

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

Massimo De Simone

UOC Medicina d'Urgenza e Pronto Soccorso

Ospedale S. Eugenio – A. Usl RmC

I Incontro Interregionale SIMEU

ABRUZZO LAZIO UMBRIA

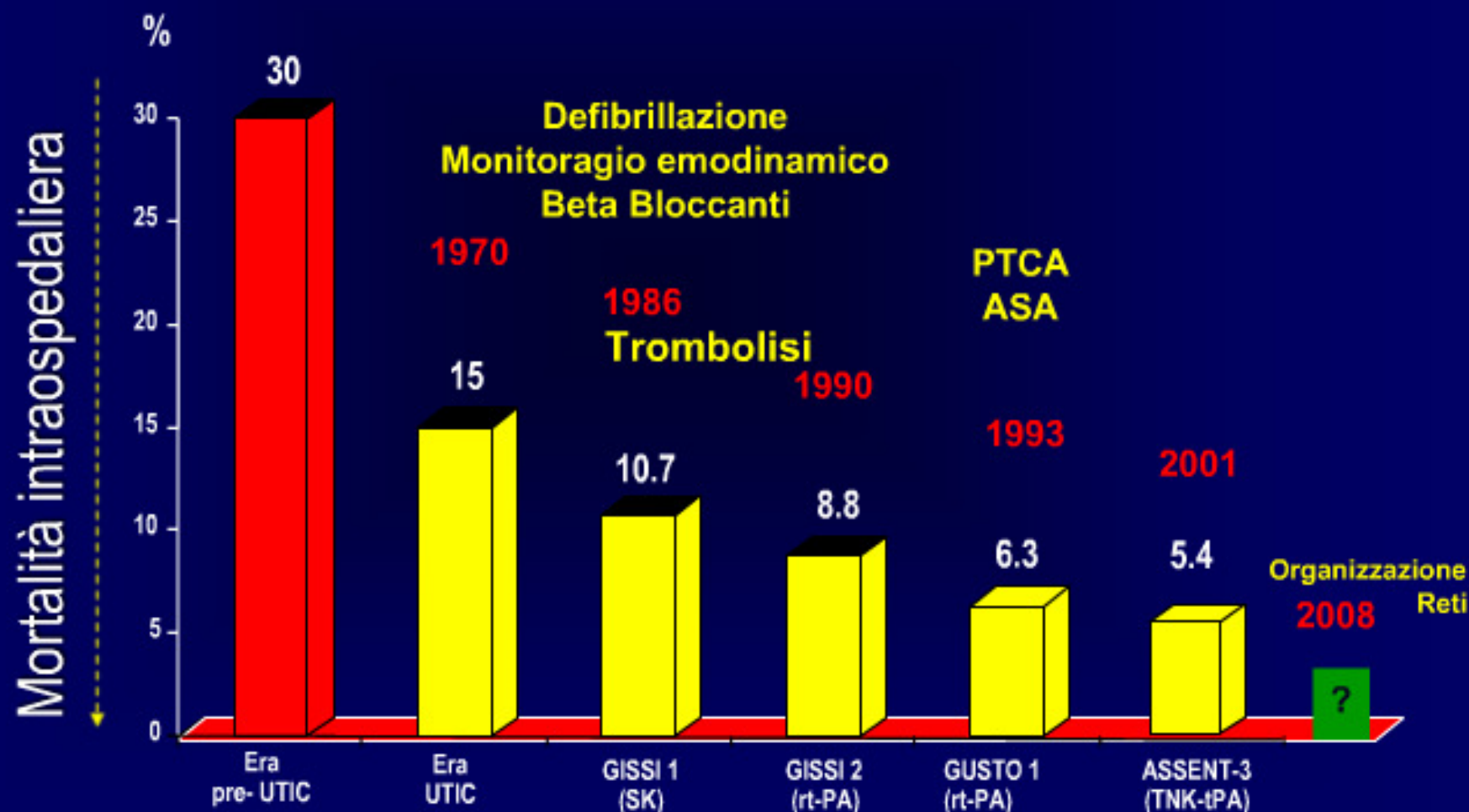
S. Stefano di Sessanio

25-26 settembre 2009



Mortalità intra-ospedaliera per IMA

Evoluzione delle UTIC e della terapia dell'IMA



Optimal Medical Therapy

Non ST acute coronary syndrome

- ESC Guidelines : European Heart Journal 2007
- AHA Guidelines: Circulation , August 14, 2007

ST elevation acute coronary syndrome

ESC Guidelines : European Heart Journal 2008

AHA Focused Update of 2004 guidelines

Circulation 2007

**SCA Non-STE
ESC 2007**

ASA , Clopidogrel,
anticoagulanti,
Beta-bloccanti, nitrati

VALUTAZIONE DEL RISCHIO

**ALTO
RISCHIO**

**BASSO
RISCHIO**

**STRATEGIA
INVASIVA URGENTE
(<2 h)**

**STRATEGIA
INVASIVA PRECOCE
(≤72h)**

**STRATEGIA
CONSERVATIVA**

**SCA STEMI
ESC 2008**

ASA , Clopidogrel,
anticoagulanti,
Beta-bloccanti, nitrati, ACE-
inibitore

VALUTAZIONE DEL RISCHIO/TIMING

PCI PRIMARIA

FIBRINOLISI

**NESSUNA STRATEGIA
RIPERFUSIVA**

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

- PRIMI INTERVENTI:
 - ANALGESIA
 - OSSIGENO TERAPIA
- FARMACI ANTISCHEMICI
- ANTIPIASTRINICI
- ANTICOAGULANTI
- RIVASCOLARIZZAZIONE

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

- PRIMI INTERVENTI:
 - ANALGESIA
 - OSSIGENO TERAPIA
- FARMACI ANTISCHEMICI
- ANTIPIASTRINICI
- ANTICOAGULANTI
- RIVASCOLARIZZAZIONE

OSSIGENO

AHA:

CLASSE I: Supplemental oxygen should be administered to patients with **UA/NSTEMI** with an arterial saturation less than 90%, respiratory distress, or other high-risk features for hypoxemia. (Pulse oximetry is useful for continuous measurement of SaO₂.)

(Level of Evidence: B)

CLASSE II: It is reasonable to administer supplemental oxygen to all patients with **UA/NSTEMI** during the first 6 h after presentation.

