

La cardiopatia ischemica nell'anziano

Indice

Peculiarità della C.I. nell'anziano

1. Definizione ed epidemiologia

Regolazione del flusso coronarico
Eziopatogenesi dell'aterosclerosi
Morfologia della placca aterosclerotica
Evoluzione della placca
Rottura della placca

2. Forme cliniche

Ischemia silente
Angina stabile
Infarto miocardico acuto
Sindromi coronariche acute

3. Indici biumorali nella malattia coronarica acuta

Prognosi
Comorbilità nell'ischemico anziano

4. Terapia

Angina Stabile
Infarto Miocardico Acuto
Sindromi Coronariche Acute

5. Rimodellamento ventricolare

Prevenzione secondaria

Conclusioni

Letture consigliate

Cacciapuoti F. Ischemic heart disease in the elderly. Trends Med 2011; 11(4):137-161.

©2011 Pharma Project Group srl. ISSN: 1594-2848

Key words:
**ischemic heart disease
elderly**

Peculiarità della C.I. nell'anziano

La patogenesi della malattia coronarica in età avanzata è del tutto sovrapponibile a quella riscontrabile negli individui adulti e riconosce le stesse modalità, anche se complicata dalle modificazioni cardiovascolari età-dipendenti. L'incidenza dell'affezione invece è notevolmente diversa poiché l'ischemia coronarica presenta un'incidenza progressivamente crescente con l'avanzare degli anni, tanto che negli ultrasettantenni essa costituisce

la patologia cardiovascolare di più frequente riscontro in assoluto. Anche la presentazione clinica dell'affezione tende a modificarsi con l'aumentare dell'età. Infatti la variante più comunemente riscontrabile in età geriatrica è la cardiopatia ischemica silente, vale a dire la forma asintomatica o paucisintomatica e ciò sia per la frequente coesistenza di altre patologie quali il diabete mellito e le turbe dis-autonomiche che lo possono complicare, che per le manifestazioni artro-mialgiche. Pure la sedentarietà può contribuire

 **Federico Cacciapuoti**
Dipartimento di Medicina Interna e Geriatria
Seconda Università di Napoli
Piazza L. Miraglia, 2
80138 Napoli

alla ridotta o mancata sintomatologia anginosa. Inoltre, a differenza di quanto accade negli adulti, il sintomo di esordio di più comune riscontro negli ischemici anziani con deficit ossigenativi acuto è la dispnea improvvisa. Ad essa possono sostituirsi o accompagnarsi i sintomi tipici dello scompenso cardiaco fino all'edema polmonare, i deficit cerebrali transitori o non, la confusione mentale e aritmie di vario tipo. Le comorbidità, vale a dire la coesistenza di altre condizioni morbose tipiche dell'età geriatrica e la co-presenza di malattie croniche degenerative quali l'Alzheimer o il morbo di Parkinson proprie dell'età senile, condizionano significativamente sia la durata dell'ospedalizzazione che il tipo di terapia adottata e la mortalità immediata e a distanza. Un cenno a parte va fatto infine a proposito del trattamento terapeutico. In linea di massima, la terapia medica nella fase acuta della cardiopatia ischemica rimane la stessa che negli ischemici adulti, fatta eccezione per un uso più generoso degli inotropi simpaticomimetici. Naturalmente, per alcuni farmaci la posologia andrà opportunamente ridotta in relazione alle modificazioni farmacocinetiche e/o farmacodinamiche associate all'invecchiamento. Il trombolitico rimane il farmaco di ele-

zione per l'infarto miocardico con elevazione del tratto S-T (STEMI). Tuttavia, in considerazione del ritardo con cui i pazienti anziani vengono ricoverati nelle Unità Coronariche a causa della paucità o dell'atipicità delle manifestazioni dolorose e tenendo conto della frequente coesistenza degli eventi emorragici cerebrali e/o a carico di altri organi (stomaco, vescica), la terapia trombolitica viene attuata, in pratica, solo in poco più del 60% dei casi teoricamente trattabili. Al contrario, un'angioplastica primaria potrà essere eseguita se il tempo intercorrente tra l'inizio dei sintomi e l'arrivo in Ospedale è meno di un'ora e, sorprendentemente, l'intervento cruento dà nella maggior parte dei casi, degli esiti soddisfacenti. La rivascolarizzazione miocardica chirurgica, eseguita per la persistenza dei sintomi dopo un primitivo trattamento trombolitico o per un coinvolgimento esteso di uno o più rami coronarici, di solito si rivela efficace e si associa ad eccellente sopravvivenza a lungo termine. Tuttavia, la morbilità peri-operatoria, la mortalità precoce e la degenza complessiva sono ovviamente più elevate nell'anziano.

Tra le sequele anatomico-emodinamiche, il rimodellamento ventricolare sinistro post-infartuale rappresenta la

più frequente conseguenza dell'IMA nell'anziano. Esso è particolarmente accentuato ed evidente nel cuore senile e costituisce una fra le principali cause responsabili degli episodi di scompenso cardiaco post-infartuale nell'anziano. Per quanto concerne infine le altre complicanze, bisogna aggiungere che l'incidenza delle tachiaritmie sopraventricolari è decisamente aumentata. In particolare, la fibrillazione atriale è una complicanza che si riscontra comunemente dopo un IMA, mentre la disfunzione ventricolare sisto-diastolica, aggiungendosi alla compromissione diastolica tipica del cuore senile, può facilmente evolvere verso deficit acuti di irrorazione, in concomitanza di eventi banali intercorrenti, come una caduta, la diarrea, una sindrome influenzale, un episodio bronco-pneumonico etc. Un cenno a parte va fatto infine a proposito della prevenzione secondaria dell'affezione, che richiede una modificazione dello stile di vita, correzioni dietetiche ed una moderata ma costante attività fisica. A queste va aggiunta la necessità di una riduzione ponderale (in caso di obesità), la cessazione dell'abitudine al fumo e il trattamento delle patologie eventualmente associate, specialmente il diabete mellito e/o l'ipertensione arteriosa.

1. Definizione ed epidemiologia

L'insufficienza coronarica è una condizione morbosa derivante da un ridotto apporto di O₂ al muscolo cardiaco da parte dei rami coronarici epicardici. Essa crea una discrepanza tra fabbisogno e rifornimento di O₂ al miocardio e può essere cronica oppure si può manifestare come insufficienza coronarica acuta. Quest'ultima si può presentare, a sua volta, sotto forma di angina cronica stabile (che può arrivare fino all'IMA), oppure come angina instabile, infarto non-Q ed infarto con onda Q, nell'ambito di un coacervo sintomatologico e strumentale che va sotto il nome di Sindromi Coronariche Acute (SCA).

Una delle caratteristiche peculiari dell'insufficienza coronarica è il suo progressivo aumento di frequenza con l'avanzare dell'età. L'incremento età-dipendente della cardiopatia ischemica, anche in rapporto al sesso, è evidenziato nella figura 1.

Per effetto del costante allungamento della durata media della vita, si prevede che nel 2030 in Italia i pazienti di età superiore ai 65 anni costituiranno circa un

quarto dell'intera popolazione e che negli Stati Uniti gli ultrasessantacinquenni passeranno dal 12,4% al 19,6%. Contestualmente, assisteremo ad un aumento della frequenza della patologia coronarica, che diventerà, in assoluto, la più comune cardiopatia dell'età senile. Riferendoci alle singole classi di età, c'è da aggiungere che la coronaropatia costituisce il 3-4% di tutte le cause di malattia per le classi di età comprese tra i 45 e i 54 anni, passa al 8% per gli individui di età variabile da 55 ai 64 anni, al 13% per le persone tra i 65 e i 74 anni e a si attesta intorno al 16% per i pazienti ultrasessantacinquenni, con una leggera prevalenza per il sesso femminile. Nonostante questo andamento, va aggiunto che il tasso di mortalità per cardiopatia ischemica è andato riducendosi in questi ultimi anni, specialmente per effetto della capillare diffusione delle UTIC e per il sempre più largo impiego delle innovative e, per alcuni versi, rivoluzionarie metodiche diagnostiche (monitoraggio cardiaco) e delle più recenti misure terapeutiche (trombolisi ed angioplastica) delle forme acute.

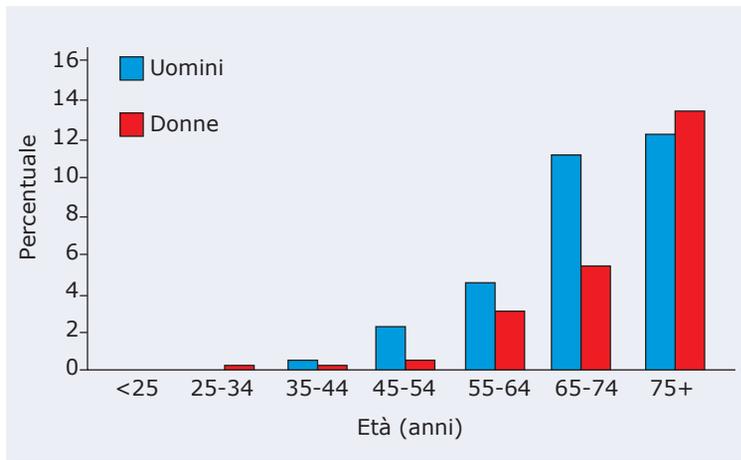
Regolazione del flusso coronarico

Prima di illustrare i meccanismi che conducono alla formazione della placca è necessario ricordare, sia pur brevemente, le caratteristiche della circolazione coronarica. È noto che l'O₂ necessario per la sintesi di ATP è fornito dai compartimenti arteriosi coronarici, disposti in serie e divisi in:

- 1) vasi di conduttanza, situati in sede epicardica;
- 2) vasi pre-arteriolarli, che occupano una posizione intermedia (nel muscolo cardiaco);
- 3) vasi arteriolarli, posti più profondamente nelle pareti cardiache.

Il primo comparto è composto da rami arteriolarli coronarici di calibro superiore a 500 μm ed ha funzioni di trasporto. I vasi pre-arteriolarli (tratto intermedio) presentano un calibro variabile da 100 μm a 500 μm ed hanno il compito di mantenere costante la "spinta" coronarica. I rami più distali sono le arteriole, dotate di un calibro inferiore a 100 μm e sono detti vasi di resistenza. Ovviamente, un evento infartuale riguarda solo l'ostruzione delle coronarie epicardiche, e l'esame coronarografico esplore solo queste ultime.

Figura 1. Incremento della frequenza della cardiopatia ischemica nei due sessi con il progredire dell'età.



Etiopatogenesi dell'aterosclerosi

L'aterosclerosi coronarica costituisce la causa preponderante della cardiopatia ischemica. Si tratta di un'affezione infiammatorio-degenerativa dell'intima arteriosa descritta per la prima volta da Rokitansky nel 1851 e successivamente meglio definita da Virchow, che propose per essa la teoria della trasudazione lipidica. Secondo questa ipotesi, l'accumulo sub-endoteliale di lipidi interagirebbe con elementi cellulari ed extracellulari e sareb-

be responsabile della proliferazione intimale che si conclude con la formazione della placca. Negli anni seguenti, Ross ha proposto una “teoria unificante” in grado di render ragione sia dell’accumulo lipidico subintimale (placca) che della formazione del trombo che segue all’eventuale rottura della stessa. In tempi più recenti, Fuster ha evidenziato poi che, in realtà, il processo aterosclerotico inizia con uno scompaginamento del sub-endotelio per continuarsi successivamente con una serie di eventi infiltrativo-proliferativi che si concludono con la formazione della placca. Una volta formatosi, questa tende a crescere, anche per l’intervento di determinate sostanze (interleuchine, prostaglandina, fibrinogeno, etc.), che agiscono in senso proliferativo in siti arteriosi particolarmente proni, come i punti di biforcazione dei vasi arteriosi.

Nel 1995 infine, gli Esperti del Comitato dell’Aterosclerosi dell’AHA hanno definitivamente chiarito le differenti fasi del processo aterosclerotico, suddividendole in 6 tappe. Le lesioni I-III sono considerate dei precursori silenti delle formazioni lipidiche avanzate. Le alterazioni intimali di tipo I consistono in un deposito lipidico rilevabile al microscopio ottico già in età giovanile. Quelle di II tipo sono costituite da un accumulo di macrofagi con inclusioni di diversa natura (lipidiche, linfociti T e mast-cellule). Queste ultime sono anche dette “strie gialle”. Le alterazioni di tipo III (lesioni intermedie), consistono di accumuli lipidici riscontrabili prevalentemente negli adulti giovani. La lesione di tipo IV costituisce l’*ateroma*, ed è dovuta alla deposizione e alla confluenza di lipidi extracellulari. Successivamente questi vengono circondati da tessuto fibroso (*fibroateroma*) (Va), oppure subiscono una prevalente deposizione di calcio (*lesione calcifica*) (Vb). Altre placche tendono a caratterizzarsi infine per la riduzione del “core” od anche per una riduzione del loro contenuto lipidico (Vc). A queste formazioni può far seguito la cosiddetta *lesione complicata*, dovuta ad ulcerazione (VIa), emorragia (VIb) e trombizzazione (VIc) della placca.

Il fibroateroma (lesione di tipo Va) e la lesione calcifica (lesione di tipo Vb) possono presentarsi secondo due forme prevalenti. La prima è caratterizzata da un abbondante “core” lipidico rivestito da un *cappuccio* fibroso piuttosto sottile ed è detta *placca instabile*. Questa può andare incontro a rottura piuttosto facilmente, con formazione di un’ulcerazione e/o di un’emorragia intra-placca. Successivamente queste placche fissurate si com-

Morfologia della placca aterosclerotica

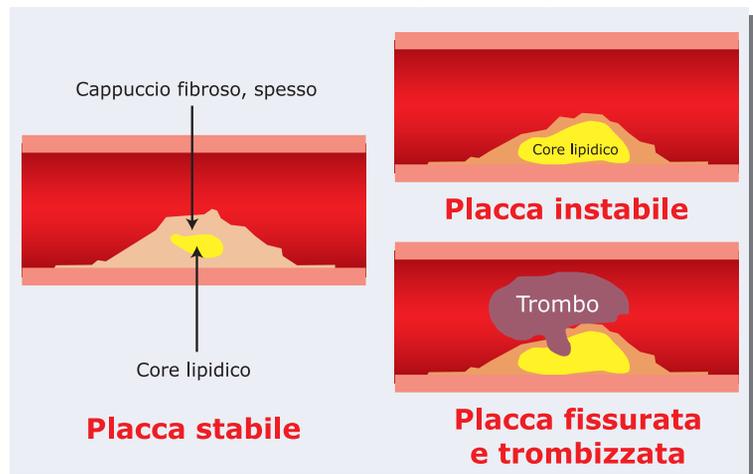
plicano ulteriormente, per la formazione di un trombo sulla placca ulcerata, che tende a limitare l’emorragia. Tale trombo però, che si forma con intenti riparatori, finirà per ostruire parzialmente o totalmente il lume coronarico, provocando un’ostruzione critica (figura 2-dx).

