

## La malattia cardiovascolare nell'anziano: strategie di prevenzione e trattamento

Giuseppe Musumeci<sup>1</sup>, Laurian Mihalcsik<sup>1</sup>, Roberta Rossini<sup>1</sup>, Elio Staffiere<sup>2</sup>, Luigi Fiocca<sup>1</sup>, Nikoloz Lortkipanidze<sup>1</sup>, Francesco Vattimo<sup>2</sup>, Giulio Guagliumi<sup>1</sup>, Antonello Gavazzi<sup>1</sup>, Orazio Valsecchi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento Cardiovascolare, A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo, <sup>2</sup>Servizio di Cardiologia, Casa di Cura San Francesco, Bergamo

(G Ital Cardiol 2010; 11 (11 Suppl 1): 335-365)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Giuseppe Musumeci

Dipartimento  
Cardiovascolare  
A.O. Ospedali Riuniti  
Largo Barozzi, 1  
24128 Bergamo  
E-mail:  
giuseppe.musumeci@  
gmail.com

Oggi l'aspettativa di vita è aumentata enormemente. Dai 2 milioni di ultrasessantacinquenni dell'inizio del '900 si è passati ai circa 11 milioni attuali ed ai 14.2 milioni prevedibili tra 20 anni: quasi un anziano ogni 3 abitanti nel 2030 (Figura 1). Confrontando le differenze di mortalità tra gli anni '80, '90 e 2000 gli anziani di età >65 anni hanno guadagnato 14 anni di vita in media. Ancora oggi però le cardiopatie rappresentano la prima causa di morte nei pazienti anziani e sono al terzo posto tra le malattie croniche che portano alla disabilità; quindi conoscere i meccanismi che sono alla base dell'invecchiamento del sistema cardiovascolare è molto importante anche nell'ottica di produrre interventi sempre più efficaci per la prevenzione, la diagnosi precoce e l'adeguato trattamento per migliorare la qualità della vita degli anziani e nello stesso tempo controllare i costi della spesa sanitaria<sup>1-3</sup>.

Si calcola che ad 80 anni un individuo su 5 abbia una malattia coronarica sintomatica. Le malattie cardiache, oltre a ridurre l'aspettativa di vita, ne alterano la qualità con sintomi in generale caratterizzati da difficoltà nel compiere anche piccoli sforzi per dispnea, angina, astenia o aritmie e sincope o complicanze di tipo neurologico<sup>4,5</sup>.

Chi sopravvive ad un attacco cardiaco diventa un malato cronico. La malattia modifica la qualità della vita e comporta notevoli costi economici per la società. In Italia la prevalenza di cittadini affetti da invalidità cardiovascolare è pari al 4.4% (dati ISTAT, Istituto Superiore di Sanità, 1980-2002). Il 23.5% della spesa farmaceutica italiana (pari all'1.34 del prodotto interno lordo), è destinata a farmaci per il sistema cardiovascolare (Relazione sullo Stato di Salute del Paese, 2000).

Anche in assenza di malattia, il cuore con l'età diventa più rigido, a causa di un progressivo difetto di rilassamento, e meno efficiente

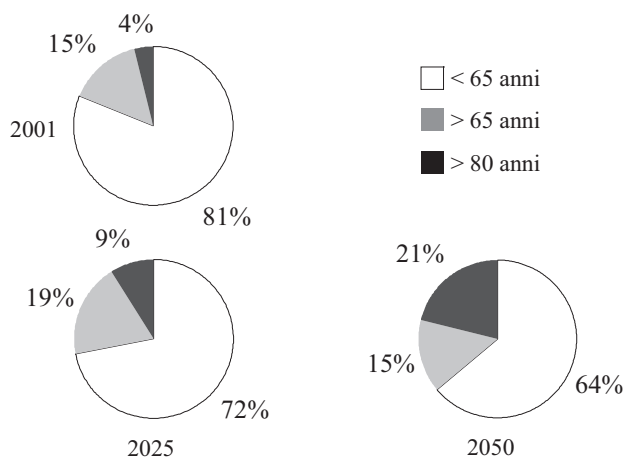
nell'azione di pompa. Inoltre diventa meno reattivo agli stimoli simpatici con inferiore risposta inotropica, cronotropica e batmotropa sotto sforzo. La velocità di questo invecchiamento varia da individuo ad individuo e le sue ripercussioni sul funzionamento globale del cuore si sommano all'effetto di patologie come la malattia coronarica, le alterazioni delle valvole cardiache, l'ipertensione arteriosa, le alterazioni del ritmo cardiaco, più comuni con l'età. Anche i vasi sanguigni si modificano nel tempo: la loro parete diviene meno elastica indipendentemente dalla progressiva aterosclerosi e questo favorisce la condizione di ipertensione sistolica isolata<sup>6</sup>.