(Level of Evidence: C)

ESC:

CLASSE I: Oxygen (2-4 l/min) if breathlessness or other signs of heart failure in patients with **STEMI**

(Level of Evidence: C)

ANALGESIA

UA/NSTEMI

- **CLASSE IIa** : In the absence of contradictions to its use, it is reasonable to administer **morphine sulfate** intravenously to **UA/NSTEMI** patients if there is uncontrolled ischemic chest discomfort despite NTG, provided that additional therapy is used to manage the underlying ischemia.

(Level of Evidence: B) AHA

- Un largo studio osservazionale sull'uso di morfina in **UA NSTEMI** ha dimostrato una correlazione significativa con la mortalità da qui è stato ridotto il grado di raccomandazione da I a II a in attesa di ulteriori trial randomizzati.

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

- PRIMI INTERVENTI:
 - ANALGESIA
 - OSSIGENO TERAPIA
- FARMACI ANTISCHEMICI
- ANTIPIASTRINICI
- ANTICOAGULANTI
- RIVASCOLARIZZAZIONE

FARMACI ANTISCHEMICI

- BETABLOCCANTI
- NITRATI
- CALCIOANTAGONISTI

BETABLOCCANTI

CLASSE I - B

- Inibiscono in maniera competitiva gli effetti delle catecolamine circolanti determinando ridotto consumo miocardico di ossigeno.
- FC target 50-60 bpm
- Controindicati: disturbi della conduzione A-V, asma, disfunzione ventricolare acuta

NITRATI

CLASSE I - C

- Effetto venodilatatore con riduzione del precarico miocardico e del volume telediastolico ventricolare sinistro con riduzione consumo di ossigeno.
- Dilatazione arterie coronarie normali e aterosclerotiche con aumento del circolo coronarico collaterale.
- Dose titolata su remissione sintomi o effetti collaterali (cefalea, ipotensione).
- Controindicati se preesistente terapia con inibitori fosfodiesterasi 5 (sildenafil).

CALCIOANTAGONISTI

CLASSE I - C

- 3 CLASSI : diidropiridine (nifedipina), benzodiazepine (diltiazem), fenilalchilamine (verapamil).
- Ogni classe ha differente effetto vasodilatatore : maggiore per diidropiridine su arterie periferiche vs diltiazem
- Ritardano conduzione AV e FC quindi consumo di ossigeno: maggiore per non diidropiridine
- Diidropiridine farmaci di scelta per angina vasospastica. Devono essere impiegate sempre in associazione a betabloccanti

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

- PRIMI INTERVENTI:
 - ANALGESIA
 - OSSIGENO TERAPIA
- FARMACI ANTISCHEMICI
- ANTIPIASTRINICI
- ANTICOAGULANTI
- RIVASCOLARIZZAZIONE

ANTIPIASTRINICI

- Per ottenere una efficace terapia antiplastrinica ci sono tre strategie complementari e correlate tra loro:
- Inibizione ciclossigenasi COX1 (**aspirina**)
- Inibizione aggregazione piastrinica mediata da ADP (**tienopiridine: ticlopidina e clopidogrel**)
- Inibizione della GPIIb/IIIa (**tirofiban, eptifibatide e abciximab**)

ASPIRINA

CLASSE I - A

In assenza di controindicazioni, l'aspirina è raccomandata in tutti i pazienti ad una prima dose di carico di 160-325 mg (aspirina non gastro-protetta) seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg a lungo termine .

TIENOPIRIDINE

CLASSE I - A

Clopidogrel :

- *In tutti i pazienti è raccomandata un'immediata dose di carico di 300 mg , seguita da 75 mg/die . La somministrazione deve essere continuata per 12 mesi, sempre che non esista un rischio eccessivo di sanguinamento.*
- *In tutti i pazienti con controindicazioni all'aspirina, in sostituzione deve essere somministrato il clopidogrel (I-B).*
- *Nei pazienti da indirizzare a procedura invasiva/PCI, deve essere somministrato il clopidogrel ad una dose di carico di 600 mg al fine di ottenere una maggiore velocità di inibizione della funzionalità piastrinica (IIa-B).*

CLOPIDOGREL e IPP

- Clopidogrel è un pro-farmaco che per divenire attivo, deve essere metabolizzato a livello epatico dal citocromo CYP 2C19 (P 450)
- Gli IPP possono inibire l'attività del CYP 2C19 (P 450)
- Ciò può condurre ad una potenziale riduzione dell'attività antiaggregante piastrinica di clopidogrel.

CLOPIDOGREL e IPP

- L'EMA e l'AIFA segnalano l'interazione fra clopidogrel e tutti gli IPP sconsigliandone l'associazione se non **assolutamente** necessaria.
- Valutare il rischio di ulcera peptica in ogni individuo facendo una corretta analisi rischio-beneficio prima dell'impiego routinario degli IPP (intolleranza intestinale 5-40% dei pazienti).
- Impiegare altre classi di farmaci che riducono l'acidità gastrica, come ad es. gli antiH2.

CLOPIDOGREL e IPP

Siller-Matula JM, Spiel AO, Lang IM, Kreiner G, Christ g, Jilma B.

Effects of pantoprazole and esomeprazole on platelet inhibition by clopidogrel. **AM Heart J 2009;157:148-e1-5**

Ho M.mAddox T, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. **JAMA 2009;301:937-44**

Gupta E, Bansal D, Sotos J, Olden K. Risk of Adverse Clinical Outcomes with Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Percutaneous Coronary Intervention. **Dig Dis Sci. 2009 Sep 3**

INIBITORI GP IIb/IIIa

UA/NSTEMI

- *In pazienti a medio-alto rischio, in particolare quelli con elevazione delle troponine, sottoslivellamento del tratto ST e diabete, sia l'eptifibatide che il tirofiban sono raccomandati come trattamento precoce della fase iniziale in aggiunta alla terapia orale con farmaci antiplastrinici (IIa-A).*
- *I pazienti in trattamento iniziale con eptifibatide e tirofiban prima dell'esecuzione dell'angiografia devono mantenere lo stesso regime farmacologico anche durante e dopo PCI (IIa-B).*