Il secondo tipo di placca è costituito invece da una formazione aterosclerotica che presenta un piccolo “core” a prevalente conformazione fibro-calcifica, rivestita da un *cappuccio* abbondante e ben evidente. Questo è l’aspetto tipico di una *placca stabile* (figura 2-sx).

Sono questi gli aspetti anatomo-patologici dei due tipi principali neoformazioni ateromasiche (placche). Tuttavia, per modificazioni verificantesi successivamente alla loro formazione, è possibile che una placca instabile si trasformi in una placca relativamente stabile. Inversamente, una placca stabile può andare incontro nel tempo ad un processo di instabilizzazione.

Successivamente queste placche fissurate si com-

Figura 2. Morfologia della placca stabile, caratterizzata da un piccolo “core” ed uno spesso cappuccio, prevalentemente di natura fibrosa (sin.). Aspetto tipico di una placca instabile, che si caratterizza per abbondante “core” circondato da un sottile cappuccio (dx). In seguito alla sua ulcerazione si forma un trombo, che può essere totalmente o parzialmente occlusivo (dx. in basso).



Evoluzione della placca

La **placca stabile**, accrescendosi progressivamente nel sub-endotelio, tende a ridurre il flusso coronarico nei vasi di conduttanza, provocando in tal modo una discrepanza tra la quantità di O_2 fornito e quella richiesta dal miocardio, che si manifesta solitamente solo in occasione di maggiori richieste (angina da sforzo). Allorquando però la riduzione dell'entità del flusso supera il 90-95% si potrà realizzare un Infarto Miocardico Acuto (IMA), che si può verificare sia in corso di uno sforzo anche di lieve entità che, sia pur più raramente, addirittura in condizioni di riposo.

La differente conformazione morfo-strutturale della **placca instabile** è alla base della sua evoluzione successiva. Questa sarà caratterizzata dalla rottura del *cappuccio* (per cause intercorrenti), dalla frantumazione del *core* e dalla successiva organizzazione trombotica intra-placca.

Rottura della placca

Le cause responsabili della frattura del *cappuccio* sono costituite da fattori meccanici (shear stress), che di solito agiscono nel tratto di congiunzione tra la placca e la parete vascolare (spalla); da variazioni pressorie endoluminali e di frequenza cardiaca (tachicardia). Al di fuori di questi fattori "meccanici", l'infiammazione ad opera di agenti infettivi svolge un ruolo preminente. A conferma dell'intervento di un processo infiammatorio vi è il costante rinvenimento prossimalmente alla zona di rottura della placca, di elevate concentrazioni di proteina C reattiva (PCR). Pure l'interleuchina-6 si riscontra abbastanza spesso. Tra gli agenti infettivi più frequentemente responsabili dell'infiammazione, sono stati elen-

cati la *Chlamydia pneumoniae*, il Cytomegalovirus e l'*Helicobacter pylori*. Il ritrovamento (nel tratto coinvolto) di anticorpi specifici verso questi stessi microrganismi rappresenta la riprova del loro intervento nel processo di frantumazione della placca. La sorgente dello stimolo infettivo-infiammatorio è talora situata all'interno del circolo coronarico, altre volte è costituita da foci extravascolari (infezioni gengivarie, localizzazioni bronchiali o gastriche, prostatiti, diverticoli intestinali, etc).

Da un punto di vista patogenetico la sequela degli eventi che portano alla frantumazione della neoformazione ateromasica è la seguente: l'infiammazione acuta determina nella placca l'attivazione dei macrofagi (che si trovano nella stessa), in grado di secernere enzimi ad attività proteolitica: le Metalloproteinasi (MMP), capaci di "digerire" i componenti della matrice extracellulare del *cappuccio*. All'attivazione macrofagica si accompagna pure una diminuita increzione di SMC (Smooth Muscle Cells), responsabili della produzione di enzimi che inibiscono l'attività delle MMP e perciò definiti Inibitori delle MMP (IMMP). Normalmente l'integrità del *cappuccio* è la risultante di un equilibrio dinamico che si instaura tra attività delle MMP e degli IMMP. Allorquando l'attività delle MMP prevale su quella degli IMMP (cosa che avviene nel corso di un processo infiammatorio acuto), si realizzerà la lisi del *cappuccio* (che prevale sull'apposizione fibrotica), con interruzione della sua continuità. A questo primo fenomeno farà seguito la penetrazione del sangue circolante nella placca frantumata (dissezione emorragica). La presenza all'interno della placca ulcerata di sostanze

dotate di potente azione procoagulante, tra cui il *tissue factor*, innesca un potente processo coagulativo che si concluderà con la formazione del trombo. Quest'ultimo, occupando buona parte del lume vasale, ridurrà criticamente ed in modo improvviso il flusso coronarico, dando origine ad una discrepanza tra apporto e richiesta di O_2 al miocardio, che si evidenzierà sotto forma di SCA.

Come si può notare, la fisiopatologia della cardiopatia ischemica acuta riconosce due differenti meccanismi patogenetici dipendenti dalla diversa morfologia della placca: il primo è imputabile ad un progressivo ispessimento della neoformazione aterosclerotica che, riducendo l'entità del flusso coronarico, fa sì che un aumento del carico di lavoro (sforzo) provochi un'ischemia acuta (*ischemia ad alto flusso*). Questa viene così definita poiché si manifesta in concomitanza ad un aumento massimale del flusso. Il secondo meccanismo è dovuto invece alla formazione di un trombo su una placca ulcerata che, riducendo criticamente il lume vasale, darà origine ad un'ischemia miocardica acuta, che si verifica anche in presenza di un flusso ridotto (*ischemia a basso flusso*).

In altre parole, nella prima variante la causa dell'ischemia è secondaria ad una stenosi coronarica indotta da una placca che si è ispessita progressivamente e che diventa critica (per discrepanza) solo per un aumento eccessivo della richiesta di O_2 (*angina da sforzo*). Nella seconda invece, viene chiamato in causa un trombo organizzatosi su una placca ulcerata, che ostruirà parzialmente o totalmente il lume coronarico, provocando un calo dell'apporto di O_2 e quindi la comparsa di una sintomatologia

anginosa, che perciò sarà indipendente da un aumento delle richieste potendosi verificare anche a riposo (*angina a riposo*).

2. Forme cliniche

Ischemia silente

L'insufficienza coronarica cronica e talora anche quella acuta possono essere caratterizzate da una sorprendente assenza di sintomatologia anginosa, per cui questa può essere considerata alla stregua di un "iceberg" (figura 3). Tale condizione va sotto il nome di "ischemia miocardica silente" ed è diagnosticata solamente in circa il 50% dei pazienti ischemici. Si tratta di una condizione di transitoria mancanza di una sufficiente quantità di ossigeno al muscolo cardiaco, che non dà alcun sintomo e si riesce a diagnosticare solo attraverso esami specifici.

La maggior parte dei pazienti con ischemia silente presentano una condizione di angina stabile. La rottura della placca e la conseguente formazione di un trombo sono piuttosto raramente causa di ischemia silente. La prevalenza di ischemia silente nei pazienti ischemici è stimata tra il 25 e il 50%. Si stima che il 70-80% degli eventi ischemici

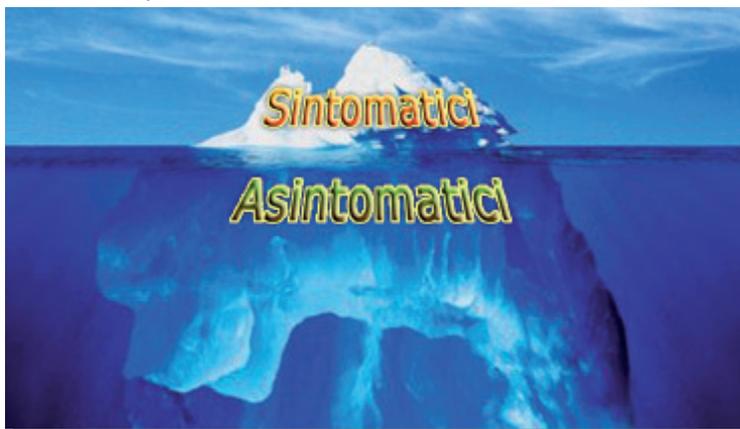
decorrono in maniera asintomatica. In tale condizione, la "sofferenza cardiaca" è costituita "solo" da una dispnea dopo modici sforzi e/o da edemi declivi, da un senso di vago malessere, oppure da segni strumentali di disfunzione ventricolare. Ma, nella maggior parte dei casi manca una qualsiasi sintomatologia dolorosa toracica che possa far sospettare una patologia coronarica significativa e viene a mancare qualunque altro segno fisico e/o emodinamico di ridotta perfusione miocardica. L'assenza di sintomatologia dolorosa non trova a tutt'oggi una spiegazione esauriente, anche se in alcuni soggetti è da imputare ad una più alta soglia del dolore, secondaria ad un'elevata produzione di endorfine, ad innalzamento di tale soglia, oppure ad un'alterazione del tono vasomotorio. Alcuni ritengono invece che una piccola area ischemica sia fonte di dolore meno intenso e duraturo rispetto ad un'area più estesa. In qualche caso la presenza di un circolo collaterale nell'area ischemica può alterare la percezione del dolore, riducendo l'entità dell'ischemia. Altri Autori affermano infine che un'ischemia di breve durata potrebbe essere

asintomatica, mentre una prolungata ischemia potrebbe diventare sintomatica.

La cardiopatia ischemica silente è un'evenienza piuttosto comune nei pazienti anziani, sia per una ridotta percezione del sintomo dolore da parte tipica di questi, che per anomala percezione dello stesso. Anche la sedentarietà che caratterizza l'invecchiamento contribuisce ad aumentarne l'incidenza, così come la dis-autonomia dipendente specialmente dal diabete mellito (di cui sono frequentemente affetti i pazienti anziani). In questi (anziani diabetici), l'assenza di qualunque segno clinico di ischemia miocardica arriva ad interessare circa l'80% degli eventi critici e può riguardare sia l'ischemia acuta che le manifestazioni croniche.

Anche nei pazienti diabetici, oltre che negli anziani, l'ischemia miocardica silente si riscontra piuttosto frequentemente, con una prevalenza che si aggira intorno al 10-20%. In proposito, va pure sottolineato che la combinazione dell'ischemia miocardica silente e della microalbuminuria identifica un sottogruppo di pazienti diabetici a rischio particolarmente elevato. Osservazioni piuttosto recenti condotte nei diabetici dimostrano infine che un marker piuttosto fedele di ischemia silente è la disfunzione erettile (DE), la cui prevalenza in questa classe si aggira intorno al 34% contro un 4,7% di DE nei non-diabetici. In rapporto ad eventuali sintomi che possano far sospettare l'affezione, i pazienti con ischemia silente sono stati suddivisi da Cohn in tre tipi. Nel tipo I sono compresi individui totalmente asintomatici, considerati privi di qualunque "sistema di allarme" anginoso. Agli ischemici di tipo II appartengono colo-

Figura 3. "Iceberg" simulante la diversa espressività sintomatologica della "cardiopatia ischemica silente".



ro che hanno già sofferto di un pregresso episodio infartuale, mentre quelli di tipo III sono i più numerosi e sono quelli che hanno presentato uno o più episodi anginosi, manifestantesi però in maniera parzialmente o totalmente anomala.

Di solito l'ischemia silente viene riconosciuta in modo del tutto fortuito, per un sottoslivellamento del tratto S-T all'E.C.G. e/o per una positività alla prova da sforzo, oppure ad un'indagine Holter o alla perfusione miocardica.

Angina Stabile

Più spesso tuttavia, una placca che riduce di almeno il 75% il lume vasale si manifesta (solitamente in occasione di aumentate richieste) con la comparsa di un dolore in sede precordiale, spesso complicato dalle manifestazioni neurovegetative che, nell'anziano, possono essere prevalenti. Si parla in tali casi di *Angina Stabile (AS)*. Il termine di AS è dovuto al fatto che i sintomi si manifestano in seguito ad determinato tipo di sforzo (ad es: la salita di un certo numero di scalini, un percorso a piedi ben definito, un pranzo abbondante, l'atto di svestirsi, etc.) e si ripetono dopo uno sforzo pressochè di pari entità.

L'AS è due volte più frequente negli uomini che nelle donne. In entrambi i sessi però la sua frequenza aumenta proporzionalmente all'età, interessando il 2-5% degli individui tra i 45 e i 54 anni e l'11-20% di quelli tra i 65 e i 74 anni. Dopo i 75 anni, la prevalenza dell'affezione diventa ancora maggiore ed è pressochè sovrapponibile nei due sessi.

Da un punto di vista fisiopatologico bisogna ricordare che un ridotto apporto di O₂ al muscolo cardiaco provoca una pro-

gressiva riduzione del suo metabolismo aerobico mentre quello anaerobico tende ad aumentare, con produzione di acido lattico e di idrogenioni liberi. Parallelamente si riduce la formazione di ATP, responsabile delle normali attività dei cardiomiociti. Queste modificazioni nella captazione di O₂ provocano, a loro volta, una serie di alterazioni funzionali della cellula muscolare cardiaca che, nel loro insieme, costituiscono la cosiddetta "cascata ischemica". Questa inizia con uno sbilanciamento tra richiesta e rifornimento di O₂ da parte del muscolo cardiaco. Ad essa fa seguito un'alterazione della cinetica cellulare, seguita da una compromissione sisto-diaistolica della cavità ventricolare. A queste succedono alcune modifiche dell'attività elettrica e solo in ultimo (ed incoantemente) compare il sintomo dolore. L' "angor" di solito è costituito da un dolore costrittivo o gravativo localizzato in sede retrosternale o all'emitorace sinistro, spesso irradiantesi al versante ulnare dell'avambraccio omolaterale, al collo o alla mandibola oppure posteriormente, in corrispondenza del II-IV spazio interscapolare.

In alcuni casi l'angina compare in situazioni particolari, come l'assunzione della posizione clinostatica (angina da decubito) o dopo un pasto abbondante (angina post-prandiale).

Essa è dovuta a sostanze algogene generate dal metabolismo anaerobico, che stimolano le terminazioni nervose sensitive, attraverso specifici recettori situati a livello del midollo spinale. Dal midollo, tali stimoli vengono convogliati ai centri nervosi superiori, dove vengono integrati fino a manifestarsi sotto forma di dolore anginoso. Talora, il dolore viene percepito come sensazione di oppressione o di costrizione, più raramente come un bruciore localizzato in sede precordiale.

