

# Linee Guida di terapia antitrombotica nel paziente anziano

## *Antithrombotic strategies in the elderly*

A.M. CERBONE, A. TUFANO, G. DI MINNO\*

Centro di Coordinamento Regionale per le Emocoagulopatie, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università «Federico II» di Napoli; \* Istituto di Medicina Interna e Geriatria, Università di Palermo

### Parole chiave

Antiaggreganti • Terapia anticoagulante • Trombosi • Anziani

### Key words

Elderly • Antiplatelet agents • Anticoagulation • Thrombosis

## Introduzione

L'incidenza della patologia trombotica aumenta con l'età. L'aumento del rischio trombotico nel paziente anziano si correla con l'aumento dell'incidenza nell'età avanzata di condizioni predisponenti come sovrappeso o obesità, ipertensione, iperlipidemie, diabete, riduzione del colesterolo-HDL. Con l'invecchiamento, si verificano inoltre cambiamenti del bilancio emostatico in senso pro-trombotico (aumento del fibrinogeno plasmatico, Fattore VII, Fattore VIII, fibrinopeptide A, PAI-1, aumentata attivazione piastrinica in vivo, modificazioni della funzionalità piastrinica legate a cambiamenti della composizione lipidica delle membrane)<sup>1,2</sup>.

D'altra parte una ipertensione severa, malattie psichiatriche gravi, traumi da cadute, la demenza senile, una storia di ictus, espongono il paziente anziano ad un incremento della probabilità di sviluppare eventi cerebrali emorragici<sup>1</sup>. A chiarimento di questo dato, va sottolineata la presenza nell'età avanzata di lesioni degenerative dei vasi cerebrali altorchè di ipersensibilità a farmaci come gli anticoagulanti. Esistono infatti evidenze che il rischio emorragico in pazienti trattati con farmaci antitrombotici aumenta con l'età<sup>1</sup>. La terapia antitrombotica nell'anziano presuppone pertanto un'accurata valutazione del rischio emorragico individuale e la scelta dei dosaggi e dei farmaci più appropriati.

I farmaci antitrombotici oggi disponibili sono i seguenti:

- 1) farmaci antiaggreganti piastrinici;
- 2) farmaci anticoagulanti diretti (eparina, eparine a basso peso molecolare);
- 3) farmaci anticoagulanti indiretti (farmaci anticoagulanti orali);
- 4) farmaci trombolitici.

Le misure non farmacologiche (utilizzate essenzialmente nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia) sono rappresentate da:

## Farmaci Antiaggreganti

I farmaci antiaggreganti trovano indicazione nelle vasculopatie coronariche, cerebrali e periferiche (infarto miocardico acuto, angina stabile ed instabile, ictus ischemico, TIA, arteriopatie periferiche, dopo by-pass aorto-coronarici e dopo interventi di chirurgia vascolare).

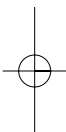
### ACIDO ACETILSALICILICO (ASA)

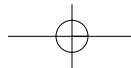
L'ASA rappresenta il farmaco antiaggregante di riferimento<sup>3</sup>.

L'efficacia dell'ASA nella prevenzione secondaria della trombosi è stata dimostrata da studi di grossa rilevanza come lo Studio ISIS-2<sup>4</sup> e dalla metanalisi dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*<sup>5-8</sup>. In particolare, lo Studio ISIS-2 ha dimostrato che l'ASA, a dosi di 160 mg/die, riduce del 20% la mortalità a 5 settimane in pazienti con infarto acuto del miocardio (IMA) e raddoppia il beneficio della streptokinasi (SK) in questi pazienti<sup>4</sup>. Infatti la combinazione ASA+streptokinasi (1,5 milioni di unità somministrati in 60') riduce la mortalità a 5 settimane del 40%. Dei 17.187 pazienti con sospetto IMA ammessi allo Studio ISIS-2, 6.059 avevano tra 60 e 69 anni e 3.411 avevano un'età pari o superiore a 70 anni<sup>4</sup>.

145 trials clinici randomizzati sull'efficacia della terapia antiaggregante sono stati raggruppati dall'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*<sup>6</sup>, con l'obiettivo di verificare l'effetto di una terapia antiaggregante prolungata sulla prevenzione delle recidive di IMA, di ictus ischemico e di morte per patologia vascolare in pazienti ad «alto rischio» (cioè già sofferenti di patologie vascolari oppure con un aumentato rischio di patologia vascolare occlusiva), e in soggetti a «basso rischio» (popolazione generale).

I pazienti ad «alto rischio» sono stati suddivisi in quattro categorie:





4) pazienti con angina stabile o instabile, fibrillazione atriale (FA), patologia valvolare cardiaca, vasculopatia periferica.

In tutti i pazienti ad «alto rischio», indipendentemente dall'età, dal sesso, dai valori della pressione arteriosa, dalla presenza o no di diabete, si è evidenziata una riduzione significativa di IMA non fatale e di ictus ischemico non fatale (di circa il 30%) nonché di morte vascolare (del 17%). In pazienti con IMA, pregresso IMA o pregresso ictus, l'ASA previene tra 35 e 40 eventi su 1.000 trattati ( $2p < 0,00001$  per tutte le categorie ad «alto rischio»). I soggetti con età superiore ai 65 anni hanno avuto un beneficio maggiore (eventi risparmiati 45 per 1.000) rispetto a soggetti più giovani (eventi risparmiati 32 per 1.000), sebbene questi ultimi, avendo una maggiore aspettativa di vita, hanno un maggiore beneficio a lunga scadenza. Riguardo alla durata ottimale della terapia, essa va praticata sicuramente per 3 anni dopo l'evento. Sarebbe però prudente considerarla indefinita nelle categorie ad alto rischio, a meno che non si sviluppino controindicazioni. Il dosaggio di ASA più largamente utilizzato è compreso tra 75 e 160 mg/die.

Allo stato attuale il dosaggio consigliato è di 100 mg/die. L'efficacia della ticlopidina (500 mg/die), si è rivelata paragonabile a quella dell'ASA nei casi di controindicazione all'ASA stesso (es. allergia).

I dati del *Multicenter Study of Myocardial Ischemia* (su 936 pazienti arruolati 1-6 mesi dopo un episodio di infarto acuto del miocardio o di angina instabile), hanno mostrato una riduzione della mortalità cardiovascolare in pazienti trattati con ASA rispetto a quelli che non assumevano ASA, e una riduzione del 90% della mortalità cardiaca nei pazienti trattati con trombolisi + ASA rispetto a quelli trattati solo con la trombolisi<sup>9</sup>. Il trattamento con ASA è infatti indicato sin dalla fase acuta dell'IMA<sup>10</sup>.

A tal proposito bisogna ricordare anche lo Studio di Krumholz et al., riguardante solo pazienti anziani, circa l'uso dell'ASA nella fase acuta dell'infarto del miocardio. Sono stati esaminati 10.018 pazienti di età  $> 65$  anni, di cui 6.139 trattati con ASA e 3.879 non trattati con ASA nei primi 2 giorni. La mortalità a 30 giorni è risultata inferiore (14%) nel gruppo trattato con ASA rispetto a quello che assumeva placebo (24%) ( $p < 0,0001$ ). Il trattamento con ASA non è stato associato con aumento delle complicanze emorragiche (2,3% in pazienti trattati con ASA, e 3,2% nel gruppo trattato con placebo). Questi dati supportano la raccomandazione all'uso dell'ASA nella fase acuta dell'infarto<sup>11</sup>.

L'ASA è efficace inoltre nel ridurre l'incidenza di IMA e la mortalità in pazienti con angina cronica stabile. Lo studio SAPAT (*Swedish Angina Pectoris Trial Group*) ha mostrato infatti la maggiore efficacia dell'ASA (75 mg/die), in aggiunta alla terapia con beta-bloccanti (sotalolo alla dose di 160 mg/die), in una popolazione di 2.035 pazienti (di età media di 67 anni) con angina cro-

significativo degli episodi di emorragie maggiori (20 episodi nei pazienti trattati con ASA + sotalolo e 13 episodi nei pazienti trattati con placebo + sotalolo)<sup>12</sup>.

In uno studio randomizzato multicentrico su 796 pazienti, di età media di 58 anni, con angina instabile e con infarto non-Q, la terapia con ASA si è rivelata più efficace dell'eparina e.v.<sup>13</sup>.

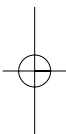
Riguardo alla patologia cerebrovascolare, lo Studio SALT (*Swedish Aspirin Low dose Trial*) ha mostrato che l'ASA (75 mg/die) riduce significativamente il rischio di ictus in pazienti (età compresa tra 50 e 79 anni) con pregressi eventi cerebrovascolari di natura ischemica (riduzione del RR del 18%;  $p = 0,02$ )<sup>14</sup>.

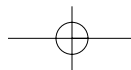
È stata anche dimostrata l'efficacia dell'ASA (75 mg/die) nel ridurre la frequenza di ictus dopo endoarteriectomia carotidea<sup>15</sup>.

I dati dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration* hanno anche mostrato come l'ASA, da solo o in combinazione con il dipiridamolo, sia efficace nella prevenzione del tromboembolismo venoso in chirurgia e in patologie interstiziali ad alto rischio<sup>8</sup>. Tuttavia, la riduzione assoluta del rischio è inferiore a quella che si ottiene con gli anticoagulanti orali<sup>16</sup> o con le eparine a basso peso molecolare (EBPM)<sup>17,18</sup>, che rappresentano, per questa indicazione, la terapia di scelta (vedi capitolo relativo all'eparina).

L'ASA è l'unico farmaco antiaggregante estesamente sperimentato anche nella prevenzione primaria della patologia trombotica arteriosa<sup>19-21</sup>. Tuttavia, non è stata finora dimostrata, nei pazienti a basso rischio, una riduzione significativa degli eventi vascolari. Nella metanalisi dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, infatti la terapia antiaggregante non si è rivelata utile nella prevenzione antitrombotica nei pazienti a «basso rischio». In tali soggetti, infatti, l'ASA previene solo 4 eventi su 1.000 trattati ( $2p = 0,09$ )<sup>6</sup>.