INIBITORI GP IIb/IIIa UA/NSTEMI

- *Gli inibitori della GPIIb/IIIa devono essere associati ad un anticoagulante (I-A).*
- *Una volta programmata la PCI entro 24 h, la maggior parte delle evidenze depone a favore dell'uso dell'abciximab (IIa-B).*

INIBITORI GP IIb/IIIa

STEMI

- **CLASSE IIa** : nella PCI primaria è raccomandato l'impiego periprocedurale di abciximab

(Level of Evidence: A)

INIBITORI GP IIb/IIIa STEMI

“Facilitated angioplasty with combo therapy among patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials“

CONCLUSIONS: This meta-analysis shows that among patients with STEMI undergoing primary angioplasty, pharmacologic facilitation with combined reduced-dose thrombolytic therapy and Gp IIb/IIIa inhibitors is not superior to Gp IIb-IIIa inhibitors alone and, thus, may not be routinely recommended. However, **combo therapy was associated with higher risk of major bleeding complications.**

Am J Emerg Med. 2009 Jul;27(6):683-90

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

- PRIMI INTERVENTI:
 - ANALGESIA
 - OSSIGENO TERAPIA
- FARMACI ANTISCHEMICI
- ANTIPIASTRINICI
- ANTICOAGULANTI
- RIVASCOLARIZZAZIONE

ANTICOAGULANTI

SCA-NSTE

- eparina non frazionata (ENF) : bolo ev 60-70 UI/Kg (max 5000 UI) seguito da 12-15 UI/Kg/h (max 1000 UI/h)
aPPT *target* tra 1,5-2,5 volte il valore di riferimento;
- eparine a basso peso molecolare (EBPM): enoxaparina
1 mg/kg x 2 /die s.c.;
- fondaparinux : 2,5 mg/die s.c.;
- inibitori diretti della trombina (DTI): bivalirudina bolo ev 0,1 mg/Kg seguito da 0,25 mg/Kg/h ;

ANTICOAGULANTI

SCA-NSTE

- **CLASSE I** : La terapia anticoagulante è raccomandata in tutti i pazienti in aggiunta a quella antiplastrinica
(Level of Evidence: A)
- **CLASSE I** : Il tipo di terapia anticoagulante deve essere stabilito in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici
(Level of Evidence: B)

ANTICOAGULANTI SCA-NSTE

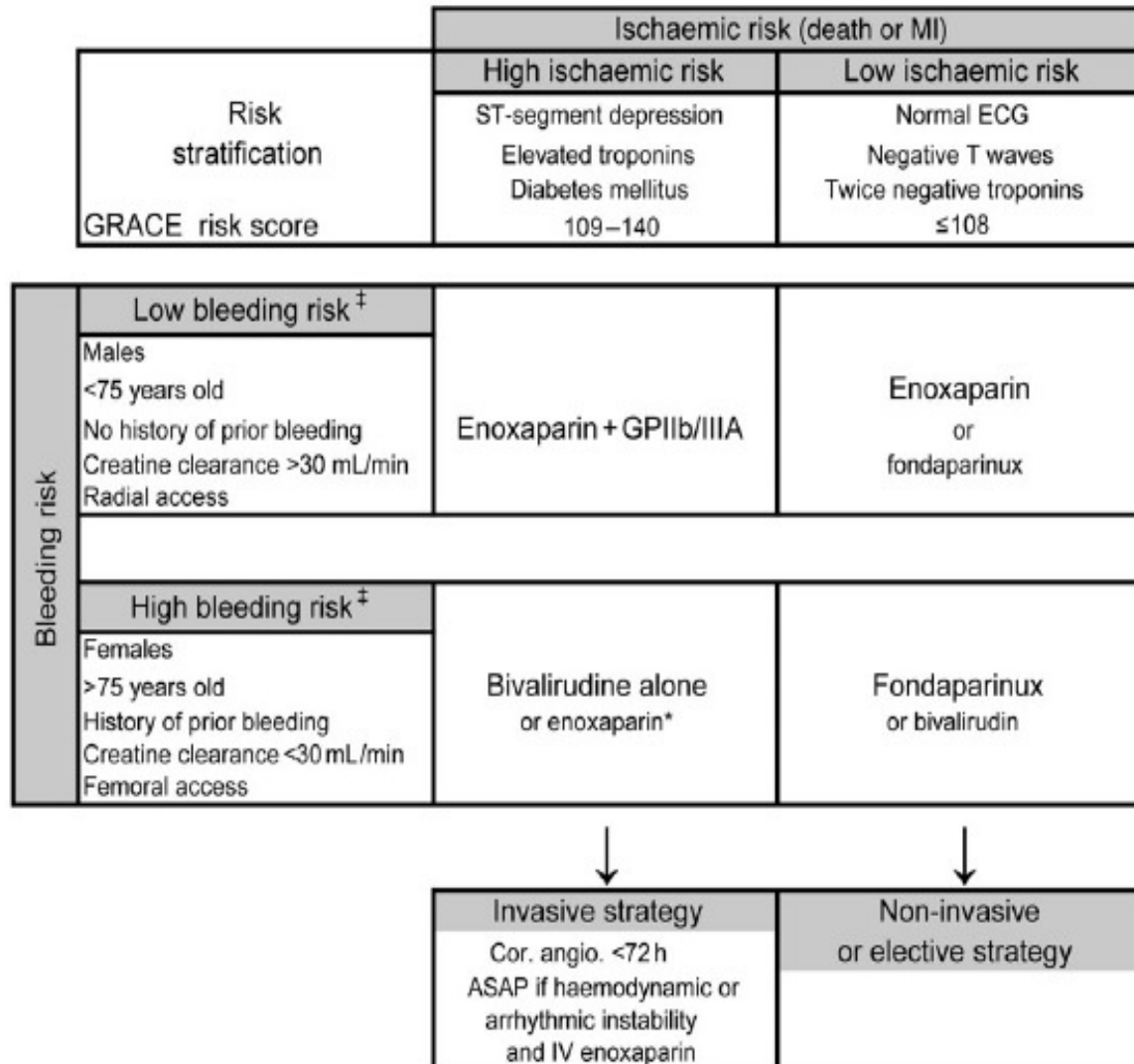
- **CLASSE I** : La valutazione del rischio emorragico costituisce parte integrante del processo decisionale e della definizione delle strategie terapeutiche (*Level of Evidence: B*)

FATTORI PREDITTIVI DI RISCHIO EMORRAGICO:

