Journal of the American College of Cardiology
Vol. 36, No. 3, 2000
ISSN 0735-1097/00
PII S0735-1097(00)00889-5
Published by Elsevier Science Inc.
© 2000 by the American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc.

ACC/AHA PRACTICE GUIDELINES

Linee guida dell'ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con angina instabile e infarto miocardico non associato a sopraslivellamento del tratto ST

A cura della Task Force dell'American College of Cardiology/ American Heart Association per le Linee guida (Comitato sul trattamento dei pazienti con angina instabile)

MEMBRI DEL COMITATO

EUGENE BRAUNWALD, MD, FACC, *Presidente*

ELLIOTT M. ANTMAN, MD, FACC
JOHN W. BEASLEY, MD, FAAFP
ROBERT M. CALIFF, MD, FACC
MELVIN D. CHEITLIN, MD, FACC
JUDITH S. HOCHMAN, MD, FACC
ROBERT H. JONES, MD, FACC
DEAN KEREIAKES, MD, FACC
JOEL KUPERSMITH, MD, FACC
THOMAS N. LEVIN, MD, FACC
CARL J. PEPINE, MD, FACC
JOHN W. SCHAEFFER, MD, FACC
EARL E. SMITH III, MD, FACEP
DAVID E. STEWARD, MD, FACP
PIERRE THEROUX, MD, FACC

MEMBRI DELLA TASK FORCE

RAYMOND J. GIBBONS, MD, FACC, *Presidente*

JOSEPH S. ALPERT, MD, FACC
KIM A. EAGLE, MD, FACC
DAVID P. FAXON, MD, FACC
VALENTIN FUSTER, MD, PHD, FACC
TIMOTHY J. GARDNER, MD, FACC
GABRIEL GREGORATOS, MD, FACC
RICHARD O. RUSSELL, MD, FACC
SIDNEY C. SMITH, JR, MD, FACC

INDICE

Premessa 971

I. INTRODUZIONE 972
A. Formazione della commissione e revisione delle evidenze disponibili sull'argomento.....972
B. Scopo di queste linee guida 973
C. Cosa si intende per "sindrome coronarica acuta" 973
1. Definizione dei termini.....973
2. Patogenesi dell'UA/NSTEMI.....974
3. Presentazione clinica della UA 975

II. VALUTAZIONE E TRATTAMENTO INIZIALI 976
A. Valutazione clinica 976
1. Presentazione del paziente presso il Pronto Soccorso o in ambiente ambulatoriale.....978
2. Domande a cui bisogna rispondere nella valutazione iniziale.....978
B. Stratificazione precoce del rischio 978
1. Stima del livello di rischio.....979
2. Razionale per la stratificazione del rischio 979
3. Anamnesi.....980
Sintomi anginosi.....980
Caratteristiche demografiche e anamnesi nella diagnosi e nella stratificazione del rischio.....981
4. Cause non cardiache di peggioramento dei sintomi secondari all'ischemia miocardica 981
5. Valutazione del rischio di morte nei pazienti con UA/NSTEMI.....982
Esame obiettivo 982
6. Elementi fondamentali per la stratificazione del rischio 983
Elettrocardiogramma 983
7. Nomogrammi-guida nel processo decisionale che combinano caratteristiche cliniche e rilievi ECG.....984
8. Marker biochimici cardiaci 984
Creatin-kinasi.....984
Troponine cardiache 984
Mioglobina.....986
Confronto fra i marker cardiaci 986
9. Integrazione della storia clinica con i risultati della misurazione dei marker sierici.....986
Dosaggio dei marker cardiaci al letto del paziente 988
10. Altri marker.....988
C. Trattamento immediato.....988
1. Chest pain units.....989
Potenzialità d'espansione dell'utilizzo delle chest pain units per i pazienti a rischio intermedio.....991
Triage dei pazienti.....991
2. Dimissione dal Pronto Soccorso o dalla chest pain unit.....991