Nei pazienti ad alto rischio (sesso maschile, età avanzata, familiarità per eventi vascolari, fumo di sigaretta, aumento del BMI, distribuzione geografica, elevati livelli di colesterolo, di fattore VII, di fibrinogeno ed ipertensione arteriosa), il *Thrombosis Prevention Trial* (TPT) del *Medical Research Council* ha mostrato l'efficacia dell'ASA a basse dosi (75 mg/die), della terapia anticoagulante orale (TAO) a basse dosi (INR medio di 1,47) e del trattamento combinato ASA + TAO nella profilassi primaria della cardiopatia ischemica<sup>22</sup>. Questo studio ha valutato 5.499 uomini (età compresa tra 45 e 69 anni), considerati ad alto rischio di cardiopatia ischemica sulla base delle caratteristiche suddette. LA TAO a basse dosi (INR medio di 1,47) si è rivelata in grado di ridurre l'incidenza di cardiopatia ischemica del 21% ( $p = 0,02$ ), con una prevalente riduzione degli eventi fatali ( $p = 0,003$ ); l'ASA ha ridotto l'incidenza di cardiopatia ischemica del 20% ( $p = 0,04$ ), con una prevalente riduzione degli eventi non fatali ( $p = 0,004$ ). L'associazione TAO + ASA ha ridotto ulteriormente l'incidenza di cardiopatia ischemica (riduzione del 34%,





ce il numero degli ictus e la mortalità cardiovascolare<sup>22</sup>. L'ASA a basse dosi (75 mg/die) si è dimostrato efficace, rispetto al placebo, nella prevenzione primaria della cardiopatia ischemica anche in uomini e donne ipertesi, in associazione al trattamento antiipertensivo, come dimostrato nello studio HOT (*Hypertension Optimal Treatment*)<sup>23</sup>. In questo studio sono stati inclusi 18.790 pazienti (uomini e donne), ipertesi, di età media pari a 61,5 anni. L'ASA ha ridotto del 15% gli eventi vascolari maggiori ( $p = 0,03$ ), e del 36% gli IMA ( $p = 0,002$ ). Non si sono invece avuti effetti sul numero degli ictus e sulla mortalità cardiovascolare<sup>23</sup>.

### TIENOPIRIDINE

In accordo con le evidenze dell'*Antiplatelet Trialists' Collaboration*, diversi trials hanno dimostrato l'efficacia della ticlopidina nella prevenzione secondaria dell'ictus ischemico, dell'IMA, delle morti vascolari.

Tra gli studi più rilevanti sulla ticlopidina, ricordiamo lo Studio CATS (*Canadian American Ticlopidine Study*), che ha sperimentato gli effetti della ticlopidina (500 mg al giorno) nel ridurre l'incidenza di ictus, IMA, morte vascolare, in 1.072 pazienti con recente ictus tromboembolico. I pazienti (di età media di 65 anni), sono stati trattati per almeno 3 anni. Gli Autori hanno osservato una riduzione del rischio relativo (RR) di ricorrenza tromboembolica (ictus ischemico, IMA, morte vascolare), del 30% ( $p = 0,006$ ), sia negli uomini che nelle donne<sup>24</sup>.

Il *Ticlopidine Aspirin Stroke Study* (TASS) ha mostrato che la ticlopidina (500 mg/die) è più efficace dell'ASA (300 mg/die) nel prevenire la recidiva degli eventi tromboembolici in 3.069 pazienti, con età media di 65 anni, affetti da episodi ischemici cerebrali transitori (TIA, amaurosi fugace, deficit ischemico reversibile, ictus minore). Si è riscontrata una riduzione del 12% del rischio di ictus non fatale e morte ( $p = 0,048$ ), sebbene gli effetti collaterali siano più rilevanti di quelli dell'ASA<sup>25</sup>.

La ticlopidina si è rivelata più efficace nel ridurre il rischio di infarto e la mortalità in pazienti con angina instabile, rispetto ai pazienti non trattati<sup>26</sup>. Inoltre, è stata provata la sua efficacia nelle vasculopatie periferiche<sup>27 28</sup>.

La ticlopidina ha effetti collaterali diversi da quelli dell'ASA; quelli più frequentemente osservati sono rappresentati da diarrea (20%), rash cutanei (14%), neutropenia reversibile (grave nell'1% dei casi), aumento dei livelli di colesterolo totale<sup>25</sup>. Il rischio di gastrite e di ulcera peptica nei pazienti trattati con ticlopidina è invece minore rispetto ai pazienti trattati con ASA<sup>25</sup>. Gli effetti collaterali hanno molto ridotto l'interesse per questo farmaco come valida e sicura alternativa all'ASA.

Pertanto, al momento attuale, la ticlopidina è per lo più utilizzata in pazienti con patologia ischemica intolleranti all'ASA (nei quali l'ASA è controindicato) o in

piridinico, ha mostrato notevole attività antitrombotica e minore tendenza agli effetti collaterali rispetto alla ticlopidina<sup>3</sup>.

In un trial di comparazione con l'ASA (325 mg/die) (CAPRIE), si è valutata l'efficacia del clopidogrel (75 mg/die) in 19.185 pazienti con recente ictus ischemico, IMA, arteriopatia periferica sintomatica. L'età media dei pazienti era di 62,5 anni. I 6.431 pazienti appartenenti al sottogruppo affetto da ictus avevano un'età media di 64,5 anni, i 6.302 pazienti con infarto del miocardio 58,6 anni, i 6.452 con arteriopatia periferica avevano 64,2 anni. Sono stati confrontati anche gli effetti avversi dei due farmaci. I pazienti sono stati seguiti per 1-3 anni. Si è visto che nei pazienti trattati con clopidogrel c'è stata una riduzione del rischio relativo di ictus ischemico, IMA e vasculopatie periferiche di circa l'8,7% in più rispetto a quella ottenuta con l'ASA. Il CAPRIE è stato il primo studio su un agente antiaggregante ad includere in un protocollo comune pazienti con manifestazioni diverse di aterosclerosi (recente IMA, recente ictus o patologia arteriosa periferica), considerandole pertanto come differenti quadri clinici di un'unica patologia, l'aterotrombosi. Il clopidogrel ha mostrato di proteggere dall'aterotrombosi indipendentemente dalla sede della prima manifestazione clinica di aterosclerosi (cerebrovascolare, cardiovascolare o periferica). Gli effetti collaterali più frequentemente osservati nel gruppo trattato con clopidogrel sono stati: rash, diarrea e neutropenia, tutti e tre meno gravi e meno frequenti rispetto a quelli attesi con la ticlopidina; nel gruppo trattato con l'ASA problemi gastroenterici ed emorragie<sup>29</sup>. Nel complesso il profilo di sicurezza del clopidogrel è sovrapponibile a quello di dosi medie di ASA. Per tale motivo, il clopidogrel potrebbe rivelarsi nell'anziano una più sicura alternativa all'ASA, rispetto alla ticlopidina.

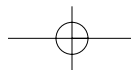
### DIPRIDAMOLO

Di recente, si è rivalutata l'importanza di questo farmaco sulla base dei risultati dello Studio ESPS-II (*European Stroke Prevention Study-II*). Questo Studio ha reclutato 6.602 pazienti con pregresso ictus o TIA. Si è riscontrata una riduzione del 18% del rischio di ictus (rispetto al placebo) con basse dosi di ASA ( $p = 0,013$ ), del 16% con il dipiridamolo ( $p = 0,039$ ) e del 37% con ASA + dipiridamolo ( $p < 0,001$ ). Le complicanze di tipo emorragico erano sovrapponibili al placebo per i pazienti che assumevano il dipiridamolo, mentre erano raddoppiate nei pazienti che assumevano l'ASA<sup>30</sup>.

### CONTROINDICAZIONI ALL'USO DEGLI ANTIAGGREGANTI NEL PAZIENTE ANZIANO

Non esistono, in generale, controindicazioni specifiche all'uso dei farmaci antiaggreganti, fatta esclusione per le situazioni di:

- diatesi emorragica;
- ulcera peptica;



versibile con la sospensione del farmaco, è raccomandabile eseguire controlli quindicinali dell'emocromo, soprattutto nei primi 2-3 mesi di terapia.

#### RACCOMANDAZIONI

L'ASA è indicato nei pazienti anziani con angina stabile e instabile, IMA, TIA, ictus ischemico, arteriopatie periferiche, fibrillazione atriale in caso di controindicazione alla TAO (vedi capitolo relativo alla TAO). La dose raccomandata è di 75-100 mg/die. La profilassi secondaria della patologia trombotica arteriosa andrebbe continuata per almeno 3 anni, o in cronico, in assenza di controindicazioni.

La ticlopidina, o meglio, il clopidogrel, sono indicati in caso di allergia o intolleranza all'ASA ed inoltre in pazienti con tromboembolismo ricorrente durante terapia con ASA. La dose raccomandata è di 500 mg/die per la ticlopidina, e di 75 mg/die per il clopidogrel.

### Eparina

Questo farmaco trova indicazione nella terapia delle trombosi venose profonde (TVP) e dell'embolia polmonare (EP), nella terapia dell'angina instabile e nell'IMA, e nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale e ortopedica (soprattutto in pazienti ad alto rischio).

Tra le altre indicazioni dell'eparina, ricordiamo la CID e l'occlusione arteriosa periferica acuta.

#### L'EPARINA NELLA TERAPIA DELLA TVP E DELL'EP NEL PAZIENTE ANZIANO

L'età avanzata, come già detto, rappresenta di per sé un fattore di rischio di tromboembolismo venoso, così come sono fattori di rischio i pregressi episodi di trombosi venosa, nonché condizioni piuttosto comuni nell'età avanzata come la prolungata immobilizzazione, le patologie tumorali, l'obesità, la presenza di vene varicose, l'insufficienza cardiaca, le pneumopatie croniche, gli interventi di chirurgia ortopedica (in particolare sull'arto inferiore) e di chirurgia addominale e pelvica (per neoplasie). L'EP rappresenta una causa significativa di mortalità nel paziente anziano, infatti l'incidenza della patologia tromboembolica venosa aumenta in maniera esponenziale con l'età<sup>1</sup>. In più del 90% dei casi l'EP origina da un trombo del circolo venoso profondo degli arti inferiori, pertanto in tali pazienti è necessario diagnosticare e trattare rapidamente la TVP.

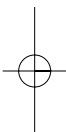
Riguardo al trattamento del tromboembolismo venoso in fase acuta, l'eparina si è dimostrata il farmaco di scelta<sup>31-34</sup>. La terapia eparinica viene protratta per almeno 5 giorni, iniziando la terapia anticoagulante orale (TAO) una volta raggiunto il valore terapeutico dell'aPTT. L'eparina è efficace sia in infusione endovenosa continua sia per via sottocutanea intermittente (2-3 volte al giorno)<sup>35-37</sup>. La via endovenosa viene in genere

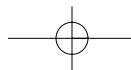
personale di 70 kg, equivalgono a 1.200-1.300 U/h e cioè 28.000-32.000 U nelle 24 h. I dosaggi nel paziente anziano vanno ridotti (3.000 U in bolo e poi 800 U/h in infusione). La somministrazione per via sottocutanea prevede il bolo iniziale di 5.000 U di eparina sodica e.v. e la contemporanea somministrazione di eparina calcica s.c. ogni 12 h, alla dose di 17.500-20.000 U. La via sottocutanea, a parità di efficacia, è più vantaggiosa da un punto di vista pratico, data la maggiore facilità di somministrazione e quindi i minori inconvenienti per i pazienti.