- Uso combinato di diversi farmaci antitrombotici
- Dose elevata e lunga durata del trattamento
- Sostituzione di un farmaco antitrombotico con un altro (switch)
- Età avanzata
- Sesso femminile
- Precedenti emorragie
- Insufficienza renale
- Anemia
- Uso degli inibitori delle GPIIb/IIIa
- Procedura di angioplastica

Non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: an algorithm for decision

M. Bertrand, J-P. Collet, G. Montalescot
Eur Heart J, 2008



GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) risk calculator for six month post discharge mortality

Medical history

- Age (years)
- History of CHF
- History of MI

Findings during hospitalisation

Initial serum creatinine (mg/dl)

Raised cardiac enzymes

No in hospital PCI

Findings at initial hospital presentation

- Resting heart rate (beats/min)
- Systolic BP (mm Hg)
- ST segment depression

Predicted all cause mortality from hospital discharge to 6 months	
Total risk score	Probability %
70-89	1
90-109	2
110-129	5
130-149	7.5
150-169	15
170-189	25
190-209	43
>210	>50



Launched in 1999, The Global Registry of Acute Coronary Events is an international database designed to track outcomes of patients presenting with acute coronary syndromes, including myocardial infarction or unstable angina. GRACE includes hospitals in North America, South America, Europe, Asia, Australia and New Zealand.

GRACE Status - Wednesday, September 23, 2009Wednesday,

♥ Countries	30
♥ Hospitals	247
♥ Patients	102,341
♥ Abstracts	118
♥ Manuscripts	86

www.outcomes.umassmed.org/grace/acs_risk.cfm

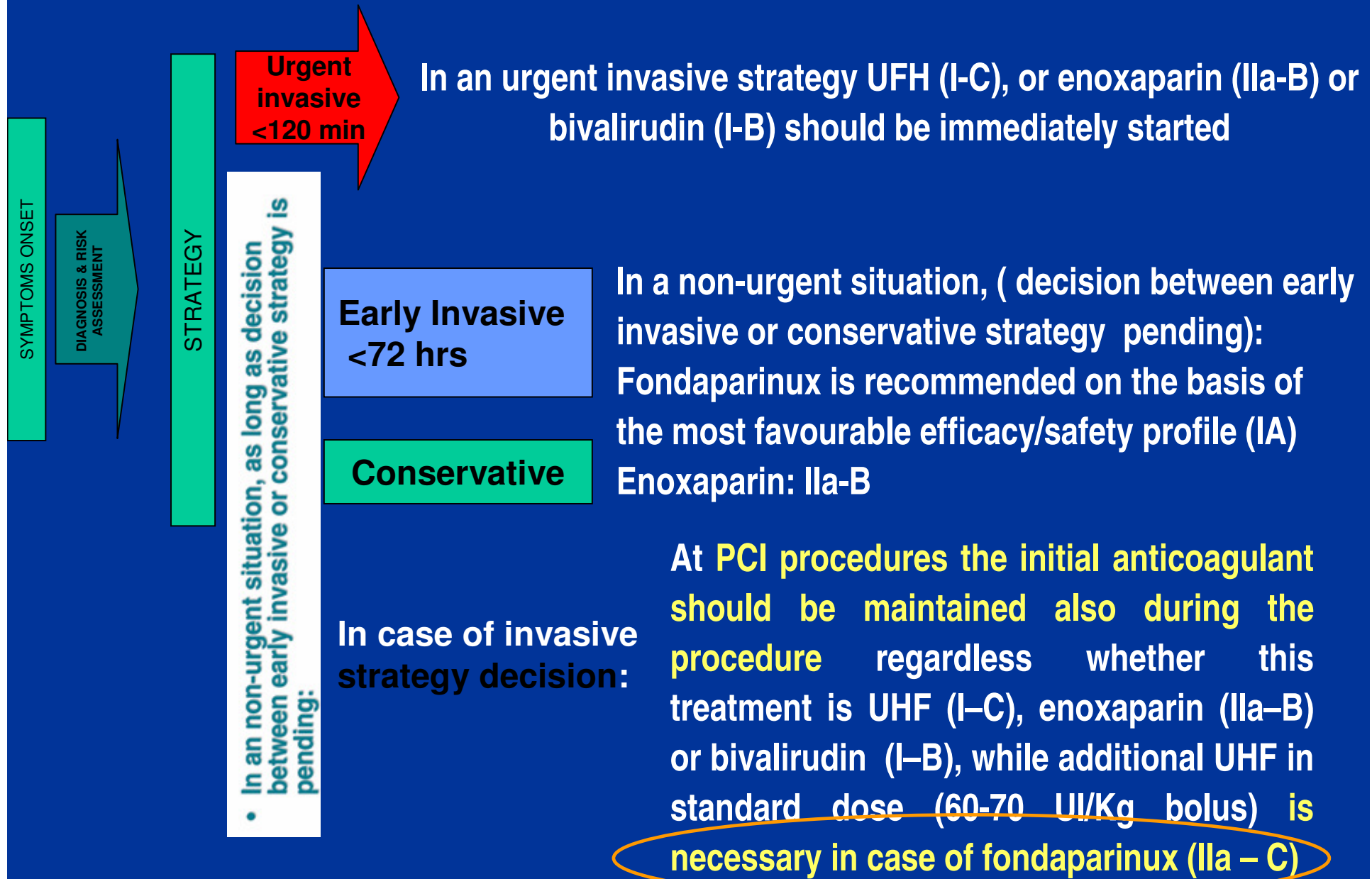
ANTICOAGULANTI SCA-NSTE

- *Nel registro CRUSADE, il 42 % dei pazienti riceve una dose eccessiva di almeno un farmaco antitrombotico usato*
- *I sanguinamenti maggiori incrementano il rischio di **morte** a 30 giorni di almeno 4 volte, di **reinfarto** di 5 volte e di **ictus** di 3 volte*
- *L'emotrasfusione incrementa del 20% la mortalità, deve essere evitata in pazienti emodinamicamente stabili con valori di Ht > 25% o di Hb > 8gr/dl (I – C)*