III. TRATTAMENTO OSPEDALIERO 992
Visione d'insieme 992
A. Terapia antiischemica 993
1. Aspetti generali del trattamento 994
2. Uso dei farmaci antiischemici 994
Nitrati 994
Morfina solfato.....996
Bloccanti β-adrenergici.....996
Calcioantagonisti.....997
Altri.....999
B. Terapia antiaggregante e anticoagulante.....999
1. Terapia antiaggregante (aspirina, ticlopidina, clopidogrel).....1000
Aspirina.....1000
Antagonisti dei recettori per l'adenosina difosfato e altri farmaci antiaggreganti 1002
2. Anticoagulanti 1003
Eparina non frazionata (UFH).....1003
Eparine a basso peso molecolare (LMWH) 1004
LMWH vs UFH 1005
Irudina e altri inibitori diretti della trombina 1006
Terapia anticoagulante a lungo termine ..1007
3. Antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa 1007
Trombolisi.....1010
C. Stratificazione del rischio.....1011
1. Obiettivi dei test non invasivi 1012
2. Scelta del test non invasivo.....1012
3. Selezione dei pazienti per l'angiografia coronarica.....1014
4. Rapporto medico-paziente.....1014
D. Strategia conservativa precoce contro strategia invasiva precoce.....1014

1. Principi generali 1014
Razionale della strategia conservativa precoce 1015
Razionale della strategia invasiva precoce 1015
Esecuzione immediata dell'angiografia 1015
Differimento dell'esecuzione dell'angiografia 1015
2. Obiettivi finali della strategia di cura....1015

IV. PROCEDURE DI RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA 1019
A. Principi generali 1019
B. Interventi coronarici percutanei (PCI)....1021
1. Inibitori piastrinici e rivascolarizzazione percutanea 1023
C. Rivascolarizzazione chirurgica 1024
D. Conclusioni....1025

V. DIMISSIONE DALL'OSPEDALE E TRATTAMENTO SUCCESSIVO 1026
A. Regime terapeutico....1026
1. Terapia medica a lungo termine 1026
B. Follow-up dopo la dimissione....1027
C. Uso dei farmaci 1028
D. Modificazione dei fattori di rischio....1028
E. Cartella ambulatoriale del paziente....1030

VI. GRUPPI SPECIALI 1030
A. Donne....1030
1. Test provocativi....1030
2. Trattamento 1030
3. Dati su UA/NSTEMI 1031
4. Conclusioni 1032
B. Diabete mellito 1032
1. Rivascolarizzazione coronarica 1032
2. Conclusioni 1033
C. Pazienti già sottoposti a CABG 1033
1. Riscontri anatomo-patologici....1034
2. Riscontri clinici e approccio....1034
3. Conclusioni 1034
D. Pazienti anziani 1034
1. Terapia farmacologica 1035
2. Osservazioni nella UA/NSTEMI 1036
3. Interventi e chirurgia 1036
4. Conclusioni 1037
E. Cocaina....1037
1. Spasmo coronarico....1037
2. Trattamento....1038
F. Angina variante (di Prinzmetal)....1038
1. Quadro clinico....1039
2. Patogenesi....1039
3. Diagnosi 1039
4. Trattamento....1040
5. Prognosi....1040
G. Sindrome X....1040
1. Definizione e quadro clinico 1040
2. Trattamento....1040

Appendice 1.
Definizione della terminologia legata alla UA 1041
Appendice 2.
Abbreviazioni....1042
Staff 1044
Referenze bibliografiche 1044

PREMESSA

È di fondamentale importanza che i professionisti della medicina svolgano un ruolo di primo piano nella valutazione critica dell'utilizzo di procedure diagnostiche e terapeutiche nel trattamento e nella prevenzione degli stati di malattia. L'analisi competente e rigorosa dei dati che abbiamo a disposizione circa il bilancio costo/beneficio di queste procedure può portare alla messa a punto di linee guida che aumentano l'efficienza dell'approccio terapeutico, contribuiscono a migliorare la prognosi del paziente e hanno infine un impatto positivo sul costo dell'assistenza, in quanto consentono di investire le risorse a disposizione nelle strategie dotate della maggior efficacia.