Il rischio emorragico dei pazienti trattati con eparina aumenta con l'età<sup>38-40</sup>. D'altra parte, l'età avanzata non costituisce una controindicazione assoluta al trattamento eparinico<sup>1</sup>. È però importante, nel paziente anziano, effettuare un più accurato monitoraggio laboratoristico, mantenendo l'aPTT entro 1,5-2,0 volte il valore basale, sia in corso di terapia endovenosa che sottocutanea.

D'altra parte, esistono in Letteratura dati che dimostrano l'efficacia anche delle eparine a basso peso molecolare (EBPM) nella terapia del tromboembolismo venoso in fase acuta<sup>41-42</sup>. Ricordiamo, a tal proposito, i risultati di due metanalisi. Nella metanalisi di Lensing et al., la somministrazione sottocutanea di EBPM a dosi fisse (in base al peso corporeo), senza necessità di monitoraggio laboratoristico, si è rivelata più efficace e sicura rispetto alla terapia con eparina standard a dosi aggiustate in pazienti con TVP acuta<sup>43</sup>. Risultati simili sono stati riportati dalla metanalisi di Siragusa et al. (una revisione dei trials randomizzati di confronto tra le EBPM e l'eparina non frazionata condotti dal 1980 al 1994), che ha mostrato una riduzione del rischio di recidiva trombotica nei pazienti con tromboembolismo venoso trattati con EBPM rispetto al trattamento con eparina non frazionata ( $p = 0,006$ ) ed anche una significativa riduzione della frequenza di complicanze emorragiche ( $p = 0,01$ )<sup>44</sup>. In accordo con queste evidenze, e mirando al trattamento del paziente anziano, vanno considerati anche i dati degli studi clinici di Levine et al. (su pazienti di  $57 \pm 17$  anni) e di Koopman et al. (su pazienti di  $59 \pm 17$  anni), che dimostrano che le EBPM sono efficaci e sicure nel trattamento domiciliare di pazienti con TVP prossimali<sup>45-46</sup>. Lo studio di Levine et al. ha comparato, su 500 pazienti affetti da TVP, l'effetto della enoxaparina (1 mg/Kg di peso corporeo), somministrata s.c. 2 volte al giorno a domicilio, con l'eparina standard e.v. a dosi tali da ottenere un aPTT tra 60 e 85 secondi. Tutti i pazienti hanno anche cominciato ad assumere la terapia anticoagulante orale, a partire dal secondo giorno di trattamento eparinico.

Non si sono osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di emorragie maggiori, mentre si è ottenuta una riduzione della durata di ospedalizzazione e 120 pazienti tra quelli trattati con EBPM non hanno affatto avuto bisogno del ricovero<sup>45</sup>. Koopman et al. hanno studiato 400 pazienti con TVP, paragonando la





e, circa il 40% dei pazienti trattati con la nadroparina calcica non ha avuto bisogno della ospedalizzazione<sup>46</sup>. Inoltre, nella terapia della EP acuta, le EBPM s.c. (tinzaparina, 1 volta al dì) si sono dimostrate efficaci e sicure quanto l'eparina standard e.v. in 612 pazienti di età media di  $67 \pm 16$  anni<sup>47</sup>.

Sulla base di queste considerazioni, le EBPM possono essere considerate di scelta nella terapia del tromboembolismo venoso e sono da prendere in considerazione nell'anziano proprio per il minore rischio emorragico e la maggiore praticità di esecuzione della terapia nonché per la possibilità del trattamento domiciliare. Va infine ricordato che esistono evidenze in Letteratura sulla possibilità di utilizzare a lungo termine le EBPM in alternativa alla TAO o alla eparina standard nella prevenzione della ricorrenza tromboembolica, dopo la terapia eparinica della fase acuta<sup>48,49</sup>. Lo Studio di Monreal et al.<sup>48</sup> ha reclutato 80 pazienti (40 uomini e 40 donne) con pregresso tromboembolismo venoso, con età media pari a 68 anni e con controindicazioni alla terapia anti-coagulante orale (TAO). Lo Studio ha confrontato l'efficacia della dalteparina (5.000 U anti fatt.Xa/12h s.c.) con quella dell'eparina standard (10.000 U/12h s.c.), entrambe somministrate per 3-6 mesi. Si è riscontrata una pari efficacia dei due tipi di profilassi<sup>48</sup>. Lo Studio di Pini et al.<sup>49</sup> ha dimostrato che l'efficacia della enoxaparina (4.000 U/24 h s.c.) è sovrapponibile a quella della TAO in 187 pazienti con età superiore ai 65 anni. I pazienti sono stati trattati per 3 mesi. L'uso della enoxaparina si è associato ad una riduzione delle complicanze emorragiche, rispetto alla TAO ( $p = 0,04$ )<sup>49</sup>.

#### L'EPARINA NELL'IMA E NELL'ANGINA INSTABILE

È attualmente accertato che l'eparina trova indicazione nella fase acuta dell'infarto del miocardio, in associazione alla terapia trombolitica<sup>10</sup>. L'associazione dell'eparina ha lo scopo di ridurre il tempo di riperfusione e l'incidenza di riocclusioni ed inoltre di prevenire le complicanze a breve termine dell'infarto (ischemia residua, reinfarto precoce).

È stato infatti dimostrato uno stato di ipercoagulabilità del sangue in corso di trattamento trombolitico. Ad esempio, durante terapia con streptokinasi (SK) o con attivatore tissutale del plasminogeno (rtPA), si è riscontrato un aumento del fibrinopeptide A, marker biologico di ipercoagulabilità<sup>50</sup>. L'aumento di questo marker è minore se si associa il trattamento eparinico<sup>51</sup>.

L'eparina deve essere somministrata subito, insieme al trombolitico (es. rtPA), iniziando la somministrazione per via e.v. (secondo le dosi standard) e passando successivamente alla via s.c. (12.500Ux2/die)<sup>52</sup>. In caso di trattamento con SK, secondo quanto suggerito dallo studio ISIS 3, si raccomanda la somministrazione di eparina (12.500Ux2/die s.c.), iniziando 4 ore dopo l'inizio del trattamento trombolitico<sup>53</sup>.

Riguardo all'uso dell'eparina nel trattamento dell'angina instabile, è dimostrato che questo farmaco, in infu-

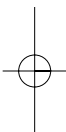
numero di episodi di ischemia miocardica e lo stato di ipercoagulabilità (valutabile con i livelli del fibrinopeptide A). Questo effetto non si ottiene con l'ASA, che tuttavia è efficace nel ridurre le complicanze maggiori (infarto e morte). La dose di eparina raccomandata è di 1.000 U/ora in infusione continua, mantenendo l'aPTT tra 1,5 e 2,5 volte il valore di controllo<sup>55</sup>.

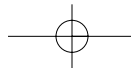
Recentemente, si è valutata la possibilità di utilizzare efficacemente le EBPM in patologie come l'angina instabile, l'ictus e l'IMA.

I risultati più rilevanti si sono ottenuti nell'angina instabile. Lo studio di Gurfinkel ha arruolato 219 pazienti con angina instabile, randomizzati al trattamento con: 1) ASA alla dose di 200 mg/die (età media 64,1 anni); 2) ASA + eparina standard e.v. (età media di 63,5 anni); 3) ASA + nadroparina (età di 62,6 anni). Questo studio ha mostrato che la nadroparina, associata all'ASA, riduce l'incidenza di angina sintomatica, di ischemia silente e di infarto acuto del miocardio in misura superiore rispetto all'associazione di eparina standard + ASA o rispetto all'ASA da solo<sup>56</sup>. Successivamente, sono stati condotti altri tre studi, di più grossa rilevanza, sui pazienti con angina instabile.

Lo studio FRISC (*Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*), condotto su 1.506 pazienti con angina instabile o infarto non-Q, ha mostrato che la dalteparina (120 U/kg/12h per 6 giorni, poi 7.500 U/24h per 35-45 giorni)+ASA è più efficace rispetto al solo ASA e al placebo nel ridurre l'incidenza di morte e di recidiva di IMA nella prima settimana ( $p < 0,001$ )<sup>57</sup>.

Lo Studio FRIC (*Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study*) ha arruolato 1.482 pazienti (età media di 65 anni). Lo studio è stato suddiviso in 2 fasi. Nella prima fase (primi 6 giorni) è stata confrontata la dalteparina (120 U/kg/12 h s.c.) + ASA (75-165 mg/die) con l'eparina standard (5.000 U in bolo e.v., poi 1.000 U/h) + ASA. Dal 6° al 45° giorno, la dalteparina (7.500 U/1 volta/die s.c.) + ASA è stata confrontata con il placebo. Non si è trovata una differenza significativa né riguardo all'efficacia, né riguardo alla incidenza di emorragie, che si è mostrata piuttosto bassa in entrambi i gruppi<sup>58</sup>. Infine, nel 1997 lo studio ESSENCE (*Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events*) ha dimostrato in modo convincente la maggiore efficacia della enoxaparina (1 mg/kg/12h) più ASA (100-325 mg) rispetto all'eparina standard più ASA nel ridurre il rischio di morte, di IMA e di recidiva di angina dopo 2 settimane in 3.171 pazienti (età media di 63-64 anni) con angina instabile o infarto non-Q ( $p = 0,019$ ). A 30 giorni il rischio è rimasto significativamente più basso nei pazienti trattati con EBPM ( $p = 0,016$ )<sup>59</sup>. È necessario infine ricordare che sono in corso studi sull'efficacia delle eparine a basso peso molecolare in associazione ai trombolitici nell'infarto del miocardio, ad esempio lo studio HART II, che confronta l'efficacia e la sicurezza della enoxaparina rispetto all'eparina non frazionata in associazione all'rtPA.





persone considerate ad alto rischio di sviluppare episodi tromboembolici venosi post-chirurgici, da una parte a causa della maggiore frequenza con cui l'anziano viene sottoposto ad interventi ad alto rischio (come quelli sull'anca o sull'addome per neoplasie), dall'altra per la coesistenza di patologie mediche predisponenti.