In alcuni casi (specialmente negli anziani) al dolore si sostituisce una sensazione di difficoltà respiratoria o di blocco toracico.

La crisi anginosa può essere graduata secondo una scala elaborata dalla Società Cardiovascolare Canadese e può essere suddivisa in 4 classi (tabella 1).

Tra le manifestazioni neurovegetative di accompagnamento o sostitutive al dolore anginoso sono comprese, oltre che la di-

Tabella 1. Suddivisione dei sintomi anginosi in 4 classi in rapporto all'intensità degli stessi e alle loro modalità di comparsa, secondo la Società Cardiovascolare Canadese.

CLASSE	DESCRIZIONE
classe I	l'attività ordinaria, come il cammino o la salita, non determina alcun sintomo.
classe II	la sintomatologia anginosa è indotta dalle emozioni, dal freddo, dall'alimentazione o da un percorso in salita.
classe III	è presente una marcata limitazione per qualunque attività fisica ordinaria.
classe IV	impossibilità di eseguire qualunque attività senza la comparsa di angina. Talora i sintomi anginosi possono essere presenti anche a riposo.

spnea, anche la nausea e/o il vomito, oppure nausea, vertigini e senso di malessere. Durante l'attacco, molti pazienti appaiono pallidi, in preda ad una sudorazione algida, altre volte sono irrequieti e agitati. Spesso la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa risultano elevate, altre volte invece può verificarsi un abbassamento eccessivo dei valori pressori e talora anche della frequenza cardiaca, con vertigini e sensazione di svenimento.

L'AS si caratterizza per la scomparsa o l'attenuazione del sintomo-dolore entro uno o due minuti dall'interruzione dello sforzo o dall'assunzione di nitrati. Al contrario, per un'ostruzione che supera il 90% del lume coronarico, una durata della sintomatologia dolorosa superiore ai 20' che si presenta anche a riposo e in presenza di una insensibilità ai nitrati, si parlerà di IMA. Questo si verifica in genere in corso di uno sforzo fisico o di una condizione stressante, raramente però può manifestarsi pure a riposo.

Tuttavia, nel paziente ischemico in età avanzata, la percezione del tipico dolore anginoso (come si è accennato) può essere ridotta e/o alterata. Le cause di questa anomala percezione rimangono tuttora poco chiare. Alcuni ritengono che siano da ricondurre ad un alterato meccanismo propriocettivo periferico di tipo dis-autonomico. Altri lo riportano a modificazioni età-dipendenti a carico del S.N.C. Probabilmente il meccanismo è multifattoriale, intervenendo sia meccanismi dis-autonomici periferici che una modificazione del S.N.C.

Diagnosi di AS

In tutti i pazienti con sospetta angina va eseguito un esame

Figura 4. Quadro elettrocardiografico dell'Angina Stabile. Alterazioni del tratto S-T e dell'onda T più evidenti nelle derivazioni laterali.

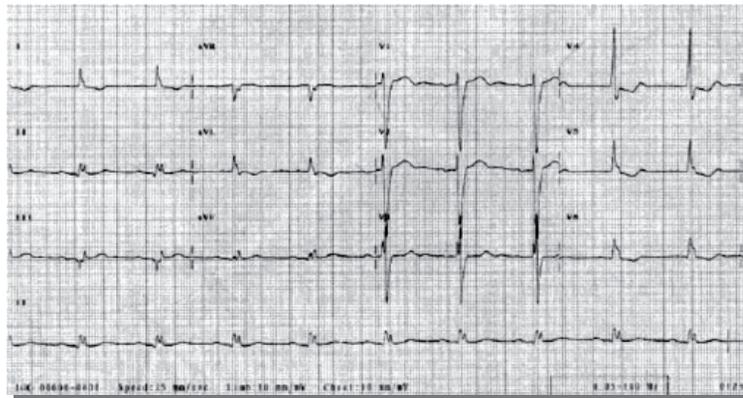
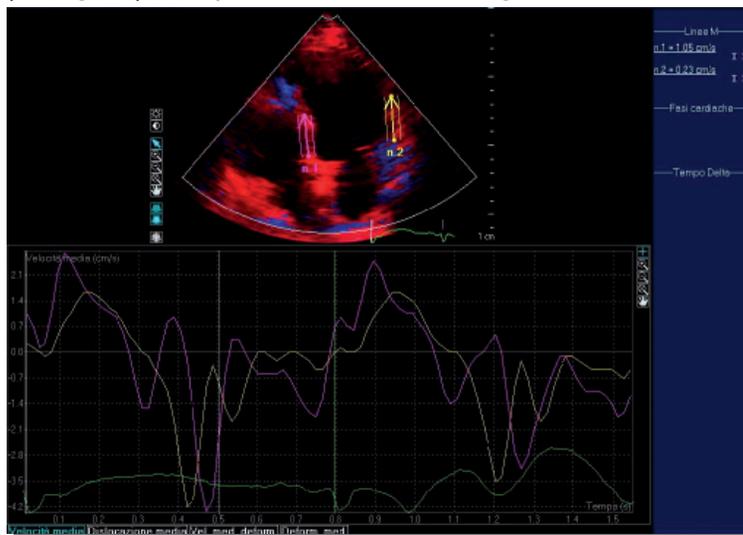


Figura 5. "Strain quantification" del ventricolo sinistro. Modesto ritardo della cinetica settale (linea rossa) rispetto a quella parietale (linea gialla) in un paziente con sindrome anginosa.

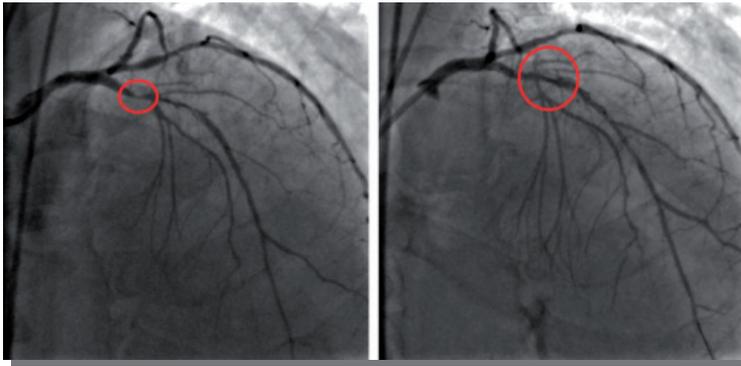


elettrocardiografico, che evidenzierà un appiattimento o un'inversione del tratto S-T e/o dell'onda T (figura 4).

Tuttavia, in circa il 50% dei casi l'e.c.g. basale può risultare del tutto normale e la maggior parte dei pazienti anginosi viene identificato solo in corso di un test da sforzo, che evidenzierà una depressione del punto J e un sottoslivellamento del tratto S-T e/o dell'onda T. E' da notare che talora il sottoslivellamento del tratto S-T diventa evidente solo nella fase di recupero dall'esercizio fisico, da

qui l'importanza di monitorizzare il paziente per almeno 5' dopo la fine dello stesso, specialmente se si tratta di pazienti anziani. Allorquando il test risulti dubbio o negativo, pur in presenza di una sintomatologia anginosa, si può far ricorso alla scintigrafia miocardica perfusionale a riposo e dopo sforzo (SPECT), che evidenzierà un difetto reversibile di perfusione. Anche l'indagine ecocardiografica basale può risultare del tutto normale, tuttavia l'esecuzione di un'ecocardiografia da stress è generalmente in grado

Figura 6. A sinistra. Esame coronarografico che evidenzia una stenosi "critica" di un ramo coronarico (cerchietto rosso). A destra. Correzione della stenosi coronarica mediante PTCA (cerchietto rosso).



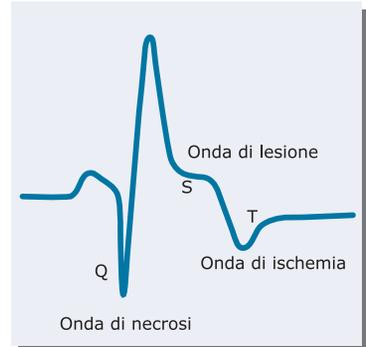
di evidenziare tale condizione. Di solito si fa ricorso alla dobutamina o al dipiridamolo (ecocardiografia da stress). Va aggiunto che oggi, alcune tecniche ecocardiografiche (Tissue Doppler Imaging, strain, speckle tracking, etc.) consentono di identificare aree miocardiche ipocinetiche e/o una disfunzione ventricolare anche in condizioni di riposo (figura 5).

Si può anche ricorrere alla Tomografia Computerizzata MultiStrato (TCMS), che è più sensibile della Risonanza Magnetica (RM) ma che, al momento, non è molto diffusa.

Allorché i diversi tests incruenti risultino non-diagnostici pur in presenza di malattia coronari-

ca, si ricorre all'esame angiografico che costituisce l'indagine di riferimento (gold standard) per la malattia coronarica (figura 6). Si tratta di un esame invasivo che, nonostante presenti un rischio piuttosto basso, è gravato da complicanze serie come l'infarto o l'ictus, particolarmente frequenti nel paziente anziano, in cui la loro incidenza può aumentare anche di tre volte rispetto all'adulto. Questa indagine, oltre a fornirci informazioni sul numero e sulla criticità delle placche, permette anche di eseguire l'intervento correttivo di angioplastica senza o con applicazione di stent. Il suo limite più importante è tuttavia costituito dall'impossibilità di

Figura 7. Pattern elettrocardiografico tipico di un IMA. Sono evidenti l'onda Q di necrosi; il tratto S-T da lesione e l'onda T dovuta all'ischemia.

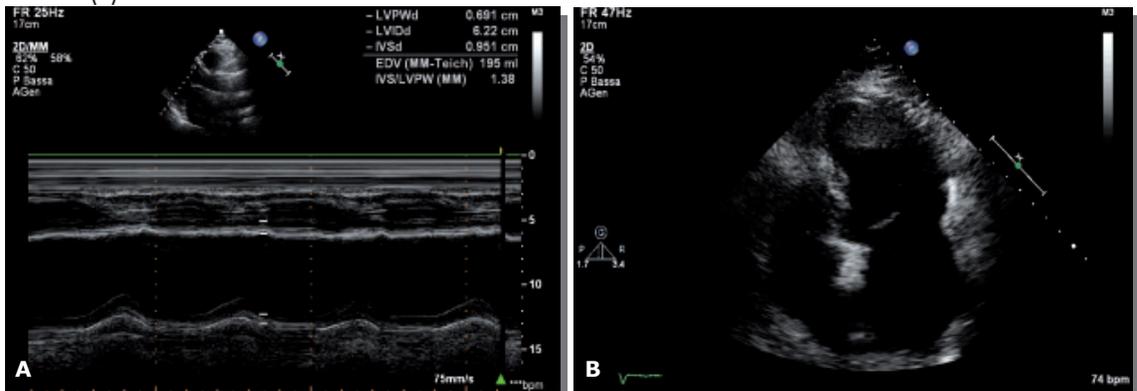


ottenere una caratterizzazione morfologica della placca.

Infarto Miocardico

Una placca stabile sub-occlusiva (>90%) può evolvere in IMA, che si verifica generalmente in corso di un'ulteriore richiesta di O_2 (sforzo) e raramente anche a riposo. Oltre al dolore precordiale più o meno tipico ed insensibile ai nitrati, sul piano ecografico, nella fase acuta esso è caratterizzato dai segni tipici, vale a dire: presenza di onda Q (onda di necrosi) nelle derivazioni coinvolte; alterazioni della ripolarizzazione del tratto S-T (onda di lesione) e inversione dell'onda T (onda di ischemia) nel tratto

Figura 8. Ecocardiografia M-Mode: è evidente un'acinesia ed un assottigliamento del setto interventricolare rispetto alla normale contrattilità della parete posteriore del ventricolo sinistro (A). Ecocardiografia B-Mode: acinesia, assottigliamento e mancato ispessimento sistolico della zona setto-apicale del ventricolo sinistro (B).



miocardico corrispondente alla zona di “penombra ischemica” (figura 7). Nei giorni successivi all’episodio acuto, l’onda Q tende ad approfondirsi e stabilizzarsi; l’onda di lesione si attenua progressivamente fino a scomparire (in quanto dovuta all’edema peri-infattuale), mentre le alterazioni di tipo ischemico diventano progressivamente meno evidenti.

All’indagine ecocardiografica mono-dimensionale si osserva

un’acinesia della parete ventricolare coinvolta mentre l’esame b-Mode mostra un’acinesia ed un assottigliamento e mancato ispessimento sistolico del tratto interessato dalla necrosi (figura 8).

Recentemente sono state introdotte metodiche ecocardiografiche innovative (doppler tissutale, strain quantification, color kinesis, ecocardiografia 3D, etc.) capaci di evidenziare in maniera precisa la sede e il tipo della

compromissione della cinesia parietale e di definire l’estensione e la sede del deficit cinetico (figure 9 e 10). Naturalmente la zona acinetica si rivelerà pure alla scintigrafia perfusionale eseguita a riposo.

Sindromi Coronariche Acute

Tuttavia, le manifestazioni ischemiche acute più frequenti sono quelle conseguenti all’ulcerazione di una placca instabile. In queste forme il trombo, organizzatosi sulla placca ulcerata, riduce in maniera critica il lume vasale, rendendosi responsabile di una improvvisa ed importante diminuzione di flusso, che può dar luogo ad una serie di manifestazioni cliniche che vanno sotto il nome di *Sindromi Coronariche Acute (SCA)*. Poiché in questi casi la crisi di “angor” è sganciata da qualsiasi variazione del consumo di O_2 , essa si manifesterà indipendentemente da qualunque tipo di sforzo e spesso anche durante il riposo notturno.

Se la riduzione del lume coronarico non è totale, non si verificherà alcuna necrosi del segmento miocardico corrispondente, per cui si parlerà di *Angina Instabile (AI)* per quanto abbiamo detto precedentemente. Allorquando invece l’occlusione del ramo coronarico è completa e di durata tale da provocare una necrosi del parenchima, si realizzerà un infarto miocardico acuto (IMA). In tali casi, a seconda che la necrosi del tessuto miocardico sia stata parziale o totale, si parlerà di IMA senza Elevazione del tratto S-T (*NSTEMI=Non ST Elevation Myocardial Infarction*) o di IMA con Elevazione del segmento S-T (*STEMI=ST Elevation Myocardial Infarction*) (figura 11).

Sul piano epidemiologico va ag-

Figura 9. Color-kinesis del ventricolo sinistro nello stesso paziente. E’ evidente un ridotto spettro colorimetrico (indice di compromessa contrattilità) a carico del setto interventricolare e del tratto apico-settale.