L'American College of Cardiology (ACC) e l'American Heart Association (AHA) hanno iniziato a collaborare nella messa a punto di linee guida sin dal 1980. Questo sforzo comune si con-

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

cretizza nella Task Force ACC/AHA per le linee guida, il cui compito è la messa a punto e la revisione di linee guida pratiche su importanti patologie e procedure cardiovascolari. L'esame dei dati specifici e la stesura delle linee guida sono affidati a esperti del campo che si prende in considerazione, scelti in entrambe le organizzazioni. Quando opportuno, vengono coinvolti anche esperti esterni, rappresentanti di altre organizzazioni di medicina generale o specialistica. Coloro che provvedono alla stesura delle linee guida devono eseguire innanzitutto una formale revisione della letteratura disponibile sull'argomento, devono poi valutare la forza dell'evidenza a favore o contro un dato trattamento o una data procedura e devono anche includere nelle linee guida i dati sui benefici attesi in termini di salute pubblica, laddove questi siano disponibili. Deve anche essere presa in considerazione la variabilità interindividuale legata al singolo paziente, soprattutto in termini di comorbilità e preferenze del paziente: si tratta di un aspetto importante, in quanto influisce in maniera determinante sulla scelta di una data procedura e/o terapia. Bisogna infine indicare i tempi del follow-up e il bilancio costo/efficacia.

La Task Force ACC/AHA per le linee guida assicura che viene compiuto ogni sforzo per evitare ogni possibile conflitto di interesse, che potrebbe insorgere da un rapporto esterno o da un interesse personale di uno degli autori. In particolare, tutti gli autori delle linee guida sono invitati a rendere note tutte le relazioni che potrebbero costituire reali o potenziali conflitti d'interesse. Tutti questi dati vengono rivisti dalla Task Force, vengono quindi riferiti oralmente a tutti gli autori delle linee guida alla loro prima riunione e vengono poi aggiornati, nel caso in cui ci siano variazioni.

Queste linee guida pratiche sono stilate per essere d'aiuto ai medici nel processo di decisione clinica, in quanto descrivono un range di approcci accettati universalmente per la diagnosi, la terapia e la prevenzione di patologie o condizioni specifiche. Esse rappresentano un tentativo di definire una pratica clinica che soddisfi i bisogni della maggior parte dei pazienti nella maggior parte dei casi. Il giudizio ultimo circa la cura del singolo paziente deve comunque essere espresso dal medico, tenuto conto di tutte le informazioni disponibili e delle circostanze specifiche in cui si presenta proprio quel paziente.

Il riassunto e le raccomandazioni sono stati pubblicati nel numero del 5 settembre di *Circulation*. Il testo per intero viene pubblicato nel *Journal of the American College of Cardiology*. Entrambe le organizzazioni mettono a disposizione copie dell'intero testo e del riassunto. Queste linee guida sono anche state sottoscritte ufficialmente dall'American College of Emergency Physicians* e dalla Society for Cardiac Angiography and Interventions.

Raymond J. Gibbons, MD, FACC
Presidente della Task Force ACC/AHA per le linee guida

* L'accettazione da parte dell'ACEP significa che l'ACEP si dichiara d'accordo con i concetti generali espressi nelle linee guida e ritiene che gli autori delle linee guida abbiano contribuito alla definizione di un approccio ai pazienti con angina instabile e infarto miocardico non associato a sopraslivellamento del tratto ST che tiene nella massima considerazione il bene del paziente.

I. INTRODUZIONE

A. Formazione della commissione e revisione delle evidenze disponibili sull'argomento

La Task Force ACC/AHA per le linee guida è stata creata per formulare raccomandazioni per la diagnosi e la terapia dei pazienti con cardiopatia ischemica nota o sospetta. La cardiopatia ischemica (CAD) costituisce la principale causa di morte negli Stati Uniti d'America. L'angina instabile (UA) e l'infarto miocardico non associato a sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI; condizione morbosa strettamente correlata all'angina instabile) sono manifestazioni cliniche molto comuni della cardiopatia ischemica. Considerato quanto sia importante affrontare nella maniera giusta queste comuni entità nosologiche e visti i rapidi progressi nel trattamento di queste condizioni, era evidente il bisogno di aggiornare le linee guida pubblicate dall'Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR) e dal National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) nel 1994 (1). Questa Task Force costituisce quindi la commissione che ha provveduto a stilare le linee guida per il trattamento della UA e del NSTEMI, sostenuta dall'Agency for Healthcare Research e dal Quality's USCF-Stanford Evidence-Based Pratice Center. Questo documento costituisce l'utile e degno successore delle linee guida dell'AHCPR del 1994.