Studi epidemiologici hanno mostrato che la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolare continua ad esercitare un'influenza sfavorevole anche in età avanzata.

Il controllo dei fattori di rischio è efficace nel soggetto anziano per la riduzione del rischio di malattie cardiovascolari, particolarmente quando questo avviene attraverso modificazioni dello stile di vita. Anche l'uso appropriato dei trattamenti farmacologici, tenendo conto delle specificità del soggetto anziano (in termini di tollerabilità, comorbilità e rischi di interazioni) è di fondamentale importanza. Fondamentale è quindi il ruolo dell'educazione del paziente e della famiglia nei vari contesti di vita<sup>7</sup>.

Di particolare importanza tra gli anziani è il ruolo dell'ipertensione arteriosa, uno dei fattori di rischio più importante per le malattie cardiovascolari; i dati indicano che il 60% degli ultrasessantacinquenni soffre di ipertensione arteriosa e che circa il 40% di questi non è in trattamento<sup>8-10</sup>.

Altro fattore di rischio importante è il fumo di sigaretta. Anche se il rischio statistico dell'esposizione al fumo di sigaretta è maggiore in individui di età <65 anni, questo può



**Figura 1.** I dati ISTAT prevedono una notevole crescita della popolazione anziana in Italia nei prossimi anni.  
Fonte: dati ISTAT, Istituto Superiore di Sanità.

dipendere dal fatto che molti fumatori non raggiungono l'età anziana in seguito ad una maggiore mortalità per altre cause, come la neoplasia polmonare. L'effetto deleterio del fumo continua indipendentemente dall'età quindi è fondamentale mettere in atto strumenti educazionali ed eventualmente anche farmacologici atti a garantire la cessazione del fumo anche nel paziente anziano.

L'incidenza di diabete di tipo 2 aumenta con l'età. Molti fattori che aiutano il controllo del diabete, come l'esercizio fisico ed il controllo del peso, giocano a favore del cuore stesso. Il diabete mellito ha una prevalenza di circa il 12% tra i soggetti anziani; tra i fattori collegati al diabete mellito va ricordata l'obesità e la dislipidemia, che concorrono ad identificare la "sindrome metabolica", che colpisce circa il 20% dei soggetti anziani.

Il livello del colesterolo totale ma anche alti livelli di colesterolo LDL o bassi livelli di colesterolo HDL rappresentano un fattore di rischio molto importante anche per l'anziano. È dimostrato che il trattamento con farmaci come le statine sia particolarmente benefico in prevenzione secondaria o se esiste un profilo di rischio alto per concomitanza di diabete, ipertensione, fumo, obesità. In generale la coesistenza di più fattori di rischio cardiovascolare è un elemento moltiplicativo e non solo additivo del rischio anche nell'anziano. In questi pazienti, dunque è molto importante una dieta ipolipidica e un'eventuale terapia con statine anche ad alto dosaggio volta a garantire un adeguato controllo dei livelli lipidemici. Le statine, al di là del solo effetto ipocolesterolemizzante, si sono dimostrate utili nella prevenzione della cardiopatia ischemica nel paziente anziano; il loro effetto farmacologico antischemico può definirsi "complesso" agendo oltre che sull'equilibrio lipidico, sulla disfunzione endoteliale, sull'emoregolazione, sull'ossido nitrico, sulla stabilità della placca aterosclerotica e sul cosiddetto rimodellamento miocardico ed arterioso<sup>11</sup>. Vista l'alta incidenza di comorbilità come l'insufficienza renale cronica, bisogna fare particolare attenzione alla scelta di statine efficaci e ben tollerate a livello renale come l'atorvastatina<sup>12</sup>.