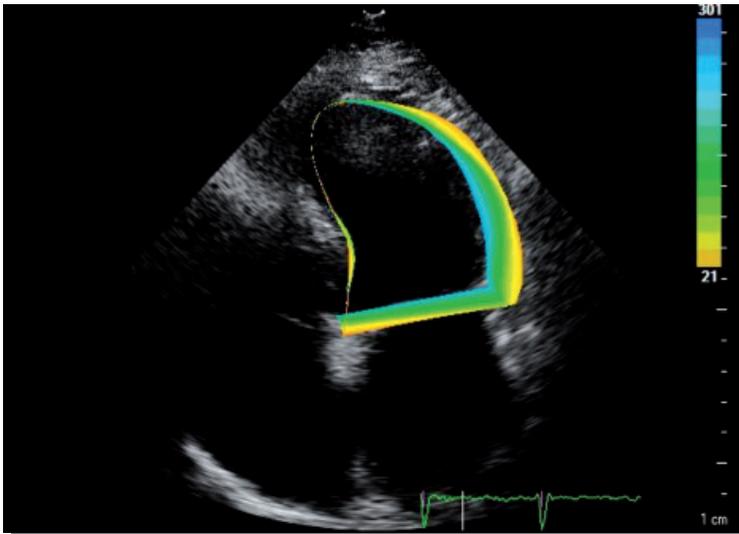


Figura 10. Ecocardiografia 3D del ventricolo sinistro. Ridotta contrattilità del tratto basale del setto (linea verde) e della zona apico-settale (linea bianca), dovuta a pregressa necrosi miocardica.

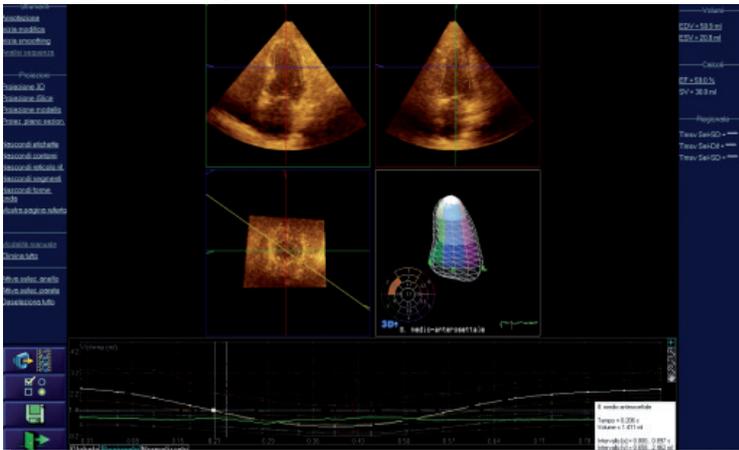


Figura 11. Aspetti diversi del complesso rapido ventricolare in un soggetto normale (in alto) e nelle diverse evenienze (STEMI e NSTEMI) della sindrome coronarica acuta (SCA).

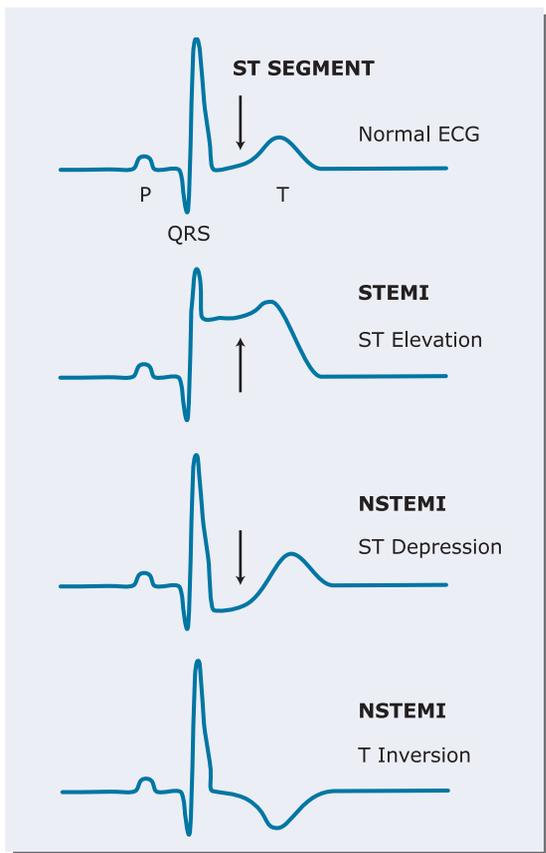
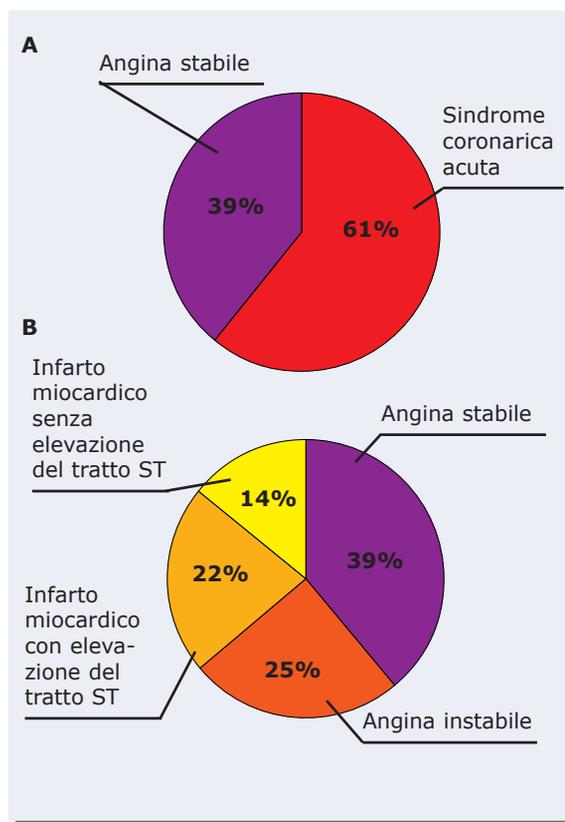


Figura 12. Incidenza percentuale dell'AS e delle SCA (A). Suddivisione delle diverse forme di SCA in rapporto alla loro incidenza percentuale ed incidenza percentuale dell'AS (B). (Modificato da: Italian Survey 2005 - www.gise.it).



giunto che, nonostante la netta riduzione della mortalità per cardiopatia ischemica acuta registrata nell'ultimo decennio, il numero dei ricoveri per SCA è in costante aumento. Le ragioni di questo comportamento sono duplici: da una parte l'adozione di criteri diagnostici meno restrittivi necessari per la diagnosi di SCA, dall'altra la riduzione della mortalità dopo un primo IMA, con un'aumentata probabilità di andare incontro ad un episodio di SCA. Bisogna anche ribadire che nell'ambito delle SCA, gli episodi di AI e STEMI sono più frequenti, mentre i NSTEMI si verificano con una frequenza leggermente inferiore. Nella figura 12 è riportata la

percentuale degli episodi di angina stabile e di SCA nella popolazione generale (in alto) e la suddivisione percentuale tra angina stabile e le diverse manifestazioni di SCA (in basso).

Clinicamente, l'AI può manifestarsi con un'ampia varietà di sintomi, che vanno dal dolore anginoso prolungato (intorno ai 20 min.) a riposo, che compare per la prima volta (*angina de novo*), al rapido peggioramento di una condizione anginosa precedente (*angina in crescendo*). La sua classificazione dovuta a Braunwald, che consente anche una stratificazione prognostica, prevede una forma **primaria** che si presenta con i caratteri descritti precedentemente, un'angina **se-**

condaria complicata da fattori precipitanti non-coronarici, come ad es. un'anemia o un'infezione e l'angina **post-infartuale**, che insorge successivamente ad un episodio infartuale. La gravità dell'angina può essere anche definita sulla base di una versione modificata della classificazione della Canadian Cardiovascular Society (tabella 2).

Contrariamente all'AI, l'IMA (sia STEMI che NSTEMI) si caratterizza invece per la durata protratta della sintomatologia anginosa (oltre i 20') e la sua insensibilità ai nitrati. Spesso negli ultrasessantenni la crisi di "angor" è complicata o sostituita da astenia, vomito, sudorazione

Tabella 2. Gravità dell'AI secondo la C.C.S.

- 1) Angina di nuova insorgenza
- 2) Angina ingravescente
(entro gli ultimi 2 mesi)
- 3) Angina post-infartuale
(entro 2 settimane dall'IMA)

profusa, dispnea, segni di scompenso cardiaco o anche dalla morte improvvisa. Altre volte è presente solo un bruciore o un peso in sede epigastrica. In qualche caso l'esordio è fuorviante ed è costituito da una sindrome ischemica cerebrale o da un'angina mesenterica; in non poche evenienze l'IMA si presenta con aritmie ipo/ipercinetiche o con una sincope. In circa l'8-12% dei casi infine, specialmente nell'anziano può decorrere in maniera del tutto asintomatica o con sintomi sfumati.

Nei casi tipici invece, la sensazione dolorosa toracica si irradia al versante ulnare dell'avambraccio sinistro o ad entrambi gli arti superiori; frequente è anche la localizzazione dolorosa alle mandibole e la sudorazione profusa con abbassamento dei valori pressori. All'esame obiettivo, spesso è possibile apprezzare uno sdoppiamento paradossale del secondo tono, imputabile ad una disfunzione ventricolare. Un terzo tono è udibile nel 15-20% dei casi. Abbastanza frequentemente si riporta uno sfregamento pericardico o un soffio sistolico sul focolo mitralico, indicante una disfunzione o la rottura di un muscolo papillare.

Diagnosi delle SCA

All'e.c.g., l'AI si riconosce per una depressione del tratto S-T che si può accompagnare ad un'inversione o ad un appiattimento dell'onda T. Le modifi-

cazioni elettrocardiografiche che si riscontrano nell'IMA invece variano a seconda del tipo di infarto. In presenza di un'ostruzione sub-totale del ramo coronarico coinvolto, il segmento S-T mostrerà una depressione con inversione o appiattimento della T, analogamente a quanto già descritto per l'AI. Questa mancata elevazione del tratto S-T si verifica quando la necrosi è incompleta e giustifica la sua denominazione (Non ST-Elevation Myocardial Infarction). Pertanto, nell'ambito delle SCA, i quadri elettrocardiografici dell'AI e del NSTEMI saranno del tutto sovrapponibili. Invece l'ostruzione totale e prolungata del ramo coronarico coinvolto è caratterizzata da un'elevazione del segmento S-T e l'infarto corrispondente è detto ST-Ele-

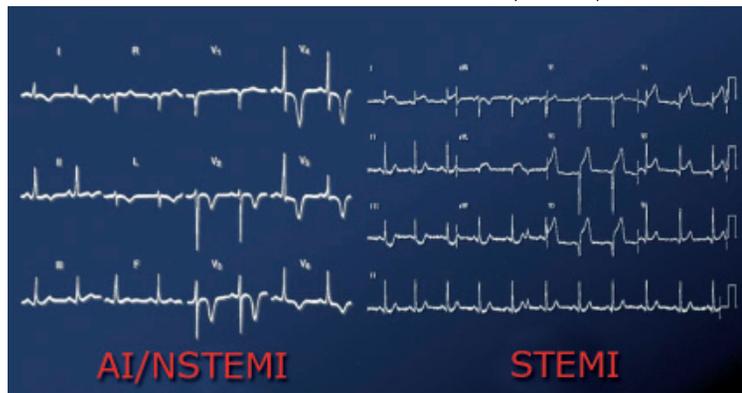
vation Myocardial Infarction (STEMI) (figura 13).

Successivamente, nell'AI/NSTEMI le alterazioni elettrocardiografiche presenti in fase acuta, sono seguite dalla comparsa di onde T appiattite o invertite. Poi si assiste ad un progressivo ritorno sulla linea isoelettrica del tratto S-T.

Nello STEMI invece, all'elevazione del tratto S-T (primo stadio), fa seguito la comparsa di un'onda Q (secondo stadio) e quindi l'inversione e l'appiattimento dell'onda T (terzo stadio). In ultimo si verifica un ritorno alla normalità o, più frequentemente, la persistenza dell'onda Q, che diventa però progressivamente meno evidente (quarto stadio).

E' opinione comune che l'onda Q sia conseguente alla necrosi totale (infarto trans-murale) del segmento miocardico interessato. Tipicamente, essa si riscontra nello STEMI, che pertanto corrisponde all'IMA-Q. La mancanza dell'onda Q sarebbe riportabile invece ad un'ostruzione incompleta del ramo coronarico interessato (infarto sub-endocardico) ed è caratte-

Figura 13. A sinistra: aspetto elettrocardiografico da AI/NSTEMI. E' presente un'inversione dell'onda T in tutte le derivazioni. L'inversione è più evidente nelle precordiali V₃-V₄-V₅. A destra: quadro elettrocardiografico dello STEMI. Si nota l'elevazione del tratto S-T che è più evidente nelle derivazioni laterali (D₁-aVL-V₄).



ristico dello NSTEMI che perciò viene definito IMA non-Q. Tuttavia, la presenza dell'onda Q nello STEMI e la sua assenza nello NSTEMI non sempre sono costanti poichè la sua presenza, più che l'espressione di un'anossia miocardica totale e prolungata della parete miocardica, sarebbe la conseguenza di una particolare modalità di depolarizzazione ventricolare. Perciò, STEMI non significa sempre infarto-Q (in circa il 25% dei casi non si trova questa corrispondenza) e viceversa, NSTEMI non corrisponde necessariamente e in tutti i casi ad un infarto non-Q.

Va ricordato infine che le derivazioni elettrocardiografiche interessate dalle alterazioni elettriche descritte corrispondono grossolanamente al ramo coronarico coinvolto. Pertanto, la presenza di onde T profonde con un segmento S-T appiattito o leggermente sopraslivellato nelle derivazioni precordiali V_2 - V_3 o nelle derivazioni V_4 - V_5 , indica una riduzione critica del flusso nella coronaria discendente anteriore. Un depressione del tratto S-T nelle derivazioni periferiche: D_2 - D_3 -aVF sta ad indicare invece un coinvolgimento ischemico dei rami della coronaria destra. Infine, le modificazioni elettrocardiografiche che riguardano le derivazioni periferiche D_1 e aVL sono l'espressione di un interessamento prevalente dell'arteria circonflessa di sinistra.

3. Indici bio-umorali nella malattia coronarica acuta

Quando la mancanza del flusso coronarico al parenchima miocardico corrispondente è di entità e durata tali da provocare una necrosi del tessuto cardia-

co, si verificherà la positivizzazione sierica degli enzimi normalmente contenuti nel miocita, per rottura della sua membrana. Tali enzimi sono rappresentati dalla frazione MB della Creatin-Kinasi; dalle Troponine, dalla Mioglobina e dalla Lattico-idrogenasi.