I membri della commissione hanno rivisto e selezionato i lavori pubblicati sull'argomento, mediante una serie di ricerche via computer della letteratura in lingua inglese a partire dal 1994 e mediante la ricerca manuale di articoli scelti. Ove appropriato, vengono forniti i dettagli di ricerche specifiche eseguite per particolari sezioni. Quando necessario, sono state sviluppate tabelle dettagliate di evidenza con i criteri specifici utilizzati nelle diverse sezioni. Le raccomandazioni conclusive sono basate soprattutto su questi dati pubblicati. Il livello di evidenza è stato classificato come segue: (A), vale a dire il massimo livello di evidenza, se i dati derivano da molti studi clinici randomizzati comprendenti un gran numero di pazienti; (B), vale a dire un livello di evidenza intermedio, se i dati derivano da un numero limitato di studi clinici randomizzati comprendenti un piccolo numero di pazienti o da analisi eseguite in maniera accurata di studi non randomizzati o di registri osservazionali; (C), vale a dire il più basso livello di evidenza, se la raccomandazione viene formulata primariamente sulla base del parere degli esperti in materia.

L'usuale classificazione I, II, III dell'ACC/AHA viene utilizzata in apposite tabelle che riassumono sia il livello di evidenza che l'opinione degli esperti e forniscono le raccomandazioni finali sia per la valutazione che per il trattamento del paziente:

Classe I: **condizioni per le quali c'è evidenza e/o accordo generale che una data procedura o trattamento è utile ed efficace**

Classe II: **condizioni per le quali c'è un'evidenza conflittuale e/o una divergenza di opinioni circa l'utilità/efficacia di una data procedura o trattamento**

- **Classe IIa:** **il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia**
- **Classe IIb:** **l'utilità/efficacia è meno evidente sulla base dell'evidenza/opinione**

Classe III: condizioni per le quali c'è evidenza e/o accordo generale che la procedura/trattamento non è utile/efficace e in alcuni casi può risultare pericolosa

Un elenco completo delle migliaia di pubblicazioni sui diversi aspetti dell'argomento trattato va oltre lo scopo di queste linee guida; sono state incluse solo voci bibliografiche selezionate. La commissione è costituita da esperti accreditati di medicina generale rappresentanti dell'American College of Physicians-American Society of Internal Medicine (ACP-ASIM), medici di base dell'American Academy of Family Physicians (AAFP), rianimatori dell'American College of Emergency Physicians (ACEP), chirurghi toracici della Society of Thoracic Surgeons (STS) e cardiologi generali, nonché medici dotati di una chiara esperienza in aree più specialistiche, come la diagnostica cardiologica non invasiva, la cardiologia preventiva, la cardiologia interventistica e la cardiochirurgia. Nella commissione sono rappresentati sia il mondo accademico che gli ambienti della medicina clinica privata. L'Agency for Healthcare Research e il Quality UCSF-Stanford Evidence-Based Practice Center hanno contribuito alla stesura di queste linee guida. Questo documento è stato rivisto da 3 revisori esterni nominati dall'ACC, 3 revisori esterni nominati dall'AHA, 3 revisori esterni nominati dall'ACEP, un revisore esterno nominato dall'ACP-ASIM, un revisore esterno nominato dall'European Society of Cardiology, un revisore esterno nominato dalla STS e 29 revisori esterni nominati dalla commissione. La pubblicazione di questo documento è stata autorizzata dagli organismi direttivi dell'ACC e dell'AHA. Queste linee guida verranno riviste dopo un anno dalla loro pubblicazione e poi ancora ogni anno dalla Task Force per stabilire se e quando sarà necessario aggiornarle. Queste linee guida saranno considerate in vigore finché la Task Force non le sottoporrà a revisione o ne sospenderà la diffusione.

