorenzo</i>	
8. Terapia antiaggregante orale ottimale nel paziente NSTEMI	70
8.1 Il dilemma del pretrattamento	70
<i>G. D'Amico, M. Mojoli, G. Tarantini</i>	
8.2 NSTEMI: indirizzato verso strategia di rivascularizzazione coronarica	76
<i>A. Chinaglia, E. Cerrato, F. Tomassini</i>	

8.3	NSTEMI non sottoposto a rivascolarizzazione coronarica	87
	<i>A. Menozzi, D. Lina, F. Tarantino</i>	
9.	Il paziente anziano (≥ 75 anni)	93
	<i>L. Favero, G. Musumeci</i>	
10.	Ruolo attuale dell'utilizzo di tirofiban come inibitore del recettore piastrinico glicoproteico IIb/IIIa	102
	<i>F. Saia, G. Dall'Ara</i>	
11.	Paziente nefropatico	110
	<i>A. La Manna, E. Micciché</i>	
12.	Paziente con accidenti cerebrovascolari	118
	<i>A. Picchi, P. Calabria, U. Limbruno</i>	
13.	Paziente in terapia anticoagulante orale	123
	<i>R. Rossini, F. D'Ascenzo, F. Gaita</i>	
14.	Terapia a lungo termine	129
	<i>L. De Luca</i>	

Introduzione

F. VARBELLA, G. MUSUMECI, A. MARCHESE, G. TARANTINI

L'interesse del cardiologo emodinamista nei confronti della terapia farmacologica aggiuntiva all'angioplastica coronarica risale all'inizio degli anni Novanta quando, con l'introduzione degli stent coronarici è diventato di fondamentale importanza prevenire la trombosi e gli eventi cardiovascolari successivi¹⁻³. Nello stesso periodo si è verificato un incremento esponenziale nel numero dei pazienti trattati con angioplastica percutanea che è divenuta ben presto il più diffuso intervento di rivascularizzazione miocardica in diversi ambiti clinici, non solo per pazienti con coronaropatia stabile ma anche e soprattutto nelle sindromi coronariche acute (SCA), dove inizialmente era vista con scetticismo proprio a causa dell'aumentata aggregabilità piastrinica e dell'instabilità della placca aterosclerotica nello STEMI^{4,5} e nelle SCANSTEMI^{6,7}. Il trattamento in fase sempre più precoce dei pazienti colpiti da SCA che ora è raccomandato in classe di alta priorità da tutte le linee guida è stato reso possibile dal miglioramento tecnologico dei materiali e, in eguale misura, dall'introduzione di una sempre più potente e sicura terapia farmacologica adiuvante antitrombotica^{8,9}. Accanto alla terapia anticoagulante, anch'essa oggetto di controversie ma al momento ristretta a due farmaci endovenosi (eparina non frazionata e bivalirudina)¹⁰, si sono affiancati negli anni potenti farmaci antiaggreganti piastrinici a partire dalla classica aspirina per arrivare agli inibitori endovenosi dei recettori glicoproteici IIb IIIa che hanno rappresen-

tato lo standard di cura per molti anni con alterne fortune nei diversi trial clinici^{5,11} ma attualmente di utilizzo più limitato, specialmente da quando si è iniziato a considerare il rischio emorragico altrettanto pericoloso quanto quello trombotico.

L'avvento di nuovi farmaci antiaggreganti orali in tutti i pazienti con SCA, al fine di superare il limite della variabilità di risposta individuale e il conseguente rischio di trombosi, ha determinato una riduzione rilevante degli eventi avversi successivi, anche a lungo termine, con un aumento limitato degli effetti collaterali emorragici laddove si applica una corretta selezione dei pazienti^{12,13}.

Pertanto, il cardiologo emodinamista è divenuto negli anni sempre più consapevole della problematica clinica del paziente e si è affiancato al cardiologo clinico di unità coronarica nella gestione del paziente con SCA, non riducendo più il suo intervento alla sala di emodinamica e alla trombosi dello stent, ma entrando nella totale complessità del quadro clinico, dall'accesso arterioso¹⁴ alla scelta della terapia antiaggregante piastrinica sia a breve sia a lungo termine¹⁵.

In questo senso il GISE, la Società Italiana di Cardiologia Interventistica, ha sviluppato numerosi programmi di ricerca e di divulgazione volti a sviluppare nell'intera comunità dei cardiologi interventisti la consapevolezza dell'importanza della terapia farmacologica. Si è giunti alla pubblicazione di numerosi documenti di consenso sulla terapia antiaggregante piastrinica spesso insieme ad altre

Società Scientifiche cardiologiche coinvolte nella gestione del paziente con patologia coronarica acuta. Lo scopo di questo volume è fornire una visione d'insieme e riassumere lo stato attuale delle conoscenze sulla terapia antiaggregante nel paziente acuto con un approccio prevalentemente, ma non esclusivamente, interventistico dedicando grande spazio a tutti i temi più innovativi sviluppati da esperti che trattano ogni giorno queste patologie nel laboratorio di emodinamica e in unità coronarica.

BIBLIOGRAFIA

1. Colombo A, Hall P, Nakamura S *et al.* Intracoronary stenting without anticoagulation accomplished with intravascular ultrasound guidance. *Circulation* 1995;91:1676-88.
2. Schömig A, Neumann FJ, Kastrati A *et al.* A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996;334:1084-9.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ *et al.* A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;339:1665-71.
4. Grines CL, Browne KF, Marco J *et al.* A comparison of immediate angioplasty with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. The Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group. *New Engl J Med* 1993;328:673-9.
5. Schömig A, Kastrati A, Dirschinger J *et al.* Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:385-91.
6. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA *et al.* Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
7. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S *et al.* Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease.* *Lancet* 2000;356:9-16.
8. Roffi M, Patrono C, Collet JP *et al.* 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015.*
9. Steg PG, James SK, Atar D *et al.* ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-19.
10. Valgimigli M, Frigoli E, Leonardi S *et al.* Bivalirudin or Unfractionated Heparin in Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;373:997-1009.
11. Giugliano RP, White JA, Bode C *et al.* Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
12. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001-15.
13. Wallentin L, Becker RC, Budaj A *et al.* Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045-57.
14. Valgimigli M, Gagnor A, Calabró P *et al.* Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet* 2015;385:2465-76.
15. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M *et al.* Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
16. De Luca L, Bolognese L, Valgimigli M *et al.* Documento ANMCO/SICI-GISE sulla tera-

- pia antiaggregante nelle sindromi coronariche acute. *G Ital Cardiol* 2014;14:839-66.
17. Rossini R, Musumeci G, Oltrona Visconti L *et al.* Perioperative management of antiplatelet therapy in patients with coronary stents undergoing cardiac and non-cardiac surgery: a consensus document from Italian cardiological, surgical and anaesthesiological societies. *Eurointervention* 2014;10:38-46.
18. Rossini R, Cimino A, De Servi S *et al.* Gestione multidisciplinare del paziente con sindrome coronarica acuta e diabete mellito: dalla terapia antitrombotica al trattamento dell'iperglicemia. *G Ital Cardiol* 2014;15:378-92.
19. Tarantini G, Berti S, De Luca L *et al.* Documento di posizione SICI-GISE: terapia antitrombotica nel paziente anziano con sindrome coronarica acuta. *G Ital Cardiol* 2016;17:64-79.