L'eparina è da tempo dimostrata efficace nella prevenzione antitrombotica in patologie sia mediche che chirurgiche<sup>60-62</sup>. Tra le modalità di profilassi in chirurgia, va ricordata la somministrazione di eparina a basse dosi, cioè 5.000 U s.c. ogni 8 o 12 ore<sup>63-66</sup>, tale approccio è tra quelli utilizzati nei pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia generale a rischio trombotico moderato-elevato, ma sembra essere di limitata efficacia nel caso di interventi a rischio più alto, quali quelli di chirurgia dell'anca o di tipo urologico<sup>67-70</sup>.

Un'altra modalità di profilassi è quella a dosi cosiddette aggiustate, cioè con una dose iniziale di 3.500 U s.c., aggiustata successivamente in modo da mantenere l'aPTT entro i limiti superiori di normalità. Questo tipo di profilassi si è dimostrata efficace negli interventi di sostituzione dell'anca<sup>71</sup>, tuttavia la procedura è piuttosto complessa, richiedendo il controllo dell'aPTT dopo 6 ore dall'iniezione e continue modifiche della dose. Recentemente, vi è un sempre maggiore interesse sull'utilizzo delle EBPM, che hanno mostrato di avere un'efficacia pari a quella dell'eparina a basse dosi nella profilassi del tromboembolismo venoso in chirurgia generale. La profilassi con EBPM, inoltre, a dosaggi bassi (ad esempio, 2.500 U giornalieri), comporta un minore rischio emorragico e una minore incidenza di piastrinopenia da eparina. A questi vantaggi è necessario aggiungere quello della monosomministrazione giornaliera<sup>72-73</sup>.

Anche nella profilassi del tromboembolismo venoso negli interventi di chirurgia ortopedica (artroprotesi d'anca, frattura di femore, chirurgia del ginocchio) sono attualmente preferite le EBPM, che hanno dimostrato di ridurre il rischio trombotico in maniera più consistente rispetto all'eparina standard, senza incremento del rischio emorragico<sup>74-76</sup>. Nella fase pre-operatoria conviene somministrarne dosi inferiori in maniera da ridurre la gravità dell'ematoma post-traumatico.

Sulla base di queste considerazioni, l'uso delle EBPM sembra particolarmente indicato nell'anziano, considerato che l'età avanzata si associa, oltre che ad un aumento del rischio tromboembolico, anche ad un incremento della probabilità di sviluppare complicanze di tipo emorragico.

La profilassi con EBPM del tromboembolismo venoso in pazienti sottoposti ad interventi chirurgici ad alto rischio (chirurgia dell'anca e del ginocchio) andrebbe protratta per almeno 5 settimane. Lo studio di Planes et al. ha mostrato, in 179 pazienti (età media di 68-70 anni), che la profilassi con enoxaparina (40 mg/24 h) è efficace nel ridurre il rischio di TVP, e che tale profilassi andrebbe protratta per almeno 35 giorni dopo l'inter-

h) per 35 giorni riduce in maniera significativa la frequenza di TVP, e dovrebbe pertanto essere raccomandata per almeno 5 settimane dopo chirurgia dell'anca<sup>78</sup>. Questi risultati sono stati confermati da Lassen et al., che hanno mostrato la maggiore efficacia di una profilassi protratta (35 giorni) con dalteparina rispetto ad una profilassi di durata standard (7 giorni), in pazienti (di 68-70 anni) sottoposti a chirurgia dell'anca<sup>79</sup>.

Nella profilassi del tromboembolismo venoso sono talvolta impiegati anche gli anticoagulanti orali (in pazienti ad alto rischio trombotico, soprattutto nella chirurgia dell'anca), ma questa pratica è in via di abbandono per la maggiore maneggevolezza delle EBPM.

Alle misure farmacologiche si affiancano anche mezzi fisici di prevenzione.

Le calze elastiche a compressione graduata sono utilizzate sia in alternativa ai mezzi farmacologici (in pazienti a basso rischio trombotico o in pazienti con predisposizione alle emorragie), sia in associazione con l'eparina standard a basse dosi o con le EBPM.

La compressione pneumatica intermittente trova applicazione in pazienti con importante rischio emorragico. Infatti costituisce l'approccio preferito in neurochirurgia, in alternativa o in associazione alle EBPM. Un recente trial clinico multicentrico randomizzato ha dimostrato, in pazienti di età di  $55 \pm 13,7$  anni, che l'associazione compressione graduata + enoxaparina (40 mg/die, iniziata il giorno dopo l'intervento) è più efficace della sola compressione pneumatica in neurochirurgia, senza aumento del rischio emorragico<sup>80</sup>.

I filtri cavali, infine, sono indicati per lo più in pazienti con trombosi venose prossimali recidivanti.

Nell'ambito della profilassi antitrombotica in patologie internistiche, va consigliato l'uso di eparina standard a basse dosi (5.000 U x 2 o x 3 al dì), o di EBPM, in pazienti anziani costretti a letto, soprattutto se affetti da insufficienza cardiaca o patologie respiratorie.

#### CONTROINDICAZIONI ALLA TERAPIA EPARINICA (CON RIFERIMENTO PARTICOLARE AL PAZIENTE ANZIANO)

##### Assolute

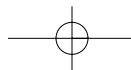
- Grave episodio emorragico in atto.
- Recente intervento neurochirurgico o emorragia del Sistema Nervoso Centrale.

##### Relative

- Ipertensione resistente alla terapia.
- Endocardite.
- Sanguinamento gastrointestinale.
- Grave insufficienza epatica e renale.
- Retinopatia proliferativa diabetica.
- Piastrinopenia.

#### RACCOMANDAZIONI

**1 - TVP acuta ed EP submassiva** - Si raccomanda il trattamento con eparina standard in infusione endovenosa continua o per via sottocutanea intermittente per raggiungere e mantenere i livelli terapeutici di aPTT. La



La terapia deve essere praticata per un minimo di 5 giorni, iniziando la TAO entro il primo giorno e sospendendo l'eparina quando l'INR è pari o superiore a 2 per almeno 2 giorni consecutivi.

**2 - EP massiva o EP submassiva emodinamicamente instabile** - Per instabilità emodinamica si intende la presenza di dispnea, ipotensione e dilatazione del ventricolo destro. Si può prendere in considerazione la terapia trombolitica, ma sempre dopo un'accurata valutazione delle possibili controindicazioni (vedi capitolo relativo ai farmaci trombolitici).

**3 - Chirurgia generale** - Nell'anziano, in assenza di fattori di rischio emorragico, è indicata l'eparina standard a basse dosi (ogni 12 ore) o, preferibilmente, la profilassi con basse dosi di EBPM (ogni 24 ore) iniziando 2 ore prima dell'intervento.

In caso di elevato rischio trombotico, si raccomandano dosi più alte di EBPM (ad esempio, 4.000-5.000 U, sempre in monosomministrazione) iniziando la sera prima dell'intervento, oppure eparina standard ogni 8 ore più mezzi fisici.

**4 - Chirurgia ortopedica** - Nella frattura di femore e nell'artroprotesi d'anca, sono attualmente raccomandate le EBPM (4.000-5.000 U, in monosomministrazione) per almeno 4-5 settimane, o in alternativa eparina standard a dosi aggiustate (o TAO).

Nella chirurgia del ginocchio sono raccomandate le EBPM, per almeno 4-5 settimane, con o senza compressione pneumatica intermittente.

**5 - Neurochirurgia** - È indicato l'uso di compressione pneumatica intermittente, con o senza calze elastiche, o dell'enoaparina 4.000 U ogni 24 ore, iniziando il giorno dopo l'intervento (escludendo i pazienti che presentino segni di emorragia post-operatoria dell'encefalo alla TAC di controllo). Le calze elastiche da sole sono poco efficaci.

**6 - Profilassi in patologie internistiche** - Si può somministrare l'eparina standard, alla dose di 5.000 U x2 o x 3/die s.c., oppure le EBPM.

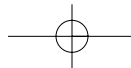
## Anticoagulanti orali

La terapia anticoagulante orale (TAO) ha trovato negli ultimi anni una sempre più vasta indicazione nel paziente anziano: nella fibrillazione atriale (FA) (sia cronica che di recente insorgenza da sottoporre a cardioversione), nel trattamento e nella prevenzione secondaria della TVP e della EP, nella prevenzione del tromboembolismo venoso in pazienti ad alto rischio.

Tra le altre indicazioni della TAO ricordiamo l'uso nella prevenzione delle recidive e riduzione della mortalità nell'IMA, nelle malattie valvolari cardiache, nella cardiomiopatia dilatativa, in pazienti portatori di protesi valvolari cardiache, nella trombosi cardiaca endocavitaria, nel tromboembolismo arterioso ricorrente.

con fibrillazione atriale non reumatica è di cinque volte superiore rispetto a pazienti in ritmo sinusale<sup>82</sup>. La prevalenza della fibrillazione atriale comincia a crescere dopo i 40 anni e aumenta ulteriormente dopo i 65 anni (in un'indagine condotta negli Stati Uniti l'84% degli affetti da tale patologia hanno più di 65 anni e il 32% più di 80 anni, con rapporto di parità fra i due sessi)<sup>83</sup>. Esistono diversi studi sulla efficacia della terapia antitrombotica nella prevenzione del primo episodio di ictus in pazienti con FA<sup>84-88</sup>. La TAO si è rivelata più efficace in questi pazienti rispetto alla terapia con ASA, ma si associa a maggiore rischio emorragico.