Blomkalns AL et al (CRUSADE) J Am Coll Cardiol 2005;45:832-7

Hill SR, et al Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD002042

ESC 2007 Non ST Segment Elevation ACS Guidelines



ANTICOAGULANTI STEMI

- ✓ Nella PCI primaria, deve essere istituita terapia con ENF (I-C), o bivalirudina (IIa-B).
- ✓ Nella terapia fibrinolitica:
 - ✓ bolo ev di enoxaparina (30 mg) seguito dopo 15' da una prima somministrazione s.c. (1mg/Kg ogni 12 ore);
 - ✓ nei pazienti >75 aa non iniettare il bolo ed iniziare con la somministrazione s.c. a dosaggio ridotto (0,75 mg/kg);
 - ✓ nei pazienti con clearance della creatinina <30ml/min, indipendentemente dall'età, ripetere la dose s.c. ogni 24h
- ✓ In assenza di terapia riperfusiva: enoxaparina, fondaparinux, ENF

La terapia della SCA in Pronto Soccorso

- PRIMI INTERVENTI:
 - ANALGESIA
 - OSSIGENO TERAPIA
- FARMACI ANTISCHEMICI
- ANTIPIASTRINICI
- ANTICOAGULANTI
- RIVASCOLARIZZAZIONE

RIVASCOLARIZZAZIONE-STEMI

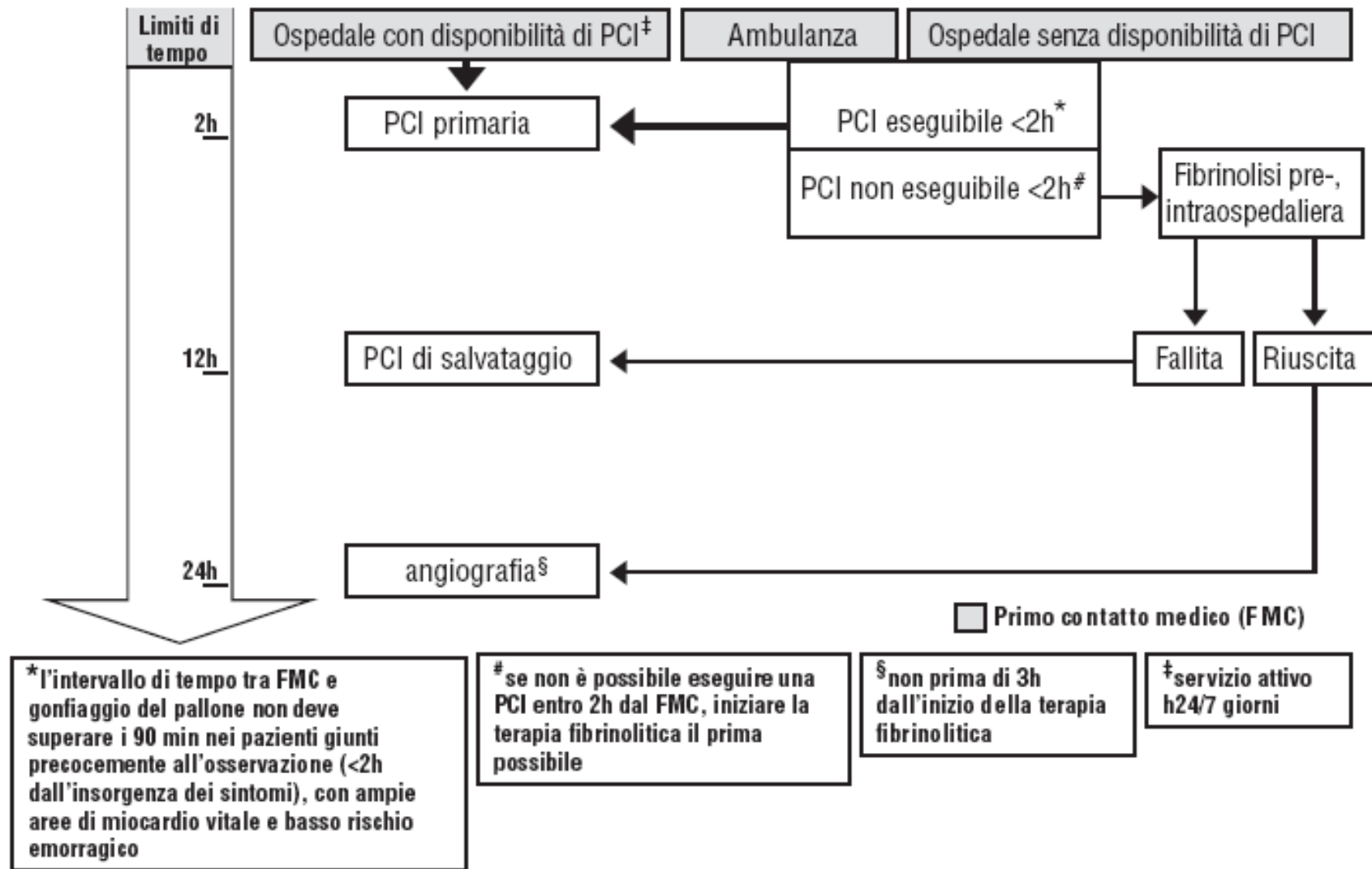


Figura 2. Strategie di riperfusione.

PCI = procedura coronarica percutanea. Le frecce spesse indicano la strategia preferenziale.