La frazione della Creatin-Kinasi (CK) specificamente indovata nel tessuto miocardico è la MB. Dopo un IMA, la sua concentrazione nel plasma si eleva al di sopra di 5 ng/mL. La positivizzazione avviene entro 12-16 ore dall'evento necrotico, i livelli massimi vengono raggiunti alla 36^a ora, mentre il ritorno alla normalità si verifica nelle 72 ore successive.

Ma i marcatori biochimici maggiormente indicativi di una necrosi miocardica sono: la Troponina I (TnI), presente nei filamenti di actina e la Troponina T (TnT) legata alla tropomiosina. Delle due frazioni, la prima è più specifica, in quanto misura esclusivamente la Tn che passa dall'interno della cellula cardiaca nel siero dopo un insulto ischemico; la seconda invece è dotata di una minore specificità, poichè può cross-reagire anche con la Tn presente in altri tessuti e quindi risultare positiva anche in assenza di un danno cardiaco. Pertanto, la frazione specifica del miocardio è la TnI, le cui concentrazioni sieriche in condizioni normali non superano il valore di 0,5 ng/mL. Valori superiori a 2.0 ng/mL depongono per un danno miocardico di tipo ischemico, mentre valori compresi tra 0.5 e 2.0 ng/mL sono indicativi di una sindrome anginosa.

Tuttavia, oltre che nella necrosi miocardica, le Troponine si positivizzano pure in altre condizioni, cardiache e non. Tra le **cause cardiache** sono compre-

se: l'amiloidosi cardiaca, la chirurgia cardiaca, la contusione del miocardio, la defibrillazione elettrica, la cardiomiopatia dilatativa, lo scompenso cardiaco, le miocarditi, la tachicardia, l'ablazione elettrica. Le più frequenti **cause non-cardiache** sono invece: lo stroke, l'ipertensione sistemica e l'embolia polmonare, l'insufficienza renale, l'attività fisica strenua.

Talora si riscontra una fugace positivizzazione della TnI anche dopo un intervento di angioplastica. E' stato inoltre segnalato che circa il 20-25% di pazienti con angina pectoris, può presentare una Tn I più elevata, nonostante che i livelli serici di CK-MB risultino normali. Ad ulteriore dimostrazione della maggiore specificità della TnI rispetto a tutti gli altri enzimi miocardici, vi è poi la constatazione che alcuni pazienti con AI, pur presentando valori di CK-MB negativi, possono presentare concentrazioni sieriche del TnI superiori alla norma. Una tale evenienza configura una condizione clinica e laboratoristica che oggi viene definita *microinfarto*. Alternativamente, è anche possibile sospettare una microembolizzazione piastrinica, capace di indurre una positivizzazione della Tn I ma non della frazione MB della CK.

Indipendentemente però da questa maggiore specificità della TnI, va ricordato che il tempo di comparsa nel siero della TnI è inferiore a quello della CK-MB (3-6 ore rispetto a 12, 14 ore), il picco massimo viene raggiunto pressappoco nello stesso intervallo di tempo (18-24 ore), mentre il ritorno alla normalità si verifica molto più tardivamente (entro 10-12 giorni).

Infine, in considerazione delle difficoltà interpretative che pos-

Tabella 3. Caratteristiche di inizio, valori di picco, tempi di normalizzazione e sensibilità dei diversi marcatori di necrosi miocardica.

Markers	Inizio (h)	Picco (h)	Normalizzazione (gg)	Sens
Mioglobina	1-4	6-7	1	Alta (precoce)
Troponina	3-12	18-24	10-12	Alta (sempre)
CK-MB	4-8	12-18	3	Media
LDH	6-12	24-60	6-7	Media

sono insorgere per la distinzione tra AI e NSTEMI (che solitamente presentano lo stesso quadro sintomatologico ed elettrocardiografico) in quanto così diventa dirimente il differente comportamento della TnI. Più specificamente, si pone diagnosi di AI quanto il valore della TnI risulta normale. Di contro, ci si orienta per la diagnosi di NSTEMI allorché, alle modificazioni elettrocardiografiche e cliniche, si aggiunge la positività della TnI.

La Mioglobina analogamente alla Lattico-deidrogenasi, è scarsamente specifica per necrosi cardiaca, poiché è presente anche nelle cellule muscolari scheletriche. Dopo un IMA, la sua presenza nel siero è in quantità superiori alla norma (>70 hg/mL) già dopo 2 ore dall'evento necrotico. La sua persistenza in circolo però è di solo 6-7 ore, fino ad un massimo di 12 ore. Normalmente si normalizza dopo 1 giorno. Di solito si ricorre al suo dosaggio solo quando ci sia la necessità di porre una diagnosi precoce di IMA.

Nella tabella 3 sono riassunte le principali caratteristiche temporali e di sensibilità dei più diffusi markers di necrosi miocardica.

Prognosi della malattia coronarica

Tra le complicanze dell'ischemia

miocardica acuta vanno ricordate, al di fuori della morte improvvisa cardiaca che è generalmente di origine elettrica, le sequele meccaniche (rottura del cuore, insufficienza cardiaca acuta, rottura del SIV, etc), le complicanze aritmiche (aritmie ventricolari, tachicardia ventricolare, torsione di punta, etc.) e quelle emodinamiche (insufficienza cardiaca acuta). Tali complicanze si verificano sia negli adulti che nei pazienti anziani, anche se in questi ultimi sono significativamente più frequenti, sia per l'“usura” età-dipendente dell'apparato cardiovascolare, sia per la coesistenza di altre patologie, sia anche perché spesso l'organo cardiaco ha già affrontato e superato altri eventi acuti (pregresso infarto miocardico, ipertensione arteriosa, episodi di scompenso acuto, etc).

Comorbidità nell'ischemico anziano

Una peculiarità tipica dell'invecchiamento, che può incidere significativamente sulla prognosi e sui provvedimenti terapeutici da adottare nel paziente ischemico anziano è la **comorbidità**, vale a dire la presenza contemporanea di due o più malattie. In proposito, è stato segnalato che la maggioranza delle persone tra 65 e 79 anni presenta una media di 4,9 malattie contempo-

raneamente, mentre nei soggetti con più di 80 anni il numero medio delle malattie coesistenti è di 5,4. Da ciò ne deriva che la comorbidità tende ad aumentare proporzionalmente all'avanzare dell'età. Tra le affezioni più frequentemente presenti nell'anziano è compresa l'artrosi che, dopo i 65 anni ha una prevalenza del 48%; l'ipertensione arteriosa, che è presente in circa il 36% dei casi. Abbastanza frequentemente si riscontra una cardiopatia organica (in circa il 27% dei pazienti anziani), il diabete mellito (presente in oltre il 10%) od un pregresso accidente cerebro-vascolare (presente in anamnesi nel 6,5% dei casi). La coesistenza di queste ed altre affezioni rende l'ischemico anziano particolarmente “fragile” per quanto riguarda il decorso della malattia coronarica e talora ne impedisce un corretto trattamento terapeutico.

Esistono diversi indici per la valutazione delle comorbidità nel soggetto anziano, che ci consentono di definire più precisamente la prognosi di un evento ischemico acuto a carico del muscolo cardiaco e soprattutto le possibilità terapeutiche secondo cui deve essere affrontato. Tra i diversi tests impiegabili ricordiamo: il Geriatric Index of Comorbidity (GIC), che tiene in considerazione il numero e la

severità delle patologie coesistenti; l'Indice delle Malattie Coesistenti (ICED), che si adatta particolarmente a quelle condizioni morbose più frequentemente riscontrabili nell'anziano, quale il cancro della prostata o della mammella, la colostomia, l'infarto del miocardio. Va ricordato infine l'indice di Charlson, che è attualmente quello maggiormente utilizzato, soprattutto in pazienti anziani affetti da neoplasie, malattia di Alzheimer, morbo di Parkinson ed in tutti quelli che abbiano subito un intervento di Cardiocirurgia. Ma, al di fuori delle comorbidità e in considerazione della elevata frequenza della cardiopatia ischemica negli ultrasessantenni, nonché della "fragilità" tipica del soggetto anziano, vale la pena soffermarsi sui rapporti tra malattia coronarica e rischio indotto da un eventuale intervento chirurgico resosi necessario per il paziente, che potrà aggravare le già precarie condizioni di irrorazione coronarica e sulle indagini da eseguire in tali soggetti. Da questo punto di vista val la pena ricordare che in presenza di cardiopatia ischemica sospetta, le più frequenti indagini

da eseguire sono costituite, oltre che da un'indagine anamnestica accurata, da un e.c.g. basale e/o da sforzo e da un esame ecocardiografico. Per una malattia coronarica accertata invece va pure eseguita una scintigrafia perfusionale miocardica a riposo e dopo sforzo (SPECT). Infine, un esame coronarografico insieme a tutte le precedenti indagini è indicato per un'ischemia certa e a rischio elevato.

In rapporto al tipo di intervento chirurgico (frequentemente necessario nell'anziano) ed alle sue condizioni coronariche, vengono di seguito elencati i più frequenti interventi chirurgici richiesti nell'anziano e il punteggio relativo (scoring) al rischio cardiaco dovuto alla contemporanea patologia ischemica miocardica (tabella 4).

Infine, viene riportato l'Indice di Rischio Cardiaco Relativo (IRCR), che consente una stratificazione del rischio dei pazienti anziani con patologie cardiache e che contemporaneamente necessitano da sottoporsi ad un qualsiasi intervento chirurgico. Esso si ottiene combinando il rischio imputabile all'affezione cardiaca e quello connesso

alla procedura chirurgica. I principali fattori clinici che vengono presi in esame sono: *storia di malattia coronarica; anamnesi positiva per scompenso cardiaco; pregresse malattie cerebrovascolari; trattamento insulinico; valori di creatinina >180 micromol/L.*

La presenza di 0, 1, 2, 3 o più di questi fattori comporta una frequenza di complicazioni cardiache post-operatorie variabile rispettivamente da 0,5%, 1,3%, 4% e 9%.

Sono queste le più frequenti valutazioni da eseguire nell'ischemico in età avanzata, che a volte complicano il decorso della malattia coronarica e ne possono limitare il corretto intervento terapeutico.

4. Terapia

Angina stabile

Innanzitutto bisogna ricordare che la terapia farmacologica della cardiopatia ischemica nell'anziano non differisce in modo sostanziale da quella del paziente più giovane. A ciò va aggiunto che la sintomatologia anginosa derivante da un'AS e le manifestazioni ad essa riportabili di solito rispondono favorevolmente al trattamento con i nitrati. Le varietà caratterizzate da un incremento abnorme della frequenza richiedono più specificamente invece un trattamento con β -bloccanti, mentre quelle che presentano una vasocostrizione prevalente rispondono alla somministrazione di calcio-antagonisti.

Venendo alla terapia specifica dell'evento ischemico acuto reversibile (AS), va detto che in quest'ultimo decennio abbiamo assistito ad un significativo incremento dell'uso dei β -bloccanti. Quelli somministrati più frequentemente sono i cardio-selettivi (metoprololo, atenolo-

Tabella 4. Calcolo del rischio cardiaco nell'anziano con ischemia miocardica, in rapporto alle diverse esigenze chirurgiche.

Rischio cardiaco elevato (>5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Chirurgia d'urgenza <ul style="list-style-type: none"> - aortica - arterie periferiche, etc
Rischio cardiaco intermedio (<5%)
<ul style="list-style-type: none"> • Endoarterectomia • Chirurgia ortopedica • Chirurgia prostatica, etc
Rischio cardiaco ridotto (<1%)
<ul style="list-style-type: none"> • Endoscopia • Interventi di cataratta • Interventi cutanei, etc

lo), che agiscono sui recettori β_1 adrenergici e perciò hanno una ridotta probabilità di causare eventi avversi. Tuttavia, numerose sono le evidenze, anche molto recenti, che indicano una sotto-utilizzazione di questi farmaci nell'anziano. Lo scompenso cardiaco lieve e le malattie polmonari croniche senza broncospasmo non ne controindicano l'uso. Ma, la presenza di insufficienza ventricolare sinistra moderato-severa ne preclude l'utilizzo nella fase acuta, anche se ne rappresenta una indicazione nella fase cronica della coronaropatia.

Ma i farmaci impiegati più spesso in assoluto nell'AS sono i nitroderivati. Di solito negli anziani si fa ricorso alla via transdermica, specialmente se si tiene conto della necessità di una contemporanea somministrazione di altri farmaci contemporaneamente. Anche i calcio-antagonisti non-diidropiridinici (Verapamil o Diltiazem) vengono somministrati abbastanza frequentemente, in considerazione della loro utilità nel migliorare la funzione diastolica e nel ridurre il consumo miocardico di ossigeno. Di nessuna utilità o addirittura controindicati si sono dimostrati invece i calcio-antagonisti diidropiridinici (Nimodipina), responsabili di un aumento della frequenza cardiaca e quindi di un incremento del consumo di ossigeno. Pure gli ACE-inibitori e gli antagonisti recettoriali dell'Angiotensina (Sartani) si sono rivelati particolarmente utili nell'anziano con esiti di un recente IMA, specialmente per i loro effetti positivi sul rimodellamento post-ischemico. In questi ultimi anni abbiamo assistito anche ad un crescente impiego delle Statine, capaci di indurre effetti favorevoli sulle dimensioni e sulla struttu-

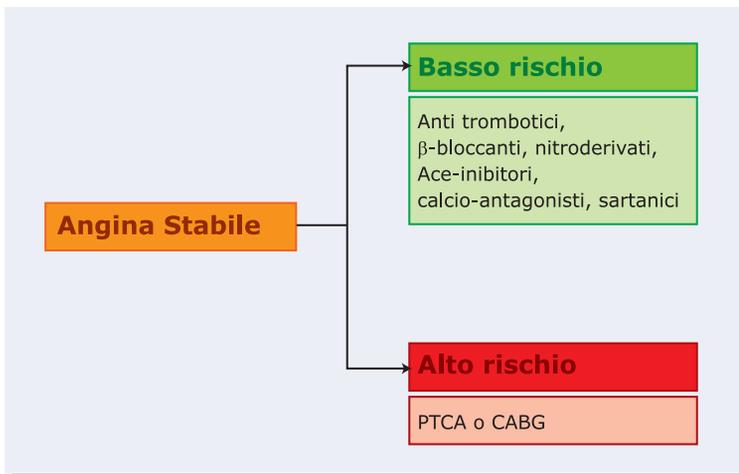
ra della placca, sulla progressione del processo aterosclerotico e sulla stessa infiammazione, oltre che sui livelli serici di Colesterolo.