Lo Studio AFASAK (*Copenhagen Atrial Fibrillation - Aspirin - Anticoagulation Study*) ha studiato 1.007 pazienti con FA e di età media di 74 anni<sup>84</sup>. 335 pazienti sono stati trattati con la TAO (INR 2,8-4,2), 336 con ASA (75 mg/die), altri 336 con placebo. I pazienti sono stati seguiti per 2 anni. L'incidenza di eventi tromboembolici e la mortalità vascolare si sono mostrati significativamente ridotti nel gruppo trattato con la TAO, rispetto al gruppo trattato con ASA o rispetto al placebo. La terapia anticoagulante era associata ad un modesto incremento delle complicanze emorragiche<sup>84</sup>. Nello studio SPAF (*Stroke Prevention in Atrial Fibrillation*) 1.244 pazienti con FA sono stati randomizzati al trattamento con TAO (INR tra 1,7 e 4,6), ASA (325 mg/die) o con placebo. I pazienti, di età media pari a 67 anni, sono stati seguiti per 1 anno e mezzo. La TAO e la terapia con ASA hanno ridotto l'incidenza di ictus del 67% e del 42% rispettivamente, rispetto al placebo<sup>85</sup>. Il beneficio dell'ASA era limitato ai pazienti di età inferiore ai 75 anni. Anche questo studio ha riportato un lieve incremento del rischio emorragico nei pazienti in terapia anticoagulante orale<sup>85</sup>. Lo Studio SPAF II ha studiato 1.100 pazienti con FA non reumatica, suddivisi in 2 gruppi paralleli, uno di età superiore (385 pazienti) ed uno di età inferiore (715 pazienti) ai 75 anni<sup>86</sup>. Lo studio ha confrontato l'efficacia della TAO (INR 2-4,5) con l'ASA (325 mg/die). La TAO ha mostrato di essere più efficace dell'ASA nella prevenzione dell'ictus ischemico, anche se la riduzione assoluta del rischio è piccola. Nei pazienti trattati con la TAO, soprattutto oltre i 75 anni, vi è stato un incremento delle emorragie. I pazienti giovani, indipendentemente dal tipo di trattamento, hanno mostrato un basso rischio di ictus. L'anziano ha invece un alto rischio embolico, pertanto l'età ed il rischio individuale andrebbero considerati nella scelta terapeutica<sup>86</sup>. In un'analisi complessiva dei dati di 5 studi clinici randomizzati (AFASAK, SPAF, BAATAF, CAFA, SPINAF) la TAO è stata comparata con l'ASA e con il placebo allo scopo di definire le caratteristiche dei pazienti ad alto o basso rischio di ictus ischemico e di valutare l'efficacia della terapia antitrombotica nella FA<sup>88</sup>. Quest'analisi ha mostrato che la TAO riduce in maniera consistente il rischio di ictus in pazienti con FA (riduzione del 68%), senza causare un aumento rilevante



cipali di rischio per l'ictus: età avanzata, pregresso ictus o TIA, diabete mellito ed una storia di ipertensione arteriosa<sup>88</sup>.

In conclusione, nel paziente di età inferiore ai 65 anni si ricorre alla TAO solo in presenza di fattori di rischio associati (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete, tireotossicosi, insufficienza cardiaca, pregresso evento tromboembolico). In assenza di tali fattori, infatti, si preferisce non praticare la TAO. In pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni, non esistendo al momento una definitiva linea di condotta, la terapia più idonea va valutata nel singolo caso.

Infatti, soprattutto in assenza dei fattori di rischio menzionati, la terapia con ASA si è rivelata un'alternativa valida alla TAO. Un aiuto in questi casi può essere dato dall'ecocardiografia. Una recente metanalisi ha infatti suggerito che la presenza di disfunzione ventricolare sinistra rappresenta un fattore predittivo indipendente di ictus, mentre non lo è il rilievo isolato di un aumento delle dimensioni dell'atrio sinistro<sup>89</sup>. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni, il maggiore rischio di complicanze emorragiche è controbilanciato da un più elevato rischio tromboembolico, per cui è indicata la TAO.

Anche nella prevenzione secondaria (pazienti affetti da FA con pregresso ictus o TIA) la TAO rappresenta la terapia di scelta<sup>83 89 90 91</sup>. Lo Studio EAFT (*European Atrial Fibrillation Trial*) ha arruolato 1.007 pazienti, di età > 70 anni, con fibrillazione atriale non reumatica e pregresso TIA o ictus minore. Il follow-up medio è stato di 2,3 anni. L'efficacia dalla TAO (INR 2,5-4,0) è stata confrontata con quella dell'ASA (300 mg/die) e con il placebo. Si è ottenuta una riduzione del 9%/anno di eventi embolici, ictus, IMA e morti vascolari. L'ASA si è dimostrato una valida alternativa alla TAO, ma meno efficace (riduzione del 4%/anno). L'incidenza di emorragie, d'altra parte, è stata piuttosto bassa, sia con la TAO (2,8%/anno), sia con l'ASA (0,9%/anno)<sup>91</sup>.

Nei pazienti di età superiore ai 75 anni, come già detto, e come riportato anche nello Studio italiano ISCOAT (*Italian Study on Complications of Anticoagulant Therapy*)<sup>92</sup>, in parallelo all'aumentato rischio trombotico, aumenta anche il rischio emorragico (a causa di fattori come le cadute, la demenza o l'ipertensione incontrollabile). Per tale motivo sono stati effettuati, e sono ancora in corso, studi sull'efficacia di una TAO a più bassa intensità (INR 1,4-2,8), o di regimi di associazione di TAO a bassa intensità + ASA, nella prevenzione dell'ictus ischemico nella FA non reumatica<sup>93-96</sup>. Tra gli studi sull'efficacia della TAO a bassa intensità, ricordiamo lo Studio BAATAF (*The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Study*), che ha dimostrato l'efficacia della TAO (INR tra 1,5 e 2,7), rispetto al placebo, in pazienti di età media di 68 anni<sup>94</sup> e lo Studio AFASAK II, in cui la somministrazione di basse dosi fisse di warfarin (1.25 mg/die) si è mostrata meno efficace di dosi aggiustate in modo da avere un INR tra 2.0 e 3.0<sup>95</sup>. Lo Studio SPAF III (*Stroke Prevention in*

tromboembolismo), indica definitivamente che non possono essere utilizzati in questi pazienti schemi terapeutici con INR inferiore a 2. Infatti la frequenza di ictus embolico è risultata significativamente più alta, e cioè del 7,9%/anno, nel gruppo trattato con TAO a bassa intensità (INR tra 1,2 e 1,5) + ASA alla dose di 325 mg/die, essendo invece dell'1,9% all'anno nel gruppo trattato con la TAO con aggiustamento della dose in modo da mantenere un valore di INR tra 2,0 e 3,0 (p = 0,00017). La percentuale di emorragie maggiori è risultata simile nei 2 gruppi<sup>96</sup>.

#### VALUTAZIONE DEL RISCHIO EMBOLICO NEL PAZIENTE CON FA (Lip, Lancet 1999, modificata)<sup>90</sup>

**Pazienti ad alto rischio** - pz con pregresso TIA/ictus; pz diabetici, ipertesi con età ≥ 75 anni; pz con valvulopatia, insufficienza cardiaca, patologia tiroidea e/o disfunzione ventricolare sinistra (all'ecocardiogramma).  
Terapia: TAO (INR 2-3).

**Pazienti a rischio moderato** - pz di età < 65 anni con fattori di rischio come: diabete, ipertensione arteriosa, vasculopatia arteriosa periferica, cardiopatia ischemica; tutti i pz di età > 65 non inseriti nel gruppo ad alto rischio.

Terapia: TAO oppure ASA.

**Pazienti a basso rischio** - pz di età < 65 anni senza precedente tromboembolismo, ipertensione arteriosa, diabete, o altri fattori di rischio.

Terapia: ASA (75-300 mg/die).

#### LA TAO NELLA PROFILASSI DELLE RECIDIVE DI TVP E DI EP NEL PAZIENTE ANZIANO

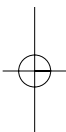
È stata dimostrata l'utilità della TAO a lungo termine dopo un episodio di TVP o di EP, dopo il trattamento eparinico della fase acuta.

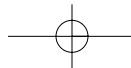
La terapia viene protratta:

- per almeno 6 mesi dopo il primo episodio di EP o di TVP prossimale;
- per 3 mesi nei pazienti non chirurgici con TVP distale o in caso di TVP distale post-chirurgica in assenza di fattori di rischio persistenti (es. carenza congenita di inibitori fisiologici della coagulazione);
- secondo le linee guida britanniche<sup>97</sup>, basterebbero 6 settimane in caso di TVP distale post-operatoria in pazienti senza fattori di rischio persistenti. Su questo punto altri studi sono necessari per definire in maniera certa la durata del trattamento;
- indefinitamente in pazienti con fattori di rischio persistenti.

In caso di recidiva dopo la sospensione del trattamento, è indicato un nuovo ciclo di TAO. Se invece la recidiva avviene nel corso del trattamento, è necessario intensificare la terapia (INR 3,5) oppure adottare un trattamento alternativo<sup>97</sup>.

Il range terapeutico raccomandato è un INR tra 2 e 3<sup>97</sup>. Tuttavia nel paziente anziano, come già detto nel paragrafo precedente, è opportuno valutare attentamente il ri-





di una minore quantità del farmaco (circa la metà) per entrare e restare nel range terapeutico. Va infine ricordata la necessità di un più accurato monitoraggio laboratoristico. In conclusione, nel paziente anziano durante TAO, più che nel giovane, è necessario:

1. valutare, oltre al rischio trombotico, il rischio emorragico individuale;
2. effettuare un più attento monitoraggio laboratoristico con l'INR;
3. controllare i valori della pressione arteriosa;
4. valutare le interferenze farmacologiche (es. farmaci antiinfiammatori non steroidei).

### CONTROINDICAZIONI ALLA TAO

(con riferimento particolare al paziente anziano)

#### Assolute

- Emorragia maggiore (nell'ultimo mese prima dell'evento, specie se a rischio di vita).

#### Condizioni a rischio di complicanze

- Malattie psichiatriche.
- Ipertensione grave.
- Endocardite.
- Insufficienza cardiaca grave.
- Recente accidente cerebrale.
- Insufficienza epatica e renale.

#### Altre condizioni a rischio

- Retinopatia.
- Malnutrizione.
- Tireotossicosi.

### RACCOMANDAZIONI

**1 - Fibrillazione atriale** - Una volta escluse accuratamente le possibili controindicazioni, è indicata la TAO nei pazienti di età >75 anni ed in pazienti più giovani con fattori di rischio associati (ipertensione, cardiopatia ischemica, diabete, tireotossicosi, insufficienza cardiaca). Range terapeutico raccomandato: INR tra 2 e 3. Nella prevenzione secondaria (pregresso ictus o TIA) è raccomandato un INR di 2-3,5. Nell'anziano è tuttavia prudente un intervallo terapeutico di 2-3.

**2 - TVP ED EP** - In assenza di controindicazioni, è indicata la TAO, dopo il trattamento eparinico della fase acuta. Range terapeutico raccomandato: INR tra 2 e 3. In caso di impossibilità ad effettuare la TAO, si può prendere in considerazione una terapia prolungata con EBPM.

### Farmaci fibrinolitici

Vengono usati nell'EP e nell'IMA.

Tra le altre indicazioni c'è l'uso in alcune patologie vascolari occlusive periferiche.