La terapia della cardiopatia ischemica, sia nelle sue manifestazioni acute che croniche, come è noto, si avvale ol-

tre che dei farmaci anche di procedure cardiologiche invasive quali l'angioplastica coronarica percutanea transluminale (PTCA) e la rivascularizzazione chirurgica. Nell'anziano, inoltre il trattamento interventistico per via percutanea sembra esporre il paziente a rischi perioperatori minori rispetto al trattamento cardiocirurgico. Le tecniche chirurgiche di bypass aortocoronarico, che vengono estese attualmente anche agli ultraottantenni, possono presentare una più alta incidenza perioperatoria di complicazioni. Vengono riportate incidenze del 10% per quanto riguarda la possibilità di ictus ed una mortalità perioperatoria che sfiora il 9%<sup>13</sup>. Per spiegare questi dati basti ricordare la frequente concomitanza di aterosclerosi nei distretti sovraortici e cerebrali del paziente anziano affetto da cardiopatia ischemica.

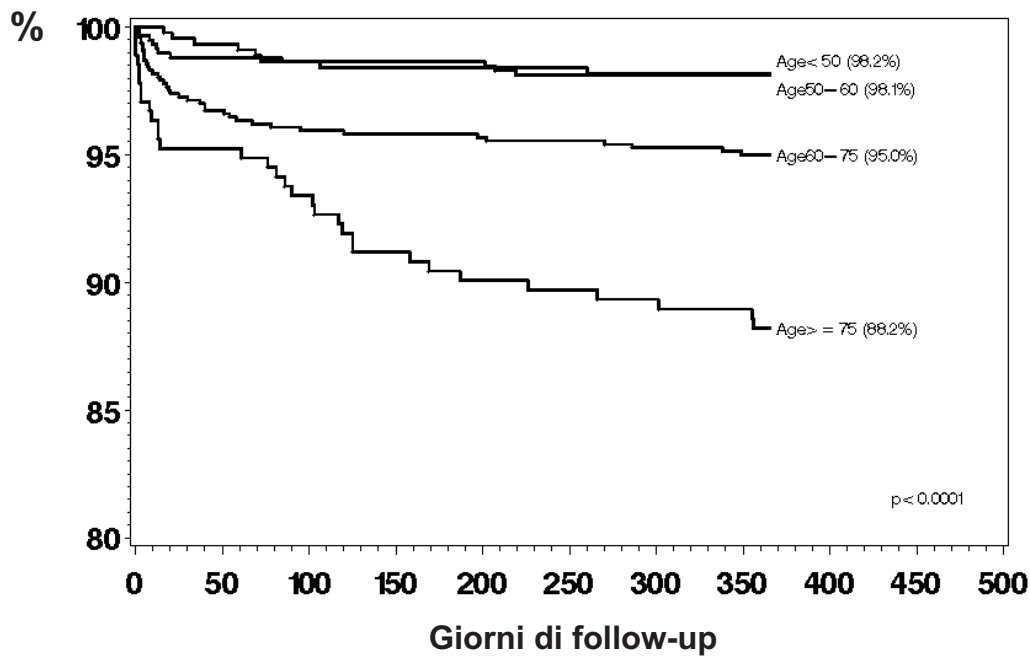
Inoltre le attuali linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association sottolineano che una strategia invasiva di tipo percutaneo può essere particolarmente benefica per gli anziani con sindromi coronariche acute, nonostante un più alto rischio di complicanze emorragiche<sup>14-18</sup>.