In concomitanza all'impiego di questi farmaci "emodinamici" e "metabolici" va considerata poi la terapia antiplastrinica, in grado di ridurre significativamente la tendenza all'aggregabilità piastrinica e quindi degli episodi ischemici acuti. Tra le sostanze appartenenti a questo gruppo va citata in primo luogo l'Aspirina che, somministrata per os alla dose variabile da 75 a 160 mg, riduce di oltre il 50% l'incidenza degli eventi trombotici acuti reversibili. E' noto che la sostanza agisce inibendo in modo irreversibile la Ciclossigenasi piastrinica e quindi la sintesi di Trombossano A. Tuttavia, bisogna anche tener presente alcune controindicazioni al suo impiego, che sono: una storia di allergia alla sostanza, emorragie in atto o recenti e l'ulcera peptica. Tra gli effetti collaterali della Aspirina vanno invece citati: i sintomi di irritazione gastrica e il sanguinamento gastro-intestinale e/o vescicale, piuttosto frequente nell'anziano e che ren-

de necessaria la sospensione del farmaco. Nel paziente ultrasettantenne, raramente, si possono pure verificare pericolosi episodi emorragici cerebrali, per cui il suo impiego richiede una certa cautela in questi pazienti.

Un cenno a parte va fatto al fenomeno della *resistenza all'Aspirina*, intesa come mancata o ridotta riduzione dell'aggregazione piastrinica. Essa interessa il 5-10% dei pazienti trattati con la sostanza e viene sospettata in presenza di una mancata diminuzione degli eventi trombotici e/o del ripetersi degli stessi nonostante l'assunzione di Aspirina. Nei soggetti con allergia all'Aspirina si ricorre ai derivati tienopiridinici (Ticlopidina, Clopidogrel) che, come è noto, inibiscono il legame indotto dall'ADP, tra fibrinogeno e recettore piastrinico GP IIb/IIIa. Non raramente si ricorre alla doppia anti-aggregazione (Aspirina + Ticlopidina o Clopidogrel), necessaria in certe categorie di pazienti caratterizzati da un'umentata tendenza all'aggregazione piastrinica, come i diabetici o i soggetti affetti da iper-omocisteinemia, od anche

Tabella 5. Diverso trattamento (farmacologico e interventistico/chirurgico) in rapporto alla gravità del rischio indotto dall'AS.



quelli che presentano una resistenza all'Aspirina.

Di solito, i pazienti con AS a *ridotta espressività clinica*, reagiscono favorevolmente a questo trattamento medico mentre, se i sintomi e le indagini strumentali depongono per un'*ischemia avanzata* sono richieste metodiche di trattamento invasive, quali l'angioplastica (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty-PTCA) oppure il bypass aorto-coronarico (Coronary Artery Bypass Graft-CABG).

Nella tabella 5 sono riportati i due tipi di trattamento dell'AS (farmacologico e interventistico o chirurgico) in rapporto al rischio (basso o alto).

Per i pazienti anginosi ad alto rischio è richiesto dunque l'intervento ripercussivo cruento, che di solito si attua mediante la PTCA. Il CABG viene effettuato solo se qualsiasi altra opzione si rivela inefficace o in caso di molteplici ostruzioni oppure se la situazione è talmente grave da esporre il paziente ad immediato rischio di infarto.

Nella tabella 6 sono riportate le percentuali delle più frequenti

complicanze connesse alle due metodiche.

E' noto che uno dei principali problemi connessi alla PTCA è la re-stenosi, vale a dire la ri-occlusione del lume del ramo coronarico sottoposto ad angioplastica. Tuttavia, l'impiego sistematico degli stent ha ridotto notevolmente la sua frequenza, portandola dal 35% al 25%. L'introduzione successiva di Drug Eluting Stent (DES) in grado di rilasciare un farmaco capace di ridurre la formazione di trombi sul tratto di arteria coronaria dilatata, ha inciso in modo ancora più evidente sulla frequenza della complicanza restenotica, abbassandola fino ad un tasso del 5-8% a 6-12 mesi. Nella figura 14 è visibile una stenosi coronarica significativa (sin.), corretta per l'applicazione di uno stent (dx.).

Le sostanze più spesso impiegate per rivestire i DES sono gli immunosoppressivi (sirolimus, paclitaxel), che tendono ad impedire la proliferazione delle cellule intimali della parete arteriosa (neo-intima).

Infarto miocardico acuto

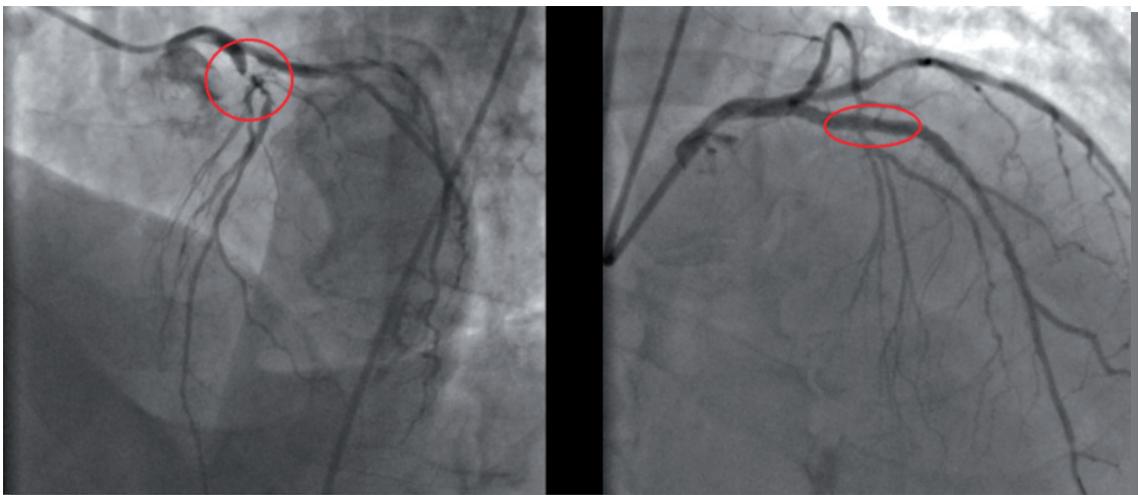
In talune evenienze, l'ostruzione coronarica responsabile dell'AS progredendo progressivamente può chiudere pressoché completamente il lume coronarico, determinando un infarto miocardico acuto (IMA). Questo può instaurarsi in occasione di aumentate richieste di O₂ (sforzo) ma, raramente, anche a riposo. Si tratta di un IMA con elevazione del tratto ST, che naturalmente richiede l'immediato ricovero in UTIC.

La terapia farmacologica dell'IMA nell'anziano non differi-

Tabella 6. Complicanze connesse ai due diversi trattamenti non-farmacologici dei pazienti anginosi ad alto rischio.

	CABG	PTCA
Morte	1.3%	1.2%
IMA	4.6%	2.1%
Stroke	0.8%	0.2%

Figura 14. Sinistra: Angiografia coronarica con stenosi significativa di un ramo che si diparte dal tronco comune. Destra: Applicazione di uno stent sullo stesso ramo coronarico.



sce generalmente da quella dell'ischemico adulto. Ovviamente, per alcuni farmaci la posologia andrà opportunamente ridotta in dipendenza delle modificazioni farmacocinetiche e farmacodinamiche dipendenti dal processo di invecchiamento. I **nitrati** vengono somministrati per via endovenosa nelle prime 24-48 ore. La loro utilizzazione oltre questo periodo è indicata per i pazienti con ischemia ricorrente, anche se a volte tali farmaci possono provocare un'ipotensione arteriosa per un difetto barorecettoriale. L'**Aspirina**, somministrata alla dose di 160-325 mg, deve essere iniziata subito e proseguita indefinitamente alla dose giornaliera di 100 mg/die. In talune categorie di ischemici anziani (diabetici) si può anche ricorrere alla doppia anti-aggregazione (Aspirina + Clopidogrel), facendo però attenzione agli episodi emorragici. I **β-bloccanti** vanno impiegati specialmente entro le prime 12 ore. La loro azione benefica consiste nella riduzione del consumo di O₂ e nel prolungamento della fase diastolica, favorendo in tal modo la perfusione sub-endocardica. La loro utilizzazione per via endovenosa non va evitata nelle prime ore dall'evento acuto, a meno che non vi siano specifiche controindicazioni (scompenso cardiaco in atto, broncospasmo, bradicardia estrema, etc.). Pure gli **ACE-inibitori** sono indicati nelle prime ore dall'IMA specialmente perché rallentano e riducono il processo di rimodellamento ventricolare post-ischemico. Tuttavia, nell'anziano essa va iniziata e continuata a dosi basse per il pericolo di ipotensione. I **Ca-antagonisti** in genere sono ben tollerati e sono utili nella fase acuta del processo necrotico.

Spesso nell'anziano si utilizza il diltiazem o il verapamil, specialmente per ridurre la frequenza ventricolare o in corso di fibrillazione atriale (che rappresenta una frequente complicanza dell'IMA nel soggetto anziano). Di solito, nelle prime ore si procede anche alla somministrazione di una soluzione e.v. di **Magnesio**, onde evitare i problemi di ipomagnesiemia e/o di ipopotassiemia e la temibile torsione di punta.

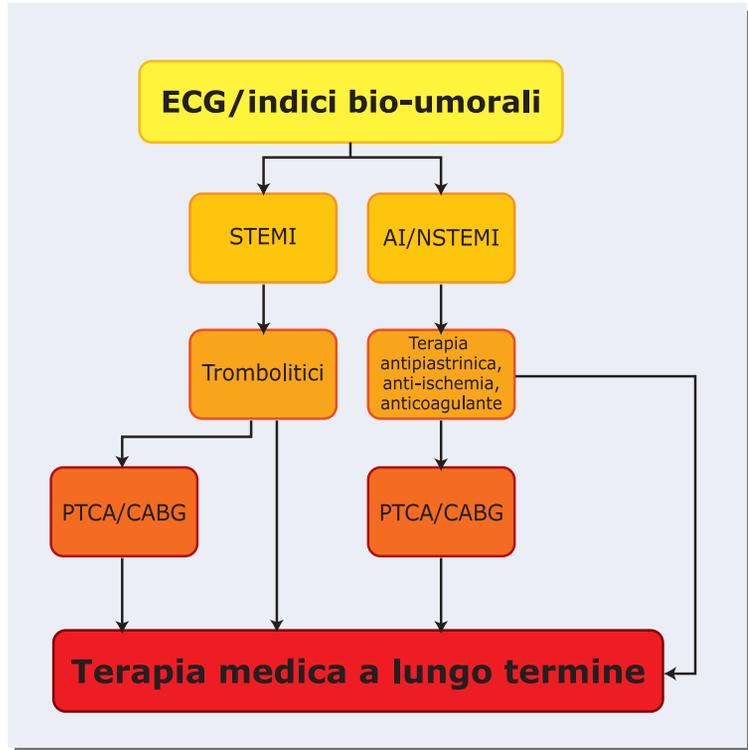
Se il paziente giunge in Ospedale entro le prime 6-12 ore dall'inizio dei sintomi e le condizioni anamnestiche e cliniche lo consentono, si procede al **trattamento trombolitico**. Il vantaggio prognostico della terapia trombolitica rispetto al trattamento farmacologico convenzionale è ben documentato per i pazienti anziani fino a 75 anni.

Per i pazienti ultrasessantacinquenni i vantaggi sono invece minori. I trombolitici maggiormente adoperati sono l'rt-PA e i nuovi trombolitici, come il reteplase o il TNK-tPA. La **PTCA** deve essere considerata come alternativa alla trombolisi, purchè venga effettuata entro 90-120 min. dall'ammissione in Ospedale. Essa è indicata in presenza di una controindicazione alla trombolisi e in caso di fallimento di questa procedura. Anche nei pazienti anziani come in quelli più giovani, la rivascolarizzazione mediante PTCA ha dimostrato di poter ottenere il ripristino di un flusso soddisfacente (TIMI III).

Sindromi Coronariche Acute

Tuttavia, i provvedimenti terapeutici più complessi ed impe-

Figura 15. Trattamenti terapeutici da applicare nei pazienti ischemici affetti da SCA. (Mod. da Bowen WE, McKay RG. N Engl J Med 2001; 344:1939-1942).



gnativi riguardano le Sindromi Coronariche Acute (SCA).

Nella figura 15 è riportato l'iter diagnostico e terapeutico da seguire allorché venga diagnosticata una SCA. La valutazione ecografica e bio-umorale ci consentirà di distinguere tra AI/NSTEMI e STEMI.

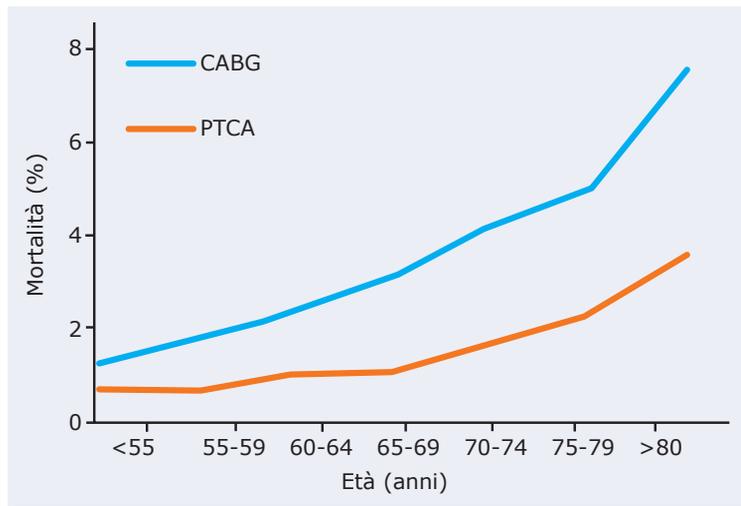
Iter terapeutico nei pazienti ischemici affetti da SCA

I pazienti sospettati di AI/NSTEMI vanno sottoposti innanzitutto ad una stratificazione prognostica, che consenta di differenziare i soggetti a **basso rischio** da quelli a **rischio elevato**. Gli elementi da prendere in esame per tale distinzione sono costituiti dalla gravità del danno miocardico che si è prodotto e/o da quello pre-esistente; dalla sede e gravità delle stenosi coronariche (valutabili mediante un esame coronarografico); dall'indice di rischio TIMI; dalla persistenza della sintomatologia dolorosa (ischemia ricorrente); dall'età del paziente (che è il fattore che maggiormente condiziona la prognosi) e dalle eventuali comorbidità.

Nei pazienti ad *alto rischio*, dopo una prima stabilizzazione ottenuta con misure di carattere generale (ossigenoterapia, eventuale impiego della morfina), nitrati (per via sublinguale o intravenosa), β -bloccanti ed antiplastrinici, si procederà ad un trattamento ripercussivo precoce attuato per via invasiva. Le modalità di ripercussione (PTCA o CABG) che verranno adottate dipendono da ben definiti fattori quali: l'aspettativa di vita, l'anatomia coronarica, la funzionalità ventricolare, la severità dei sintomi e la quantità di miocardio "a rischio".