### I FARMACI FIBRINOLITICI NELLA TERAPIA DELLA TROMBOSI VENOSA PROFONDA (TVP) E DELL'EMBOLIA

### I FARMACI FIBRINOLITICI NELLA TERAPIA DELLA TVP NEL PAZIENTE ANZIANO

Riguardo alla TVP acuta, gli studi attualmente disponibili, che hanno confrontato il trattamento trombolitico con la terapia eparinica, hanno evidenziato una maggiore efficacia della terapia trombolitica (con SK o con UK) nell'ottenere la ricanalizzazione dei vasi e la riduzione del danno valvolare conseguente all'evento trombotico<sup>1</sup>. D'altra parte, come riportato nella metanalisi di Goldhaber et al., l'incidenza delle complicanze emorragiche è risultata ben 2,9 volte maggiore nei pazienti trattati con la trombolisi<sup>98</sup>. A tal proposito si deve ricordare che nel trattamento della TVP è necessario prolungare la terapia trombolitica per almeno 48-72 ore, soprattutto in caso di trombosi molto estese, essendo spesso i trombi venosi vecchi e ben organizzati, e quindi poco lisabili<sup>99</sup>. Esistono inoltre evidenze contrastanti sul fatto che l'uso di un agente trombolitico come la SK possa determinare una riduzione dell'incidenza e della gravità della sindrome post-trombotica<sup>100-105</sup>. Studi più recenti hanno valutato anche l'impiego del t-PA nella TVP, evidenziando un effetto sovrapponibile a quello di SK e UK, con una frequenza di complicanze emorragiche correlata alla dose del farmaco<sup>106</sup>.

Sulla base di queste evidenze, al momento attuale si esclude il trattamento trombolitico della TVP nell'anziano, limitando questo trattamento a pazienti giovani, che presentino estesa TVP prossimale e senza alcuna evidenza di fattori di rischio emorragico.

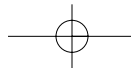
### I FARMACI FIBRINOLITICI NELLA TERAPIA DELL'EP NEL PAZIENTE ANZIANO

Per quanto riguarda l'EP, il trattamento di scelta è costituito dall'eparina, seguita dalla TAO.

Tuttavia studi multicentrici di confronto tra eparina e trombolitici nell'EP hanno evidenziato che la terapia con SK o UK determina una più rapida lisi degli emboli portando ad un veloce miglioramento dell'emodinamica polmonare (valutata con scintigrafia polmonare perfusione, misurazione della pressione media in arteria polmonare e dimensioni del ventricolo destro)<sup>99</sup>.

L'effetto favorevole è evidente in modo particolare nei pazienti con EP massiva. Avendo inoltre la terapia trombolitica un'azione sistemica, essa agirebbe anche sulla fonte degli emboli (trombi del circolo venoso profondo degli arti) e determinerebbe pertanto anche una riduzione del rischio di recidive. Gli studi sinora disponibili tuttavia non hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità nei pazienti trattati con trombolisi rispetto a quelli trattati con eparina<sup>107</sup> ed inoltre è risultata maggiore l'incidenza di complicanze emorragiche, che aumentano con l'aumentare dell'età e del peso corporeo<sup>108</sup>. Queste considerazioni hanno limitato l'indicazione attuale alla terapia trombolitica ai pazienti con EP massiva o con instabilità emodinamica e che non abbiano fattori di rischio emorragico.

Riguardo al ruolo della trombolisi nel paziente anziano



ha esaminato i dati di 312 pazienti con storia di embolia polmonare trattati con la trombolisi in cinque *trials* clinici <sup>109</sup>. I dati mostrano che i pazienti al di sopra dei 70 anni hanno un rischio relativo di complicanze emorragiche pari a 4 rispetto ai pazienti con età inferiore ai 50 anni; che tale rischio è proporzionale all'età ed è collegato all'aumento dell'indice di massa corporea (BMI). Il sanguinamento nei siti di cateterizzazione (angiografia polmonare e cateterizzazione cardiaca) è risultato rappresentare più della metà di tutti gli episodi di sanguinamento; l'elevato BMI d'altronde determinerebbe una maggiore difficoltà nell'esecuzione della puntura percutanea dei vasi femorali o nella realizzazione di un'efficace compressione dei vasi stessi. Tuttavia, un recente studio clinico non randomizzato, lo studio di Meneveau *et al.*, pur evidenziando una tendenza all'aumento delle complicanze emorragiche con l'età, non ha trovato una differenza statisticamente significativa tra soggetti al di sopra e al di sotto dei 70 anni. Questo studio ha arruolato 89 pazienti con EP massiva e senza controindicazioni alla trombolisi, di cui 53 di età  $\leq 70$  anni e 36 di età  $\geq 71$  anni <sup>110</sup>. Risultati simili sono stati ottenuti da Gesselbrecht *et al.*, che non ha mostrato una differenza statisticamente significativa nelle complicanze emorragiche tra pazienti di età superiore ed inferiore ai 75 anni trattati con t-PA a causa di un episodio di embolia polmonare massiva <sup>111</sup>. Gli Autori sostengono quindi che l'età avanzata non controindica in maniera assoluta la terapia trombolitica: la percentuale di mortalità dopo l'evento trombotico è generalmente più alta negli anziani rispetto ai giovani, e la terapia trombolitica riduce quindi significativamente la mortalità di questi pazienti <sup>112</sup>.

Pertanto la terapia trombolitica sembra efficace in pazienti anziani con EP massiva che non abbiano importanti complicazioni o fattori di rischio emorragici.

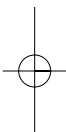
#### I FARMACI FIBRINOLITICI NELL'IMA NEL PAZIENTE ANZIANO

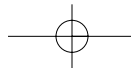
L'infarto del miocardio costituisce la causa di morte più comune nei Paesi industrializzati e il 60% circa di queste morti si verifica nella popolazione anziana <sup>113</sup>. Nella maggior parte dei *trials* sulla terapia trombolitica effettuati nei primi anni '80 sono sempre stati esclusi pazienti con età superiore ai 75 anni. Tuttavia, altri studi, come gli Studi GISSI-I <sup>114</sup> e ISIS-2 <sup>4</sup>, hanno incluso anche pazienti anziani. Lo Studio GISSI-I, randomizzato, controllato, multicentrico, ha esaminato gli effetti della SK (1,5 milioni di unità, somministrati entro 12 ore dall'inizio dei sintomi) sulla mortalità a breve termine in 11.712 pazienti con IMA <sup>114</sup>. La riduzione della mortalità a 21 giorni era statisticamente significativa solo nei pazienti con età pari o inferiore ai 65 anni (5,7% vs 7,7% nei controlli;  $p = 0,0005$ ). Nei pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni e di età superiore ai 75 anni la mortalità si è ridotta, anche se in modo non significativo (16% vs 18% nei controlli

avversi nei pazienti di età superiore ai 65 anni <sup>114</sup>. Ricordiamo che lo Studio ISIS-2 (*the Second International Study of Infarct Survival*), randomizzato, controllato, multicentrico, ha arruolato 17.187 pazienti con sospetto IMA, dei quali 9.467 avevano un'età superiore ai 70 anni. In questi pazienti, sono stati sperimentati 4 tipi di trattamento: 1) SK (1,5 milioni di UI, somministrati entro 24 h dai sintomi); 2) 1 mese di ASA (160 mg/die); 3) SK + ASA; 4) placebo <sup>4</sup>. I dati riportati nello Studio ISIS-2 hanno chiaramente dimostrato una riduzione significativa della mortalità nei pazienti anziani trattati con trombolisi e ASA, riduzione che invece non era significativa nei pazienti più giovani <sup>4</sup>. Questo risultato è stato confermato da altri studi clinici controllati randomizzati che hanno valutato l'effetto della trombolisi sulla mortalità: è evidente infatti che con l'aumentare dell'età aumenta il beneficio della terapia trombolitica. L'età avanzata, quindi, non sembrerebbe essere una controindicazione assoluta alla terapia trombolitica, e il beneficio osservato è spiegabile proprio con il maggiore rischio di mortalità per infarto in questi pazienti <sup>112</sup>. In particolare, l'uso della SK nel paziente anziano salva 3 pazienti su 100 trattati <sup>115</sup>. Nello studio GUSTO (*Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries*) sono stati sperimentati trattamenti trombolitici più aggressivi nel paziente anziano, come, ad esempio, l'associazione di SK + rTPA + eparina e.v.. Lo studio ha valutato 41.021 pazienti con infarto del miocardio, assegnati a 4 differenti protocolli terapeutici: 1) SK + eparina e.v.; 2) SK + eparina s.c.; 3) rTPA + eparina e.v.; 4) SK + rTPA + eparina e.v. Si è riscontrato che il beneficio del trattamento è evidente anche  $> 75$  anni <sup>116</sup>. Il rischio di ictus emorragico è risultato più alto nei pazienti di età superiore ai 75 anni. Tuttavia, il beneficio assoluto sulla mortalità era sovrapponibile rispetto ai pazienti più giovani <sup>116</sup>. La meta-analisi dell'FTT (*Fibrinolytic Therapy Trialists'*) ha valutato 9 *trials* randomizzati, ciascuno comprendente più di 1.000 pazienti con sospetto IMA <sup>117</sup>. Si è riscontrata una riduzione significativa della mortalità a 0-35 giorni nei pazienti di età inferiore ai 65 anni, così come in quelli di età compresa tra 65 e 75 anni. Nei pazienti di età superiore ai 75 anni, invece, la riduzione della mortalità non era significativa. D'altra parte, i pazienti di età più avanzata hanno un alto rischio di morte per IMA, così che la riduzione assoluta della mortalità apparentemente è la stessa in giovani ed anziani <sup>117</sup>.

Lo studio FTT mostra che la trombolisi si associa ad incremento delle complicanze emorragiche ( $2p < 0,00001$ ), soprattutto negli anziani, e che regimi contenenti rTPA o APSAC causano più spesso ictus rispetto alla SK. Ciò può influenzare la scelta del farmaco fibrinolitico nell'anziano, senza in alcun modo controindicare la trombolisi nell'IMA nell'anziano <sup>117</sup>.

Un punto di grande interesse è la definizione del profilo del soggetto anziano sottoposto a trombolisi per IMA <sup>10</sup>. Fino al 40% dei pazienti anziani presenta infarto sen-





to del tratto ST all'ECG<sup>118 119</sup>. Esiste d'altra parte l'evidenza di un aumento negli ultimi anni dell'uso dei trombolitici nell'anziano con infarto acuto del miocardio, pur essendoci tuttora una correlazione inversa tra l'utilizzo di tali farmaci e l'età<sup>120</sup>.

Riguardo al rischio di ictus durante terapia trombolitica per infarto del miocardio (questo è risultato pari all'1,14%, di cui 0,36% emorragico e 0,76% ischemico), esiste una correlazione significativa, per l'ictus ischemico, con l'età avanzata.