Anche nel paziente anziano in caso di infarto miocardico acuto (IMA) la terapia di scelta è la precoce ricanalizzazione meccanica della coronaria occlusa con PTCA primaria che può essere considerata il trattamento di scelta dell'IMA indipendentemente dall'età. La terapia trombolitica nel paziente anziano è infatti gravata da un rischio aumentato di sanguinamenti e di emorragia cerebrale<sup>19</sup>. Nonostante la PTCA primaria permetta di ottenere un'alta percentuale di riapertura efficace del vaso di infarto nei pazienti anziani con una riduzione degli eventi avversi, la prognosi a lungo termine di questa categoria di pazienti rimane peggiore rispetto a quella dei pazienti di età non avanzata. L'esperienza del nostro centro ha evidenziato che i pazienti anziani (età  $\geq 75$  anni) rappresentano circa il 15% dei pazienti trattati con PTCA primaria<sup>20</sup>. I pazienti anziani erano più frequentemente donne, avevano una maggior comorbilità ed una più severa patologia cardiaca. La mortalità ospedaliera e quella a 1 anno erano più alte nei pazienti anziani (9.3 vs 3.2%,  $p < 0.0001$  e 25.6 vs 7.1%,  $p < 0.001$ ). Questi dati evidenziano una prognosi peggiore dei pazienti anziani, confermati anche dai dati del trial CADILLAC che ha arruolato 2082 pazienti colpiti da IMA trattati con PTCA primaria<sup>21</sup>. Questo trial ha evidenziato un progressivo aumento della mortalità a 1 anno suddividendo i pazienti in decenni di età che diventa molto significativa dopo i 65 anni (mortalità a 1 anno: 1.6% fino a 55 anni, 2.1% dai 55 ai 65 anni, 7.1% dai 65 ai 75 anni, 11.1% per i pazienti di età  $\geq 75$  anni;  $p < 0.0001$ ; Figura 2).

Chiaramente in questi pazienti molta importanza riveste la scelta del trattamento antitrombotico visto l'aumentato rischio di sanguinamenti.

Negli ultimi anni è emersa chiaramente in letteratura una stretta associazione tra eventi emorragici e prognosi sfavorevole, sia a breve che a lungo termine. Il potere prognostico sfavorevole dei sanguinamenti ha una sua plausibilità biologica in quanto la comparsa di un sanguinamento potrebbe comportare la sospensione della terapia antitrombotica, con conseguente aumentato rischio di IMA, ictus e morte cardiovascolare<sup>22,23</sup>.

I risultati dei trial pubblicati negli ultimi anni hanno evidenziato la capacità di nuovi farmaci antitrombotici di



**Figura 2.** I dati del trial CADILLAC, che ha coinvolto pazienti con infarto miocardico acuto trattati con angioplastica coronarica primaria evidenziano un progressivo aumento della mortalità a 1 anno suddividendo i pazienti in decadi di età che diventa molto significativa dopo i 65 anni<sup>21</sup>.

uso ospedaliero, come la bivalirudina, di ridurre l'incidenza di eventi ischemici in misura analoga rispetto all'associazione eparina non frazionata con inibitori dei recettori piastrinici glicoproteici IIb/IIIa, garantendo, rispetto a quest'ultima associazione, una marcata e significativa riduzione dell'incidenza di eventi emorragici in pazienti trattati con PTCA in corso di sindrome coronarica acuta<sup>24</sup>. In particolare modo la riduzione dei sanguinamenti era più consistente nei pazienti anziani. Infatti il numero di pazienti da trattare con bivalirudina al fine di prevenire un sanguinamento maggiore è intorno ai 40-50 per età <75 anni e cala drasticamente a solo 15 nei pazienti di età >75 anni<sup>25</sup>.

Altro accorgimento atto a ridurre in modo significativo i sanguinamenti dei pazienti anziani sottoposti a PTCA è l'utilizzo dell'approccio radiale, che viene usato in modo sistematico presso il nostro centro, determinando una riduzione significativa delle complicanze emorragiche in tutti i pazienti trattati con un beneficio ancora più significativo nel paziente anziano<sup>26</sup>.

Volendo infine valutare gli aspetti delle singole famiglie di farmaci antischemici si deve ricordare che oltre alla terapia con statine è fondamentale la terapia antiaggregante con aspirina (associata a clopidogrel per 1 o 12 mesi nei pazienti trattati con PTCA e stent coronarico); tra i nitroderivati risultano particolarmente pratici, nell'anziano, i sistemi transdermici in considerazione dell'associazione di numerose altre terapie orali; gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e gli antagonisti dell'angiotensina II sono risultati particolarmente utili nell'anziano con pregresso IMA e/o in presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, per le note funzioni benefiche che esplicano sul rimodellamento ventricolare postischemico<sup>27</sup>; i betabloccanti sono di dimostrata utilità nell'anziano, anche se vengono generalmente sottoutilizzati per il timore di effetti negativi su altre frequenti patologie coesistenti (broncopneu-

mopatia cronica ostruttiva, arteriopatia periferica, diabete, ecc.). Spesso questi timori sono risultati eccessivi rispetto ai vantaggi potenziali che questa terapia può conseguire nell'anziano, sia in termini di riduzione di morte improvvisa che nel controllo della sintomatologia anginosa, e nella progressione della patologia ischemica propriamente detta<sup>28</sup>. Infatti, vere e proprie controindicazioni assolute all'uso dei betabloccanti sono, per quanto riguarda le patologie respiratorie, l'asma bronchiale e la broncocostrizione non reversibile con salbutamolo e, per quanto riguarda le arteriopatie periferiche, solo quelle con conclamate lesioni trofiche.