A tal proposito, bisogna chiarire che, anche se i risultati a di-

Figura 16. Differenza percentuale della mortalità precoce indotta dalla PTCA e dal CABG. La differenza si accentua nei pazienti di età superiore ai 65 anni.



stanza sono buoni, nei coronaropatici anziani la procedura chirurgica di by-pass aorto-coronarico (CABG) è gravata da una elevata morbilità peri-operatoria e da una mortalità precoce piuttosto elevata rispetto all'angioplastica (PTCA), come evidenziato nella figura 16.

Ovviamente dopo la ripercussione, questi pazienti andranno sottoposti ad un trattamento medico a lungo termine che comprende, oltre che il cambiamento dello stile di vita ed una terapia antiaggregante, la somministrazione di ACE-inibitori (o Sartanici) ed eventualmente di un farmaco β -bloccante. A questi farmaci va aggiunto un trattamento ipocolesterolemizzante intermittente, tendente al mantenimento di un tasso di colesterolo LDL < 70 mg/dL.

Per quanto concerne il trattamento antiaggregante post-CABG, lo studio PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes) ha recentemente dimostrato che nel sottogruppo di pazienti con SCA e sottoposti ad intervento di CABG, il nuovo inibitore plastrinico, Ticagre-

lor, (che agisce il recettore P2Y₁₂ dell'ADP) induce una riduzione della mortalità cardiovascolare, dell'infarto miocardico e dell'ictus rispetto al Clopidogrel. Pertanto questo nuovo antiaggregante rappresenta una utile opzione terapeutica, da usare in alternativa e/o in associazione agli antiplastrinici già esistenti. Nei casi di AI/NSTEMI caratterizzati da un ridotta espressività clinica (*basso rischio*), verranno adottati invece solo dei provvedimenti volti a controllare l'ischemia e l'accrescimento della placca. Tra questi sono compresi: i farmaci **anti-ischemici** (nitrati, *beta-bloccanti*, *calcio-antagonisti*), che esercitano la loro azione riducendo la domanda di O₂ e/o incrementandone l'apporto e una terapia **anti-trombotica**. Quest'ultima si basa sull'impiego di sostanze che inibiscono l'aggregazione plastrinica, come l'Aspirina, la Ticlopidina, il Clopidogrel (caratterizzato da un minor periodo di latenza, da una più lunga emivita e da un più favorevole profilo di sicurezza rispetto alla Ticlopidina) e il Prasugrel (recentemente immesso

in commercio e dotato di un più potente effetto anti-trombotico).

Qualora il solo trattamento farmacologico determini la stabilizzazione clinica del paziente (cosa che avviene nella maggior parte dei casi) non si procede oltre. Nei pazienti considerati a basso rischio, ma che dopo stabilizzazione con terapia medica continuano ad avere una qualità di vita insoddisfacente, va preso in esame la riperfusione, eseguita per via interventistica (PTCA) o chirurgica (CABG). Tuttavia, indipendentemente dalle modalità di presentazione (AI o NSTEMI) e dalla successiva evoluzione (*a basso o ad alto rischio*), le due forme di SCA necessitano di una stabilizzazione della placca che si è fissurata, al fine di prevenire complicanze più gravi (STEMI). Per favorire questo processo di stabilizzazione vanno somministrati precocemente (dopo la stabilizzazione clinica) gli *inibitori della GP IIb/IIIa*, che comprendono l'abciximab (Reo-Pro), l'eptifibatide (Integrelin) e il tirofiban (Aggrastat). Si tratta di farmaci notevolmente efficaci, che agiscono inibendo la formazione dei ponti interpiastrinici di fibrinogeno. Ad oggi, il loro impiego più accreditato avviene prima della PTCA nelle varietà a più alto rischio. Gli studi più recenti stanno però valutando il loro possibile impiego nella gestione del paziente instabile, anche se non necessariamente candidato alla rivascolarizzazione percutanea (forme a basso rischio). In questa ottica, l'impiego degli inibitori della GP IIb/IIIa in Unità Coronarica si può combinare, nel caso di AI, alla terapia anti-ischemica standard con o senza PTCA, mentre per l'IMA essi si possono associare al trattamento riperfusivo inter-

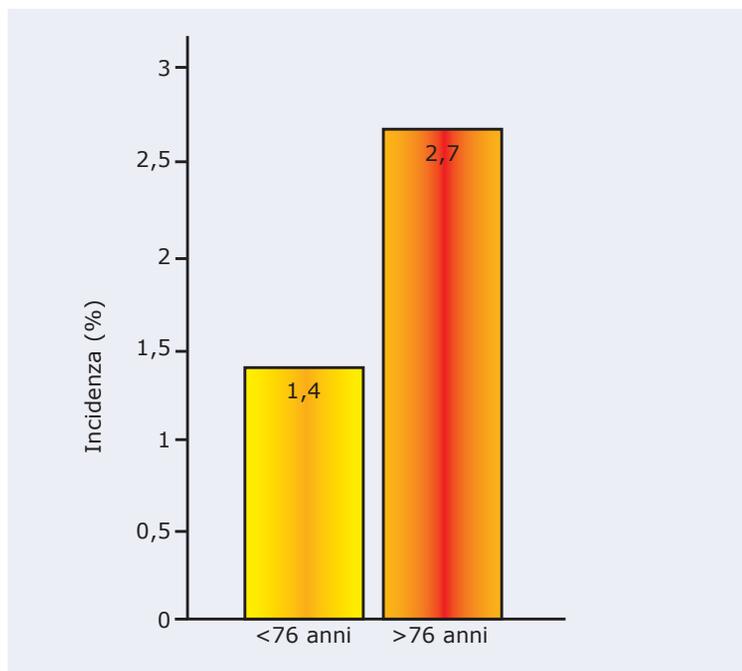
ventistico (PTCA). Il trattamento pre-procedurale con inibitori della GP IIb/IIIa ha comportato una significativa e consistente riduzione relativa di eventi avversi peri-procedurali.

Allo scopo di conseguire una stabilizzazione della placca e di ridurre l'organizzazione del trombo vanno pure considerati quei farmaci che interferiscono con la cascata emocoagulativa. Tra essi sono compresi le *Eparine* non frazionate (UE) e quelle a basso peso molecolare (LMW). Queste ultime differiscono dall'eparina UE per un più elevato assorbimento, una minore affinità per le proteine plasmatiche (ciò rende ragione della loro più elevata bio-disponibilità), più lunga emivita plasmatica e un'attività anticoagulante più prevedibile. Anche il Fondaparinux, un pentasaccaride eparinico sintetico che agisce neutralizzando il fattore X, è particolarmente indicato negli anziani

per la sua limitata attività emorragica in rapporto alla sua più intensa azione anticoagulante. Una citazione meritano infine gli *inibitori diretti della trombina* (irudina, bivaluridina, argatroban, efgastran, inogastran), che si sono dimostrati particolarmente efficaci nei pazienti con SCA-NSTEMI a rischio "non basso". Una SCA che evolva infine verso un IMA con S-T[↑] (STEMI) necessita infine di una ricanalizzazione immediata, ottenibile con un trattamento trombolitico (*fibrinolisi*) o ricorrendo all'*angioplastica primaria*. La scelta tra l'una o l'altra procedura varia in rapporto a criteri clinici (tempo di insorgenza, sintomi, rischio emorragico o clinico) e all'organizzazione logistica (presenza o meno di un reparto di Cardiocirurgia con personale adatto ed esperto).

La trombolisi rappresenta il trattamento più semplice e diffuso per questi pazienti. Essa va ef-

Figura 17. Incidenza percentuale dello stroke emorragico nei pazienti ischemici trattati con trombolisi, in rapporto all'età. (Da: Thiermann DR. *Circulation* 2000; 101:2224-2228).



fettuata (come si è detto) entro 6 ore dall'inizio dei sintomi ed è caratterizzata da una percentuale di canalizzazione piuttosto modesta, specialmente negli anziani (circa il 60%) e da un'elevata incidenza di ri-occlusione.

A proposito di questo trattamento, una prima importante differenza fra adulti e anziani consiste nella frequenza della procedura, che è notevolmente ridotta negli ultrasessantenni, sia per un maggior ritardo con cui viene effettuato il ricovero, sia per ritardata diagnosi di infarto effettuata per ragioni diverse in tali pazienti. Va anche ricordato che in certo numero di anziani sottoposti a trombolisi si possono verificare emorragie cerebrali con una incidenza significativamente aumentata rispetto ai pazienti più giovani (2,7% vs. 1,4%) (figura 17).

Bisogna infine ricordare che il minor ricorso alla terapia trombolitica nell'anziano è giustificato anche dalla presenza di controindicazioni sia assolute che relative, particolarmente frequenti nell'anziano (tabella 7). L'altra modalità di trattamento immediato dello STEMI è costituita dall'angioplastica primaria (p-PTCA), che va eseguita entro le 3 ore dall'inizio dei sintomi (cosa non sempre possibile nel paziente anziano!).

La terza opzione utile a ripristinare un buon circolo coronarico dopo un IMA consiste nella

rivascolarizzazione chirurgica (CABG), più efficace della PTCA. Ad essa si può ricorrere in caso di insuccesso di quest'ultima o per un'ischemia persistente o ricorrente, refrattaria alla sola terapia medica.

Un cenno a parte meritano infine le strategie di "facilitazione" tendenti a riaprire il vaso occluso, che si fondano sul ruolo chiave svolto dalle piastrine nella formazione del trombo occludente. Il trattamento consiste nella somministrazione (anche nella fase pre-ospedaliera) degli antagonisti recettoriali della GPIIb/IIIa (Reo-Pro o abciximab). A questa prima fase si fa seguire la trombolisi, di solito ottenuta con la somministrazione di metà dose del trombolitico (atelplase, reteplase). Questi due primi interventi vengono infine seguiti dalla PTCA (detta "facilitata" in quanto rende più facile la riapertura del vaso occluso). La conseguenza più importante di questa "facilitazione" è rappresentata dal ripristino di un flusso efficace (TIMI 3), ottenibile in una maggiore percentuale di soggetti rispetto a quella costituita da pazienti che sono stati trattati con sola una delle due metodiche. Anche la precoce risoluzione del sopraslivellamento S-T ed una ridotta disfunzione ventricolare costituiscono l'espressione dell'efficacia e validità di questo approccio tera-

peutico. In considerazione dei numerosi vantaggi ottenibili, va detto che queste innovative strategie di trattamento dello STEMI, in futuro, ne potrebbero modificare l'approccio terapeutico, rendendo complementari e non più alternative le due metodiche di ripercussione. Tuttavia, tenendo conto delle complicanze emorragiche che possono far seguito nella "scoagulazione" dell'infartuato anziano, questa strategia terapeutica è poco consigliabile in Cardiologia geriatrica.

Molto attraenti risultano anche le nuove strategie terapeutiche, che spaziano dalle tecniche neoangiogenetiche all'impiego delle cellule staminali, alla rimozione diretta del trombo mediante aspirazione, fino all'applicazione sempre più frequente di stents medicati e/o riassorbibili. A tal proposito c'è da dire però che l'infartuato anziano potrà giovare solo parzialmente di queste nuove tecnologie, sia per le alterazioni degenerative età-dipendenti, che potrebbero rendere problematica la loro pratica applicazione, che in conseguenza della poli-patologia tipica dell'età senile.

In riferimento alle SCA, che presentano tuttora le maggiori incertezze diagnostiche, prognostiche e terapeutiche specialmente nei pazienti anziani, c'è da aggiungere che i dati dello Studio CRUSADE (Can Rapid

Tabella 7. Controindicazioni assolute e relative all'esecuzione della trombolisi nell'anziano.

Assolute	Relative
Progresso ictus emorragico e/o ischemico	P.A. > 180/110 mmHg
Neoplasie intracraniche	Terapia anticoagulante
Emorragia interna in atto o recente	Diatesi emorragica
Dissecazione aortica	Trauma recente (2-3 settimane)
Recente intervento chirurgico	Rianimazione cardio-polmonare prolungata

Stratification of unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation) e le conclusioni delle American College Cardiology/American Heart Association Guidelines hanno contribuito per gran parte al chiarimento dei dubbi che riguardano la clinica di queste varianti nella malattia ischemica negli individui più anziani.

Le principali differenze che caratterizzano gli ischemici anziani rispetto agli adulti sono:

Epidemiologia. I fattori di rischio che più frequentemente si riscontrano nei pazienti di età >75 anni sono rappresentati dall'obesità e dalla sedentarietà. Anche il diabete mellito, l'ipertensione arteriosa, la depressione e la coesistenza con una condizione di scompenso cardiaco latente concorrono all'aggravamento della cardiopatia ischemica senile e ne complicano il decorso.

Incidenza. In riferimento alla percentuali delle sindromi coronariche riscontrabili negli anziani, è stato riportato che i pazienti di età >85 risultati affetti da SCA costituiscono circa il 40% rispetto al 77% riscontrato nei pazienti di età <65 anni.

Sintomatologia. Spesso nei pazienti più avanti negli anni manca il tipico dolore anginoso, in modo particolare nello STEMI, per cui la diagnosi rimane incerta (nei pazienti di età superiore agli 85 anni, tale incertezza è circa tre volte più frequente rispetto agli adulti!).

Elettrocardiografia. Un'altra significativa differenza tra l'ischemia senile e quella dell'adulto riguarda il quadro elettrocardiografico iniziale, che non risulta diagnostico "solo" nel 23% dei pazienti <65 anni di età, mentre negli ischemici di età >80 anni questa condizione

(e.c.g. non diagnostico) è aumentata di ben due volte.

Ecocardiografia. I dati ultrasonici ricavati da pazienti ottuagenari rivelano frequenti calcificazioni delle strutture intraventricolari oltre che delle placche carotidee.

Anche in relazione a queste modalità di presentazione, i pazienti in età avanzata che giungono in Unità Coronarica oltre le 6 ore dall'inizio dei sintomi sono molto più numerosi di quelli di età inferiore ai 65 anni e ciò contribuisce spesso al ritardo nell'inizio della terapia più appropriata.

E' stato anche evidenziato che negli ischemici di età >75 anni, lo NSTEMI è più frequente dello STEMI rispetto agli individui di età inferiore ai 70 anni. Un'altra caratteristica dei pazienti anziani è costituita dall'incertezza tra il sovra- ed il sotto-slivellamento del tratto S-T.