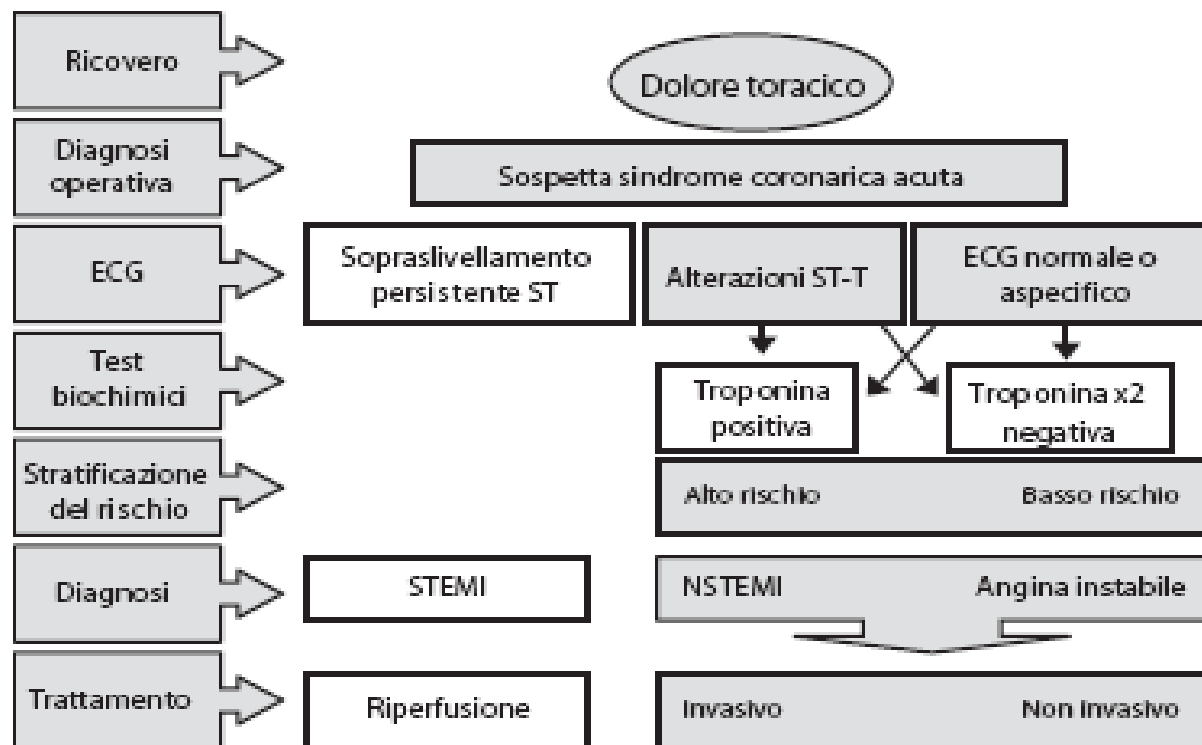


Figura 1. Lo scenario delle sindromi coronariche acute. NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

NON STEMI : QUANDO PCI ?

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MAY 21, 2009

VOL. 360 NO. 21

Early versus Delayed Invasive Intervention in Acute Coronary Syndromes

Shamir R. Mehta, M.D., M.Sc., Christopher B. Granger, M.D., William E. Boden, M.D., Philippe Gabriel Steg, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D., David P. Faxon, M.D., Rizwan Afzal, M.Sc., Susan Chrolavicius, R.N., Sanjit S. Jolly, M.D., M.Sc., Petr Widimsky, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Hans-Jurgen Rupprecht, M.D., Jun Zhu, M.D., Jacques Col, M.D., Madhu K. Natarajan, M.D., M.Sc., Craig Horsman, B.Sc., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., and Salim Yusuf, M.B., B.S., D.Phil., for the TIMACS Investigators*

TIMACS : Investigators in the Timing of Intervention in Acute Coronary Syndrome (Aprile 2003 - Giugno 2008)

METODI:

3031 pazienti con NSTEMI randomizzati in due bracci :

- “Early” : coronario < 24 h
- “Delayed” coronario > 36

CRITERI INCLUSIONE

- > 60 aa
- Enzimi cardiospecifici
- ECG

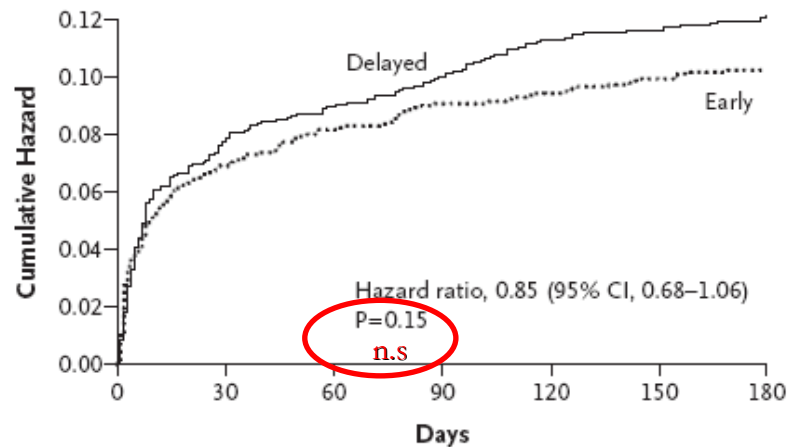
OUTCOME

composito **primario**: morte , infarto miocardico o stroke a sei mesi

secondario: morte, infarto miocardico o ischemia refrattaria a sei mesi.

OUTCOME PRIMARIO E SECONDARIO RISCHIO CUMULATIVO A SEI MESI

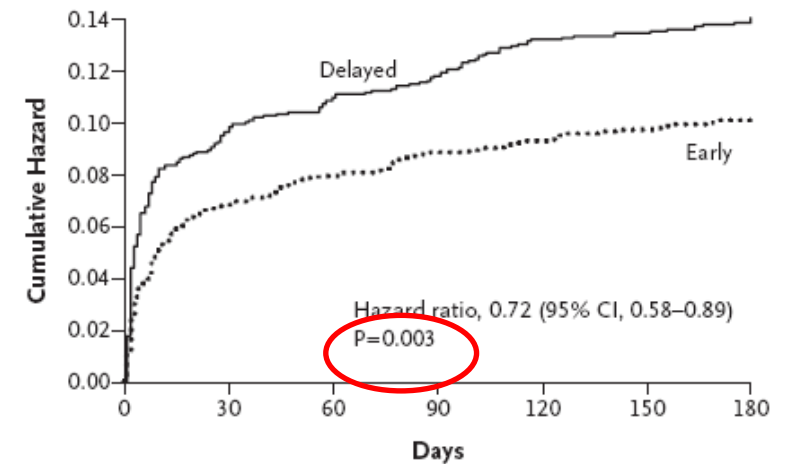
A Primary Outcome



No. at Risk

Delayed	1438	1328	1269	1254	1234	1229	1211
Early	1593	1484	1413	1398	1391	1382	1363