Nonostante questo aumento dell'incidenza di ictus, il rapporto rischio-beneficio nel paziente anziano rimane a favore della terapia trombolitica e pertanto l'età avanzata non può essere considerata controindicazione a tale terapia<sup>121</sup>.

#### CONTROINDICAZIONI ALLA TROMBOLISI<sup>122</sup>

(con riferimento particolare al paziente anziano)

##### Assolute

- Emorragia in atto.
- Recente accidente cerebrovascolare (entro i due mesi precedenti l'evento).

##### Relative maggiori

- Recente intervento chirurgico maggiore (entro i precedenti 10 giorni).

- Grave emorragia gastrointestinale; ipertensione arteriosa grave (> 200/110).

##### Relative minori

- Endocardite.
- Retinopatia emorragica.
- Difetto coagulativo associato a grave patologia epatica o renale.

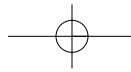
#### RACCOMANDAZIONI

**1 - EP massiva o EP submassiva emodinamicamente instabile** - Streptochinasi alle dosi di 250.000 U e.v. subito e poi 100.000 U/ora per 24 ore; oppure urokinasi alle dosi di 4.400 U e.v. subito e poi 4.400 U/ora per 12 ore; oppure ancora t-PA 100 mg e.v. in 2 ore. Terminata la terapia trombolitica si deve iniziare la terapia eparinica e la TAO, sospendendo l'eparina quando l'INR è superiore a 2 per almeno due giorni consecutivi.

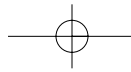
**2 - Infarto del miocardio** - Le dosi sono quelle previste per la trombolisi coronarica. Nell'anziano, l'uso di SK si associa a minore rischio emorragico, rispetto a t-PA e APSAC. Nel caso del t-PA, l'aggiustamento della dose in base al peso corporeo riduce il rischio emorragico nel paziente anziano.

#### Bibliografia

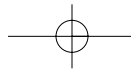
- <sup>1</sup> Gensini GF, Rostagno C, Caciolli S. *Treatment options for acute venous thromboembolism in the older patient.* *Geriatrics* 1998;53:34-47.
- <sup>2</sup> Mari D, Mannucci PM, Coppola R, Bottasso B, Bauer KA, Rosenberg RD. *Hypercoagulability in centenarians: the paradox of successful aging.* *Blood* 1995;85:3144-3149.
- <sup>3</sup> Patrono C, Collier B, Dalen JE, Fuster V, Gent M, Marker LA, Hirsh J, Roth G. *Platelet-active drugs. The relationships among dose, effectiveness, and side effects.* *Chest* 1998;114:470S-488S.
- <sup>4</sup> ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2.* *Lancet* 1988;2:349-360.
- <sup>5</sup> Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment.* *BMJ* 1988;296:320-331.
- <sup>6</sup> Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I: prevention of death, myocardial infarction and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients.* *BMJ* 1994;308:81-106.
- <sup>7</sup> Antiplatelet Trialists' Collaboration. *Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. II: maintenance of vascular graft or arterial patency by an-  
rapy. III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients.* *BMJ* 1994;235-246.
- <sup>9</sup> Goldstein RE, Andrews M, Hall WJ, Moss AJ. *Marked reduction in long-term cardiac deaths with aspirin after a coronary event.* *J Am Coll Cardiol* 1996;28:326-330.
- <sup>10</sup> Ryan TJ, Anderson JL, Antmann EM. *ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: executive summary.* *Circulation* 1996;94:2341-2350.
- <sup>11</sup> Krumholz HM, Radford MJ, Ellerbeck EF, et al. *Aspirin in the treatment of acute myocardial infarction in elderly medicare beneficiaries. Patterns of use and outcomes.* *Circulation* 1995;92:2841-2847.
- <sup>12</sup> Juul-Moller S, Edvardsson N, Jahnmatz B, et al. *Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris.* *Lancet* 1992;340:1421-1425.
- <sup>13</sup> The RISC Group. *Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease.* *Lancet* 1990;336:827-830.
- <sup>14</sup> The SALT Collaborative Group. *Swedish Aspirin Low-dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischemic events.* *Lancet* 1991;338:1345-1349.
- <sup>15</sup> Lindblad B, Persson NH, Takolander R, et al. *Does low-dose acetylsalicylic acid prevent stroke after carotid surgery? A double-blind, placebo-controlled randomized trial.* *Stroke* 1993;24:1125-1128.
- <sup>16</sup> Devereux RB, Liebson PR, Jan BM, et al.



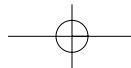
- 17 Graor RA, Steward JH, Lotke PA, et al.  
*R D Heparin (ardeparin sodium) vs aspirin to prevent deep venous thrombosis after hip or knee replacement surgery (abstract).*  
Chest 1992;102(Suppl.):118S.
- 18 Gent M, Hirsh J, Ginsberg J, et al.  
*The low molecular weight heparinoid orgaran is more effective than aspirin in the prevention of venous thromboembolism following surgery for hip fracture.*  
Circulation 1996;93:80-84.
- 19 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.  
*Preliminary report: findings from the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study.*  
N Engl J Med 1988;318:262-264.
- 20 Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamozik K, Warlow C, Hafner B, Thompson E, Norton S, et al.  
*Randomized trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors.*  
Br Med J Clin Res Ed 1988;296:313-316.
- 21 Steering Committee of the Physicians' Health Study Research Group.  
*Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians' Health Study.*  
N Engl J Med 1989;321:129-135.
- 22 The Medical Research Council's General Practice Research Framework.  
*Thrombosis prevention trial: randomized trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk.*  
Lancet 1998;351:233-241.
- 23 Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.  
*Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial.*  
Lancet 1998;351:1755-1762.
- 24 Gent M, Easton JD, Hachinski VC, et al.  
*The Canadian-American Ticlopidine Study (CATS) in the thromboembolic stroke.*  
Lancet 1989;1:1215-1220.
- 25 Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al.  
*A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group.*  
N Eng J Med 1989;321:501-507.
- 26 Balsano F, Rizzon P, Violi, et al.  
*Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial.*  
Circulation 1990;82:17-26.
- 27 Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al.  
*Ticlopidine in the treatment of intermittent claudications: a 21-month double-blind trial.*  
J Lab Clin Med 1989;114:84-91.
- 28 Janson L, Bergqvist D, Boberg J.  
*Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine: results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicenter Study.*  
J Intern Med 1990;227:301-308.
- 29 CAPRIE Steering Committee.  
*A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE).*  
Lancet 1996;348:1329-1339.
- 30 Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al.  
*European Stroke Prevention Study: II. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke.*  
*controlled clinical trial.*  
Lancet 1996;1:1309-1312.
- 32 Kernohan RJ, Todd C.  
*Heparin therapy in thromboembolic disease.*  
Lancet 1966;1:621-623.
- 33 Alpert JS, Smith R, Carlson CJ, Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JE.  
*Mortality in patients treated for pulmonary embolism.*  
JAMA 1976;236:1477-1480.
- 34 Kanis JA.  
*Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism.*  
Thromb Haemost 1974;32:517-527.
- 35 Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al.  
*Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis.*  
N Engl J Med 1986;315:1109-1114.
- 36 Doyle DJ, Turpie AG, Hirsh J, et al.  
*Adjusted subcutaneous heparin or continuous intravenous heparin in patients with acute deep vein thrombosis: a randomized trial.*  
Ann Intern Med 1987;107:441-445.
- 37 Pini M, Pattacini C, Quintavalla R, et al.  
*Subcutaneous vs intravenous heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomized clinical trial.*  
Thromb Haemost 1990;64:222-226.
- 38 Glazier RL, Crowell EB.  
*Randomized prospective trial of continuous or intermittent heparin therapy.*  
JAMA 1976;236:1365-1367.
- 39 Brathwaite CEM, Mure AJ, O'Malley KF, Spense RF, Ross SE.  
*Complications of anticoagulation for pulmonary embolism in low risk trauma patients.*  
Chest 1993;104:718-720.
- 40 Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L.  
*Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy.*  
Am J Med 1987;82:703-713.
- 41 Hirsh J.  
*Low molecular weight heparin.*  
Thromb Haemost 1993;70:204-207.
- 42 Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B, Ginsberg JS.  
*Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism.*  
Thromb Haemost 1995;74:360-363.
- 43 Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J.  
*Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins.*  
Arch Intern Med 1995;155:601-607.
- 44 Siragusa S, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS.  
*Low molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis.*  
Am J Med 1996;100:269-277.
- 45 Levine M, Gent M, Hirsh J, et al.  
*A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for deep-vein thrombosis.*  
N Engl J Med 1996;334:677-681.
- 46 Koopman MMW, Prandoni P, Piovella F, et al.  
*Treatment of venous thromboembolism with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home.*