Da un punto di vista terapeutico, è stato poi ripetutamente segnalato il ritardo con cui i pazienti più anziani vengono ricoverati in Unità Coronarica, soprattutto se appartengono al sesso femminile e sono di più modesta condizione socio-economica. Dati piuttosto recenti riferiscono inoltre che il trattamento terapeutico più appropriato viene attuato più raramente negli anziani rispetto ai pazienti più giovani. Il problema riguarda specialmente le eventuali strategie invasive previste per le SCA. Anche l'impiego dei diversi tipi di eparine e delle statine si verifica con una maggiore prudenza nei pazienti anziani rispetto agli adulti. Informazioni ricavate dallo studio CRUSADE depongono infine per una maggiore circospezione nell'uso terapeutico dei β -bloccanti, degli ACE-inibitori, dei Sartani, del Clopidogrel e

delle glicoproteine IIb/IIIa nei pazienti anziani. Per quanto riguarda la terapia invasiva precoce, negli anziani essa viene attuata solo in circa il 40% dei pazienti affetti da SCA di età >75 anni. Anche la frequente mancanza di consenso informato, oltre alle eventuali controindicazioni e le frequenti comorbidità, possono contribuire a questo ridotto ricorso alla terapia invasiva. Per tutti questi motivi ed anche per la più elevata efficacia delle terapie mediche attuali, gli anziani affetti da SCA (indipendentemente dalla gravità dell'affezione) si giovano molto più spesso che gli adulti della terapia medica rispetto al passato.

Sono queste le differenze salienti tra le SCA che si verificano nei pazienti anziani e le SCA dei soggetti più giovani.

5. Rimodellamento ventricolare

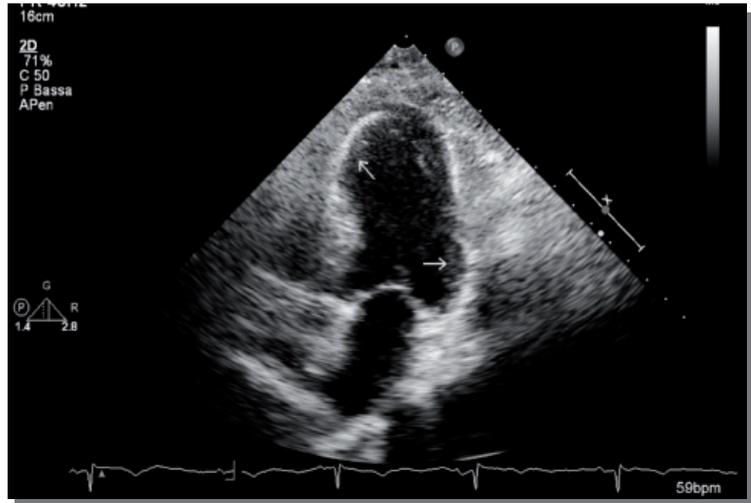
Come è noto, il tessuto miocardico è composto da 3 tipi di struttura che si integrano vicendevolmente: i miociti, la matrice extracellulare e la rete capillare che contribuisce alla microcircolazione. Allorquando avviene la necrosi, si verifica un insieme di modificazioni di queste tre componenti, con reazioni di tipo infiammatorio ed ipertrofico di compenso, che si traducono in ultima analisi in una deformazione della normale conformazione del profilo ventricolare. Questa alterazione della normale "silhouette" ventricolare rappresenta la più frequente complicanza strutturale non-immediata della necrosi del ventricolo sinistro e comporta modificazioni progressive dell'emodinamica di questa camera cardiaca che stanno alla base dello scompenso post-ne-

crotico. Infatti, la discinesia parietale e l'incoordinazione contrattile conseguenti a queste modifiche strutturali del ventricolo sinistro comportano una compromissione progressiva del riempimento e della gittata di questa camera cardiaca, che inducono un declino ingravescente della funzione ventricolare totale, fino allo scompensamento irreversibile.

Il rimodellamento post-infartuale viene usualmente diviso in una fase precoce (che avviene nelle prime 72 ore) ed una fase tardiva (che si realizza dopo le prime 72 ore). La prima è caratterizzata da una progressiva espansione della zona infartuata, che può indurre una precoce rottura ventricolare o può risultare in un aneurisma del ventricolo sinistro. Il rimodellamento tardivo invece coinvolge globalmente la cavità ventricolare sinistra ed è associato ad una dilatazione progressiva di questa camera cardiaca, ad una distorsione del suo profilo e ad un'ipertrofia parietale compensatoria (figura 18).

Nel paziente anziano il rimodellamento post-ischemico è ancor più evidente che nell'adulto e le conseguenti alterazioni dell'emodinamica cardio-circolatoria sono più gravi. A tal proposito, il PREAMI (Perindopril and Remodeling in the Elderly with Acute Myocardial Infarction) Study rappresenta una delle poche indagini rivolta alla definizione del rimodellamento ventricolare post-necrotico e condotta in pazienti di età avanzata. Lo studio è stato eseguito per valutare se il trattamento con l'ACE-inibitore, Perindopril, di pazienti anziani infartuati ma con conservata funzione ventricolare ($EF\% \geq 40\%$), è in grado di attenuare il processo di rimodellamento e di ridurre l'in-

Figura 18. Rimodellamento post-necrotico del ventricolo sinistro, evidente in sede apico-settale e nel tratto basale della parete laterale (frecche).



cidenza dello scompensamento cardiaco post-ischemico e della mortalità cardiovascolare.

Razionale dello studio

E' noto che l'Angiotensina tissutale è ben rappresentata nel miocardio necrotico e costituisce un potente fattore di crescita dei miociti e del connettivo non-necrotico (responsabile del processo di rimodellamento).

Lo studio PREAMI ha messo in evidenza che il rimodellamento post-infartuale del V.S. nei pazienti anziani è più profondo e intenso rispetto a quello degli adulti che abbiano subito un infarto miocardico paragonabile per sede, intensità ed epoca di insorgenza. Ciò avviene per effetto delle modificazioni morfologiche età-dipendenti del cuore senile. L'età avanzata infatti è caratterizzata da una diminuzione numerica dei miociti e da una ipertrofia della cellula miocardica (ipertrofia miocitaria), nonché da una proliferazione del connettivo interstiziale con sostituzione dell'elastina con tessuto anelastico. Tali modifiche morfologiche del pa-

renchima e del connettivo interstiziale sono accompagnate da un accentuato ingresso degli ioni Ca^{++} nel sarcolemma (con una modifica dei processi di contrazione e rilasciamento). Inoltre, l'età avanzata altera significativamente la funzione endoteliale, per una ridotta formazione di NO e una maggiore produzione di radicali liberi. Queste modifiche che si accompagnano ad alterazioni funzionali età-dipendenti, insieme ai danni diretti e indiretti dell'evento necrotico, sono responsabili della maggiore gravità del rimodellamento post-ischemico senile. Riferendoci agli effetti del Perindopril sulle modificazioni post-necrotiche del ventricolo sinistro nei pazienti più anziani, i risultati dello studio PREAMI hanno evidenziato una riduzione di ben il 38% del processo di rimodellamento ventricolare, evidenziando l'utilità dell'impiego precoce dell'ACE-inibitore nell'infartuato anziano, anche se a dosi minori che nell'adulto.

Prevenzione secondaria

Al trattamento immediato do-

vrà seguire la *prevenzione secondaria dell'evento necrotico*, costituita dalle modificazioni dello stile di vita, dall'abbassamento del LDL Colesterolo <100 mg/dL, dal controllo dei valori pressori ed eventualmente, di quelli glicemici.

In tutti i pazienti con pregresso STEMI, l'Aspirina va proseguita indefinitamente e sostituita col Clopidogrel in caso di controindicazioni ad essa. Si opererà per la doppia anti-aggregazione (Aspirina + Clopidogrel o Ticlopidina) nei pazienti in cui si sospetti un'accentuata tendenza all'aggregazione (ad es.: i diabetici). Anche i β -bloccanti vanno somministrati pressochè indefinitamente per il loro significativo effetto benefico sulla sopravvivenza e sulla riduzione del consumo miocardico di O₂. Lo stesso vale per gli ACE-inibitori ed i Sartani, che antagonizzano la vasocostrizione ed il processo di rimodellamento. Gli antagonisti recettoriali dell'Aldosterone sono consigliati in tutti i pazienti con FE<40%, scompenso cardiaco e al fine di rallentare la progressione verso il rimodellamento ventricolare post-ischemico.

Conclusioni

Prima di concludere questa trattazione, vale la pena ricordare che l'adozione di un adeguato stile di vita si è dimostrata in grado di rallentare l'insorgenza della malattia aterosclerotica e perciò di ridurre o ritardare la comparsa della cardiopatia ischemica con le sue complicanze acute in tutte le età e specificamente negli anziani. A tal uopo, il Goteborg Study ha di-

mostrato che una costante, anche se ridotta, attività fisica riduce in maniera significativa il rischio di ischemia miocardica ricorrente anche negli ultrasessantacinquenni. Risultati analoghi sono stati descritti nell'Honolulu Heart Program. L'esercizio fisico non dovrebbe essere limitato alla partecipazione di programmi pre-definiti ma dovrebbe includere alcune attività giornaliere di tipo occupazionale (ad es., il giardinaggio, passeggiate giornaliere, etc.) e dovrebbe essere individualizzato onde evitare l'immobilità e i fenomeni artrosici. In genere, l'attività fisica deve essere tale da non superare il 75% della massima frequenza cardiaca prevista in base all'età e non dovrebbe durare oltre i 10-12 minuti. La cessazione del fumo di sigaretta rappresenta un'altra misura fondamentale per migliorare il tono vasomotorio, il quadro metabolico ed il comportamento del sistema emostatico, nel quadro della prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Recentemente, i dati dello Studio PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) che ha valutato l'impatto della Pravastatina sulla morbilità e mortalità nei pazienti ultrasessantenni ad alto rischio, hanno evidenziato una significativa riduzione degli eventi coronarici secondari in questi pazienti, per effetto dell'abbassamento del Colesterolo totale ed LDL e delle frazioni lipoproteiche. Anche la correzione degli elevati valori sisto-diastolici di pressione contribuisce alla prevenzione secondaria degli eventi ischemici acuti, dello stroke e dello

scompenso cardiaco. Il ruolo dell'obesità come fattore di rischio della malattia coronarica e nella prevenzione secondaria della stessa è attualmente oggi ampiamente riconosciuto ed appare responsabile dalla riduzione dell'insulino-resistenza dell'ipertensione arteriosa e dell'iperlipidemia. L'eccesso ponderale riscontrabile specialmente nelle decadi più avanzate è correlato, come è noto, alla progressione dell'aterosclerosi. Allo stesso fine agisce la "restrizione calorica", che però tende a realizzarsi più difficilmente soprattutto nella nostra Società per le errate abitudini alimentari. Con la rallentata progressione dell'aterosclerosi, l'adozione di queste misure igienico-dietetiche favorirebbe di fatto anche il ripristino di alcuni meccanismi coronaro-protettivi che tendono ad annullarsi con l'avanzare dell'età, il riferimento è in particolare al "pre-condizionamento ischemico", la cui ridotta espressione tende a rendere più evidenti e gravi gli eventi ischemici. Tuttavia, queste possibilità di miglioramento derivanti dalla riabilitazione e di prevenzione di un successivo evento si scontrano spesso (specialmente negli anziani) con le difficoltà derivanti da una prolungata inattività, dalla ridotta capacità respiratoria e con problemi di osteoartrite e/o di dolori muscolari persistenti. Per cui, in pratica, spesso bisogna rinunciare a qualsivoglia programma riabilitativo o escogitare delle modalità più limitate e adatte alle precarie condizioni fisiche, generalmente riscontrabili nel soggetto anziano. **TiM**

Letture consigliate

1. Stary HC, Chandler AB, Disnimore RE, *et al.* A definition of

advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report

from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis. American Heart Associa-

- tion. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
2. **Lye M, Donnellan C.** Heart disease in the elderly. *Heart* 2000; 84:560-566.
 3. **Andreotti F, Cacciapuoti F, Fiorentini C, et al.** La malattia coronarica aterosclerotica. Pharma Project Group Ed. Scientifiche, Saronno (Va), 2006.
 4. **Dweck M, Campbell IW, Miller D, et al.** Clinical aspects of silent myocardial ischaemia: with particular reference to diabetes mellitus. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009; 9:110-116.
 5. **Rittger H, Rieber J, Breithardt OA, et al.** Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: a possible cause for delayed treatment in elderly patients. *Int J Cardiol* 2009; doi 10.1016.
 6. **Oh J, Steward JB, Tajik AS.** The echo manual. 3rded. Wolters-Kluwer- Lippincott, Rochester (USA) 2006, pp. 154-174.
 7. **Vrints CJM.** Acute coronary syndrome in the elderly. *Eur Heart J* 2008; 29:1213-1214.
 8. **Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, et al.** ACC/AHA guidelines for coronary angiography: executive summary and recommendations. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (committee on coronary angiography) developed in collaboration with the Society for Cardiac angiogram Interventions. *Circulation* 1999; 99:2345-2347.
 9. **Peterson ED, Batchelor WB.** Percutaneous intervention in the very elderly: weighing the risks and benefits. *Am Heart J* 1999; 137:585-587.
 10. **White HD.** Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 357:2028-2029.
 11. **Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, et al.** Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Results from the CRUSA-DE Quality improvement initiative. *JAMA* 2004; 292:2096-2104.
 12. **Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, et al.** Acute coronary care in the elderly, Part I: Non-S-T elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2549-2569.
 13. **Alexander KP, Newby LK, Armstrong PW, et al.** Acute coronary care in the elderly, Part II: S-T segment elevation myocardial infarction: a scientific statement for health-care professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. *Circulation* 2007; 115:2570-2589.
 14. **Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al.** Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery by-pass surgery. Results from the PLATO (Platelet inhibition and patients outcomes) Trial *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:672-684.
 15. **Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al.** 2011 ACC/AHA focused update incorporated into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the management of patients with Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:e212-e367.
 16. **Sutton MG, Sharpe N.** Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101:2981-2988.
 17. **The PREAMI Investigators** (PREAMI: Perindopril and Remodeling in Elderly with Acute Myocardial Infarction) study rationale and design. *Cardiovasc Drugs and Ther* 2000; 14:671-679.
 18. **Hanna IR, Wenger NK.** Secondary prevention of coronary heart disease in elderly patients. *Am Family Phys* 2005; 71:2289-2296.
 19. **Bowen WE, McKay RG.** Optimal treatment of acute coronary syndromes-an evolving strategy. *N Engl J Med* 2001; 344:1939-1942.
 20. **Thiermann DR, Coresh J, Schulman SP, et al.** Lack of benefit for intravenous thrombolysis in patients with myocardial infarction who are older than 75 years. *Circulation* 2000; 101: 2239-2246.