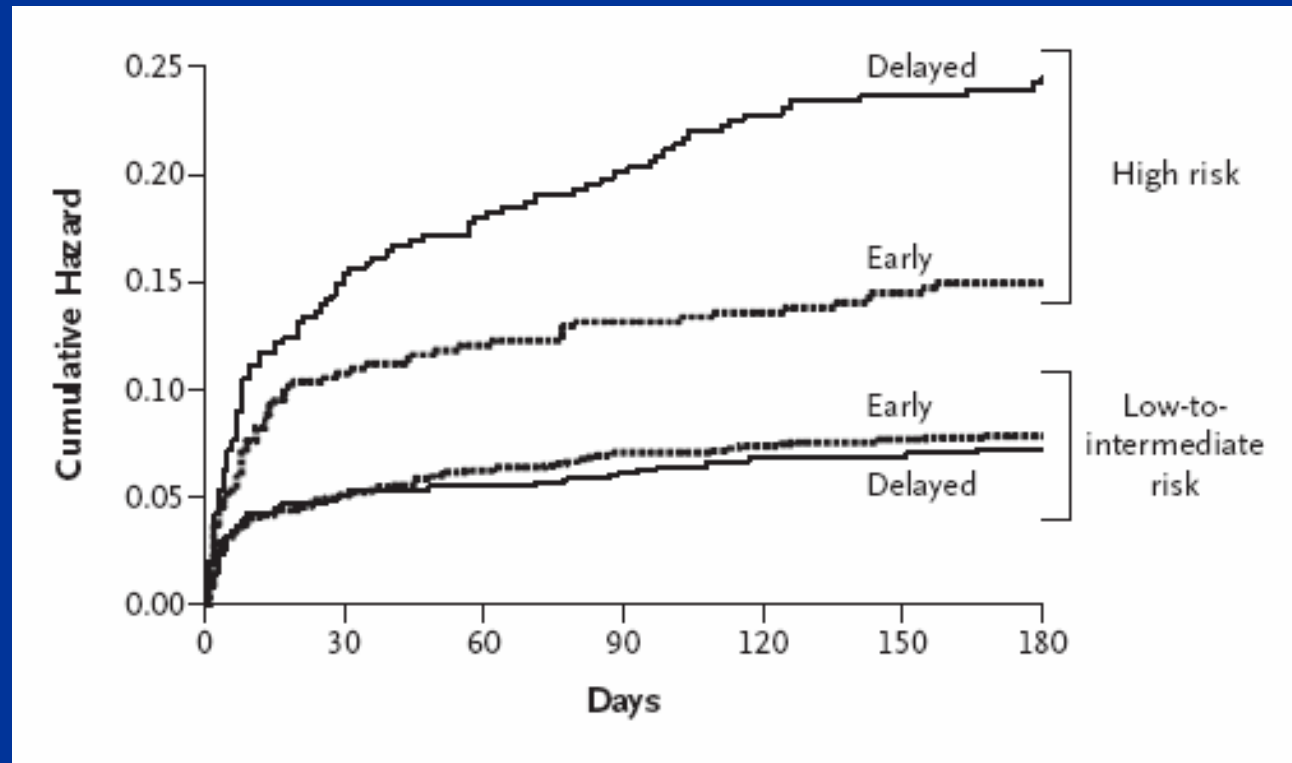
B Secondary Outcome



No. at Risk


Delayed	1438	1303	1243	1230	1209	1205	1187
Early	1593	1485	1417	1402	1394	1386	1366

RISCHIO CUMULATIVO PER OUTCOME PRIMARIO STRATIFICATO SECONDO SCALA DEL RICHIO DI GRACE



Un intervento “early” è quindi strategia superiore alla “delayed ” nei pazienti ad alto rischio (GRACE) sia per l’outcome primario che secondario .

Ancora incerto il timing ottimale.....

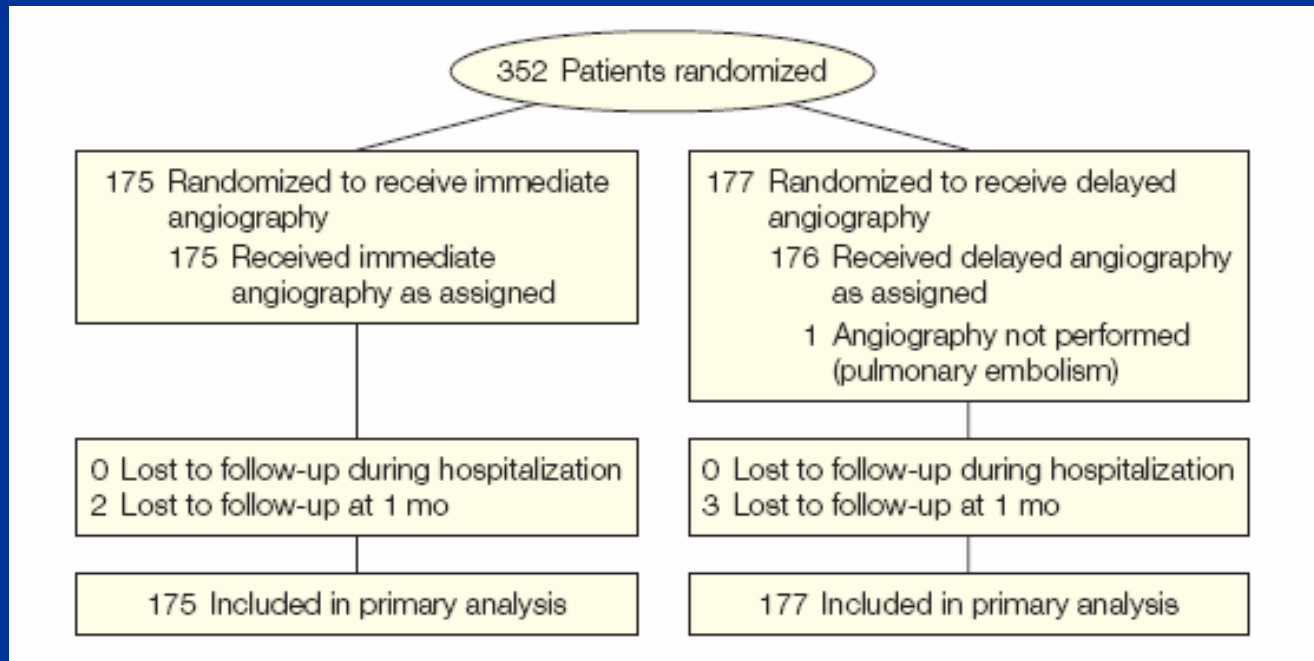
[JAMA](#). 2009 Sep 2;302(9):947-54.  [Links](#)

Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial.