- N Engl J Med 1997;337:663-669.
- <sup>48</sup> Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al.  
*Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindication to coumarin.*  
Thromb Haemost 1994;71:7-11.
- <sup>49</sup> Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, Tagliaferri A, Dettori AG.  
*Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis.*  
Thromb Haemost 1994;72:191-197.
- <sup>50</sup> Owen J, Friedman KD, Grossman BA, et al.  
*Thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator or streptokinase induces transient thrombin activity.*  
Blood 1988;72:616-620.
- <sup>51</sup> Rapold HJ, Kuemmerli H, Weiss M, et al.  
*Monitoring of fibrin generation during thrombolytic therapy of acute myocardial infarction with recombinant tissue-type plasminogen activator.*  
Circulation 1989;79:980-989.
- <sup>52</sup> Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'Infarto Miocardico.  
*GISSI 2. A factorial randomized trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction.*  
Lancet 1990;336:65-71.
- <sup>53</sup> The SCATI (Studio della Calciparina nell'Angina e nella Trombosi ventricolare nell'Infarto) Group.  
*Randomised controlled trial of subcutaneous calcium heparin in acute myocardial infarction.*  
Lancet 1989;182-186.
- <sup>54</sup> Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al.  
*Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina.*  
N Engl J Med 1988;319:1105-1111.
- <sup>55</sup> Neri Serneri GG, Gensini GF, Pogesi L, et al.  
*Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina.*  
Lancet 1990;335:615-618.
- <sup>56</sup> Gurfinkel EP, Eustaquio JM, Ricardo JM, et al.  
*Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia.*  
J Am Coll Cardiol 1996;26:313-318.
- <sup>57</sup> Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group.  
*Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease.*  
Lancet 1996;347:561-568.
- <sup>58</sup> Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al.  
*Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin with Unfractionated Heparin Acutely and with Placebo for 6 weeks in the management of Unstable Coronary Artery Disease. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease Study (FRIC).*  
Circulation 1997;96:61-68.
- <sup>59</sup> Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al.  
*A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease.*  
N Engl J Med 1997;337:447-452.
- <sup>60</sup> Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, et al.  
*Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low dose of heparin. Reappraisal of results of International multicentre trial.*  
Lancet 1977;1:567-569.
- <sup>61</sup> Clagett GP, Reisch JS.  
*Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of a meta analysis*  
*perioperative administration of subcutaneous heparin.*  
N Engl J Med 1983;318:1162-1173.
- <sup>63</sup> International Multicentre Trial.  
*Prevention of fetal post-operative pulmonary embolism by low doses of heparin.*  
Lancet 1975;2:45-51.
- <sup>64</sup> Eskeland G, Solheim K, Skhorten F.  
*Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patients with hip fractures: a controlled clinical trial.*  
Acta Chir Scand 1966;131:16-29.
- <sup>65</sup> Kakkar V, Spindler J, Flute PT, et al.  
*Efficacy of low-doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis after major surgery: a double-blind randomized trial.*  
Lancet 1972;2:101-106.
- <sup>66</sup> Gallus AS, Hiesh J, O'Brien SE, McBride JA, Tuttle RJ, Gent M.  
*Prevention of venous thrombosis with small subcutaneous doses of heparin.*  
JAMA 1975;235:1980-1982.
- <sup>67</sup> Morris GH, Henry APJ, Prestion BJ.  
*Prevention of deep vein thrombosis by low-dose heparin in patients undergoing total hip replacement.*  
Lancet 1974;2:797-800.
- <sup>68</sup> Hampson WGJ, Harris FC, Lucas HK, et al.  
*Failure of low-dose heparin to prevent deep vein thrombosis after hip replacement arthroplasty.*  
Lancet 1974;2:795-797.
- <sup>69</sup> Mannucci PM, Citterio LA, Panajotopoulos N.  
*Low-dose heparin and deep vein thrombosis after total hip replacement.*  
Thromb Haemost 1976;36:157-164.
- <sup>70</sup> Coe NP, Collins REC, Klein LA, et al.  
*Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots.*  
Surgery 1978;83:230-234.
- <sup>71</sup> Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al.  
*Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement.*  
N Engl J Med 1983;309:954-958.
- <sup>72</sup> Bergquist D, Burmark US, Flordal PA, et al.  
*Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 XaI units in 2070 patients.*  
Brit J Surg 1995;82:496-501.
- <sup>73</sup> Kakkar VV, Cohen AT, Edmondson RA, et al.  
*Low molecular weight versus standard heparin for prevention of venous thromboembolism after major abdominal surgery.*  
Lancet 1993;341:259-264.
- <sup>74</sup> Kakkar V.V., Murray W.J.G.  
*Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thromboembolism: a co-operative study.*  
Br J Surg 1985;72:786-791.
- <sup>75</sup> The European Fraxiparin Study Group.  
*Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery.*  
Br J Surg 1988;75:1058-1063.
- <sup>76</sup> Turpie AG, Levine MN, Hirsh J, et al.  
*A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery.*  
N Engl J Med 1986;315:925-929.
- <sup>77</sup> Planes A, Vochelle N, Darmon JY, et al.



- <sup>78</sup> Dahl OE, Andreassen G, Aspelin T, et al. *Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery-results of a double-blind, prospective, randomised placebo-controlled study with dalteparin (Fragmin)*. *Thromb Haemost* 1997;77:26-31.
- <sup>79</sup> Lassen MR, Borris LC, Anderson BS, et al. *Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (dalteparin) after total hip arthroplasty. The Danish Prolonged Prophylaxis (DaPP) Study*. *Thromb Res* 1998;89:281-287.
- <sup>80</sup> Agnelli G, Piovella F, Buoncristiani P, et al. *Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery*. *N Engl J Med* 1998;339:80-85.
- <sup>81</sup> FCSA. *Guida alla condotta della terapia con eparina non frazionata*. II Edizione. Maggio 1994.
- <sup>82</sup> Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, Mc Namara PM. *Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study*. *N Engl J Med* 1982;306:1018-1022.
- <sup>83</sup> Laupacis A, Albers G, Dalen J, et al. *Antithrombotic therapy in atrial fibrillation*. *Chest* 1995;352S-359S.
- <sup>84</sup> Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. *Placebo-controlled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study*. *Lancet* 1989;1:175-179.
- <sup>85</sup> Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *SPAF Study: Final results*. *Circulation* 1991;84:527-539.
- <sup>86</sup> Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II Study*. *Lancet* 1994;343:687-691.
- <sup>87</sup> Hart RG, Halperin JL. *Atrial Fibrillation and Stroke - revisiting the dilemmas*. *Stroke* 1994;25:1337-1341.
- <sup>88</sup> *Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized clinical trials*. *Arch Intern Med* 1994;154:1449-1457.
- <sup>89</sup> Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. *Management of patients with atrial fibrillation. A statement for healthcare professionals from the subcommittee on electrocardiography and electrophysiology, American Heart Association*. *Circulation* 1996;93:1262-1277.
- <sup>90</sup> Lip GYH. *Thromboprophylaxis for atrial fibrillation*. *Lancet* 1999;353:4-6.
- <sup>91</sup> The EAFT Study Group. *Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after a transient ischaemic attack or minor stroke*. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
- <sup>92</sup> Palareti G, Leali N, Poggi M, et al. *Bleeding complication of oral anticoagulant treatment: An inception-cohort, Prospective Italian Study (ISCOAT)*. *Lancet* 1996;348:423-428.
- <sup>93</sup> Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. *For the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin in the prevention of stroke as-  
The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation*. *N Engl J Med* 1990;323:1505-1511.
- <sup>95</sup> Koefoed BG, Gullov AL, Petersen P. *AFASAK II Study Center. Prevention of thromboembolic events in atrial fibrillation*. *Thromb Haemost* 1997;78:377-381.
- <sup>96</sup> The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trial*. *Lancet* 1996;348:633-638.
- <sup>97</sup> The Haemostasis and Thrombosis Task Force for the British Committee for Standards in Haematology. *Guidelines on oral anticoagulation: third edition*. *Br J Haematol* 1998;101:374-387.
- <sup>98</sup> Goldhaber SZ, Burig JE, Lipnick RJ, Hennekens CH. *Pooled analyses of randomized trials of streptokinase and heparin in phlebographically documented acute deep venous thrombosis*. *Am J Med* 1984;76:393-397.
- <sup>99</sup> Hyers TM, Hull RD, Weg JG. *Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease*. *Chest* 1992;102(Suppl.):408S-425S.
- <sup>100</sup> Kakkar VV, Lawrence D. *Haemodynamic and clinical assessment after therapy of acute deep vein thrombosis*. *Am J Surg* 1985;10:54-63.
- <sup>101</sup> Arnesen H, Hoiseth A, Ly B. *Streptokinase or heparin in the treatment of deep vein thrombosis: follow up results of a prospective trial*. *Acta Med Scand* 1982;211:65-68.
- <sup>102</sup> Elliot MS, Immelman EJ, Jeffery P, et al. *A comparative randomized trial of heparin versus streptokinase in the treatment of acute proximal venous thrombosis: an interim report of a prospective trial*. *Br J Surg* 1979;66:838-843.
- <sup>103</sup> Common HH, Seaman AR, Rosch J, et al. *A deep-vein thrombosis treated with streptokinase or heparin: follow-up of a randomized study*. *Angiology* 1976;27:645-654.
- <sup>104</sup> Watz R, Savidge GF. *Rapid thrombolysis and preservation of valvular venous function in high deep vein thrombosis*. *Acta Med Scand* 1979;205:293-298.
- <sup>105</sup> Johanson L, Nylander G, Hender U, et al. *Comparison of streptokinase with heparin: late results in the treatment of deep vein thrombosis*. *Acta Med Scand* 1979;206:93-98.
- <sup>106</sup> Levine M, Hirsh J, Weitz J, et al. *A randomized trial of a single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen activator in acute pulmonary embolism*. *Chest* 1990;98:1473-1479.
- <sup>107</sup> Tibbutt DA, Davies JA, Anderson JA, et al. *Comparison by controlled clinical trial of streptokinase and heparin in treatment of life-threatening pulmonary embolism*. *Brit Med J* 1974;1:343-347.
- <sup>108</sup> USPET Investigators. *Urokinase-Streptokinase embolism trial: phase 2 results a cooperative study*. *JAMA* 1974;229:1606-1613.
- <sup>109</sup> Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, et al. *Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis*.



- 111 Gisselbrecht M, Diehl JL, Meyer G, et al.  
*Clinical presentation and results of thrombolytic therapy in older patients with massive pulmonary embolism.*  
J Am Geriatr Soc 1996;44:189-193.
- 112 Anderson HB, Willerson JT.  
*Thrombolysis in acute myocardial infarction.*  
N Eng J Med 1993;329:703-709.
- 113 Topol EJ, Califf RM.  
*Thrombolytic therapy for elderly patients.*  
N Eng J Med, 1992; 327: 45-47.
- 114 Gruppo Italiano per lo Studio della Streptokinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI).  
*Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction.*  
Lancet 1986;1:397-401.
- 115 Gurwitz JH, Goldberg RJ, Gore JM.  
*Coronary thrombolysis for the elderly?*  
JAMA 1991;265:1720-1723.
- 116 The GUSTO Investigators.  
*An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction.*  
N Engl J Med 1993;329:673-682.
- 117 Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative group.  
*Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised clinical trials of more than 1.000 patients.*  
Lancet 1994;343:311-322.
- 118 Krumholz HM, Friesinger GC, Cook EF, et al.  
*Relationship of age with eligibility for thrombolytic therapy and mortality among patients with suspected acute myocardial infarction.*  
J Am Geriatr Soc 1994;42:127-131.
- 119 Nadelmann J, Frishman WH, Ooi WL, et al.  
*Prevalence, incidence and prognosis of recognized and unrecognized myocardial infarction in persons aged 75 years or older: the Bronx Aging Study.*  
Am J Cardiol 1990;66:533-537.
- 120 Gurwitz JH, Gore JM, Goldberg RJ, et al.  
*Recent age-related trends in the use of thrombolytic therapy in patients who have had acute myocardial infarction.*  
Ann Intern Med 1996;124:283-291.
- 121 Maggioni AP, Franzosi MG, Santoro E, et al.  
*The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment.*  
N Engl J Med 1992;327:1-6.
- 122 Sherry S, Bell WR, Duckert FH, et al.  
*Thrombolytic therapy in thrombosis: A national institutes of health consensus development conference.*  
Ann Intern Med 1980;93:141-144.