## Bibliografia

1. McKay CR, Rich MW, Vlietstra RE, et al. Executive summary: pivotal research in cardiovascular syndromes in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2000; 9: 243-50.
2. Rask-Madsen C, Jensen G, Kober L, Melchior T, Torp-Pedersen C, Hildebrand P. Age-related mortality, clinical heart failure, and ventricular fibrillation in 4259 Danish patients after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997; 18: 1426-31.
3. Tavazzi L. Clinical epidemiology of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 48-54.
4. Schweiger C, De Vita C, Langiano T, et al. EARISA: studio sulla epidemiologia e sull'assorbimento di risorse di ischemia, scompenso e aritmie. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 1-54.
5. Santangelo L, Nigro G, Panico F, Montefusco A, Iacono A. La terapia della cardiopatia ischemica nell'anziano: rischi e benefici. *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 1087-90.
6. Lye M, Donnellan C. Heart disease in the elderly. *Heart* 2000; 84: 560-6.
7. Knoop KT, de Groot LC, Kromhout D, et al. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004; 292: 1433-9.
8. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated

- and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-72.
9. Vokonas PS, Kannel WB, Cupples LA. Epidemiology and risk of hypertension in the elderly: the Framingham Study. *J Hypertens Suppl* 1988; 6: 3-9.
  10. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension* 2004; 43: 1239-45.
  11. Esper RJ, Machado R, Vilarino J, et al. Endothelium-dependent responses in patients with hypercholesterolemic coronary artery disease under the effects of simvastatin and enalapril, either separately or combined. *Am Heart J* 2000; 140: 684-9.
  12. Shepherd J, Kastelein JP, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 1131-9.
  13. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1998; 97: 673-80.
  14. Kaski JC. Pathophysiology, clinical presentation and diagnostic strategies of acute coronary syndromes in the elderly. *Geriatrics* 2002; 14: 13-4.
  15. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: e1-e157.
  16. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, et al. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149: 67-73.
  17. Yan RT, Yan AT, Tan M, et al. Age-related differences in the management and outcome of patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2006; 151: 352-9.
  18. Devlin G, Gore JM, Elliot J, et al. Management and 6-month outcomes in elderly and very elderly patients with high-risk non-ST elevation acute coronary syndromes: The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2008; 29: 1275-82.
  19. Mehta RH, Sadiq I, Goldberg RJ, et al; GRACE Investigators. Effectiveness of primary percutaneous coronary intervention compared with that of thrombolytic therapy in elderly patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 147: 253-9.
  20. Tespili M, Guagliumi G, Valsecchi O, et al. In-hospital clinical outcome in elderly patients with acute myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Ital Heart J* 2003; 4: 193-8.
  21. Guagliumi G, Stone GW, Cox DA, et al. Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2004; 110: 1598-604.
  22. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
  23. Mehran RM, Pocock SJ, Stone GW, et al. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. *Eur Heart J* 2009; 30: 1457-66.
  24. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
  25. Lopes RD, Alexander KP, Manoukian SV, et al. Advanced age, antithrombotic strategy, and bleeding in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1021-30.
  26. Valsecchi O, Musumeci G, Vassileva A, et al. Safety and feasibility of transradial coronary angioplasty in elderly patients. *Ital Heart J* 2004; 5: 926-31.
  27. Rossini R, Senni M, Musumeci G, Ferrazzi P, Gavazzi A. Prevention of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction: an update. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov* 2010; 5: 196-207.
  28. Krumholz HM, Radford MJ, Wang Y, Chen J, Marciniak TA. Early beta-blocker therapy for acute myocardial infarction in the elderly. *Ann Intern Med* 1999; 131: 648-54.