[Montalescot G](#), [Cayla G](#), [Collet JP](#), [Elhadad S](#), [Beygui F](#), [Le Breton H](#), [Choussat R](#), [Leclercq F](#), [Silvain J](#), [Duclos F](#), [Aout M](#), [Dubois-Randé JL](#), [Barthélémy O](#), [Ducrocq G](#), [Bellemain-Appaix A](#), [Payot L](#), [Steg PG](#), [Henry P](#), [Spaulding C](#), [Vicaut E](#); [ABOARD Investigators](#).

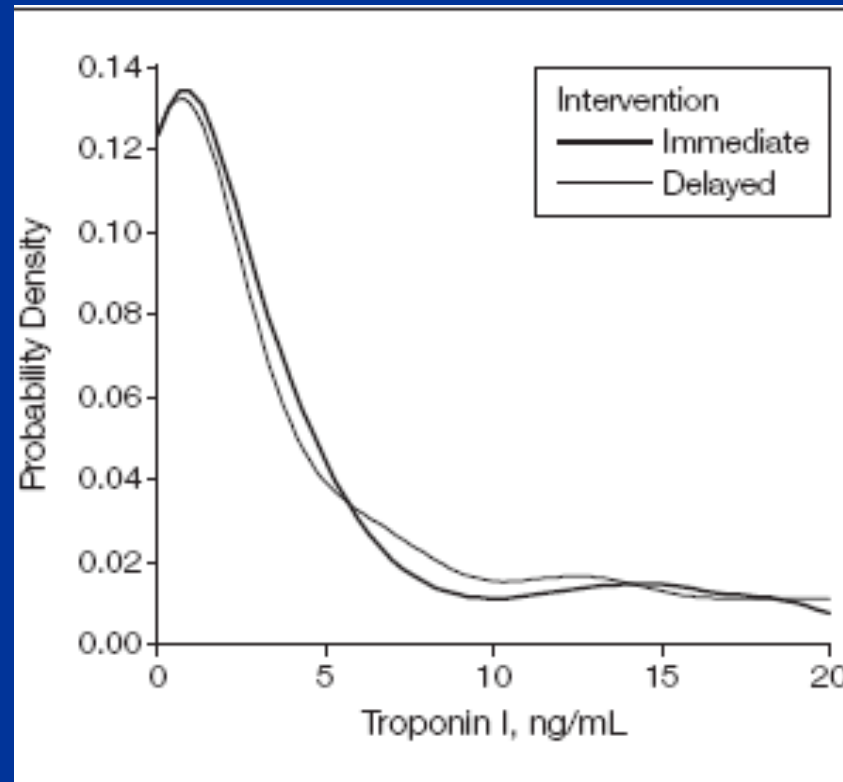
In patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation, a strategy of immediate intervention compared with a strategy of intervention deferred to the next working day (mean, 21 hours) did not result in a difference in myocardial infarction as defined by peak troponin level. TRIAL REGISTRATION: clinicaltrials.gov Identifier: NCT00442949.

ABOARD 2009



352 Pz nonstemi e TIMI score > 3 ;
Suddivisi in due bracci:
riperfusion entro 70 minuti vs 21 h.

END POINTI PRIMARIO: picco di troponina
END POINT SECONDARIO : morte,
infarto miocardico, rivascolarizzazione urgente
a 1 mese.



Il picco di troponina durante l'ospedalizzazione non differiva tra i due gruppi; la probabilità di infarto misurata tramite curva di picco della troponina era simile nelle due strategie messe a confronto.

End Point	Intervention Strategy, No. (%)		P Value
	Immediate (n = 175)	Delayed (n = 177)	
Peak troponin I during index hospitalization, median (IQR), ng/mL (primary end point)	2.1 (0.3-7.1)	1.7 (0.3-7.2)	.70
Death, MI, or urgent revascularization at 1 mo, (key secondary end point)	24 (13.7)	18 (10.2)	.31
Death (all-cause)	5 (2.9)	2 (1.1)	.28
MI	16 (9.1)	8 (4.5)	.09
Non-CABG-related	15 (8.6)	8 (4.5)	.12
Post-CABG	1 (0.6)	0 (0)	.50
Urgent revascularization	6 (3.4)	10 (5.6)	.32
PCI	5 (2.9)	7 (4.0)	.57
CABG	1 (0.6)	3 (1.7)	.62
Death, MI, urgent revascularization, or recurrent ischemia at 1 mo	37 (21.1)	38 (21.5)	.94
Recurrent ischemia with or without urgent revascularization at 1 mo	21 (12.0)	33 (18.6)	.08
Major bleeding at 1 mo	7 (4.0)	12 (6.8)	.25
Non-CABG-related	4 (2.3)	9 (5.1)	.26
CABG-related	3 (1.7)	3 (1.7)	>.99
Transfusion ≥2 units	6 (3.4)	10 (5.6)	.32
Transfusion ≥5 units	2 (1.1)	2 (1.1)	>.99
Thrombocytopenia	5 (2.9)	8 (4.5)	.41
Non-CABG	4 (2.3)	7 (4)	.54
Post-CABG	1 (0.6)	1 (0.6)	>.99

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass graft; IQR, interquartile range; MI, myocardial infarction; PCI, percutaneous coronary intervention.



***Grazie per
l'attenzione!***

TIMI Risk Score

Variabile predittiva	Punteggio	Definizione
Età ≥ 65 aa	1	Anamnesi familiare Ipertensione Ipercolesterolemia Diabete Fumo
≥ 3 fattori di rischio per cardiopatia ischemica	1	
Uso di aspirina negli ultimi 7 giorni	1	
Sintomi recente severi di angina	1	≥ 2 episodi anginosi nelle ultime 24 h
Elevazione marcatori cardiaci	1	Livello CK-MB o troponine cardio specifiche
Modificazioni ST ≥ 0,5 mm	1	
Stenosi coronarica nota ≥ 50%	1	

Punteggio	Rischio di end point prim. > 1 nei 14 gg successivi	Livello di rischio
0-1	5%	BASSO
2	8%	
3	13%	INTERMEDIO
4	20%	
5	26%	ALTO
6 o 7	41%	
End point primari: morte, IMA nuovo o ricorrente o necessità di procedura urgente di rivascularizzazione		