Queste linee guida si sovrappongono a diverse linee guida pubblicate in precedenza dall'ACC/AHA, come per esempio le linee guida dell'ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto e le linee guida dell'ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile.

B. Scopo di queste linee guida

Queste linee guida si occupano della diagnosi e del trattamento dei pazienti con UA e con NSTEMI, una condizione strettamente correlata alla UA. Queste patologie, che mettono a rischio la sopravvivenza, costituiscono una delle cause principali di ricorso al Pronto Soccorso/DEA e di ospedalizzazione negli Stati Uniti. Nel solo 1996, il National Center for Health Statistics ha registrato 1.433.000 ricoveri ospedalieri per UA o NSTEMI (2). Quasi il 60% dei ricoveri ospedalieri di pazienti con UA come diagnosi di ammissione si sono verificati in soggetti di età >65 anni e il 46% di questi pazienti (per tutte le fasce d'età) erano donne. Nel 1997, ci sono stati 5.315.000 casi di richiesta di assistenza urgente in Pronto Soccorso/DEA (ED) per dolore precordiale e sintomi correlati (3). La prevalenza di questa presentazione della CAD fa sì che molti medici, non specialisti in patologie cardiovascolari, si trovino a valutare pazienti con UA/NSTEMI mentre stanno trattando altre patologie, soprattutto fra i pazienti ambulatoriali e di Pronto Soccorso/DEA. Queste linee guida sono state stilate per aiutare sia gli specialisti in malattie cardiovascolari che i non specialisti a valutare in maniera appropriata e a trattare correttamente i pazienti che presentano un esordio acuto di sintomi suggestivi di CAD. Queste linee guida pratiche forniscono anche raccomandazioni e indicazioni basate su evidenze cliniche per la prosecuzione della cura dei pazienti affetti da queste patologie, sia da ricoverati che come pazienti ambulatoriali. La validità delle strategie diagnostiche e terapeutiche raccomandate è garantita sulla base delle migliori evidenze disponibili e delle opinioni degli esperti più autorevoli. L'applicazione dei principi enunciati in queste linee guida – associata al giudizio clinico attentamente ragionato – riduce, ma non elimina, il rischio di danno cardiaco e morte dei pazienti che si presentano con sintomi suggestivi di UA.

C. Cosa si intende per "sindrome coronarica acuta"

1. Definizione dei termini. UA/NSTEMI costituiscono una sindrome clinica che è solitamente, ma non sempre, causata dalla CAD su base aterosclerotica ed è associata a un aumentato rischio di morte cardiaca e infarto miocardico (IM). I risultati di studi angiografici e angioscopici suggeriscono che UA/NSTEMI costituiscono spesso il risultato della rottura di una placca aterosclerotica e della successiva cascata di processi anatomo-patologici che provoca infine una riduzione del flusso coronarico. Le principali cause dei decessi dovuti a UA/NSTEMI sono la morte cardiaca improvvisa e lo sviluppo (o la recidiva) di un IM acuto (IMA). La diagnosi precisa e il trattamento ottimale di questi pazienti devono essere la diretta conseguenza delle informazioni facilmente disponibili al momento della presentazione clinica iniziale. La presentazione clinica dei pazienti con una sindrome coronarica acuta (ACS) che mette a rischio la sopravvivenza spesso è simile a quella di pazienti in cui si dimostra successivamente l'assenza di una CAD. Inoltre, al momento della presentazione clinica iniziale, non è possibile distinguere alcune forme di IM dalla UA.

L'espressione "sindrome coronarica acuta" si è evoluta nel tempo, fino a costituire un termine molto utile nella pratica clinica per indicare ogni costellazione di sintomi clinici compatibili con un'ischemia miocardica acuta (Fig. 1). Essa comprende l'IMA (con sopraslivellamento o sottoslivellamento del tratto ST, Q oppure non-Q) così come l'UA. Queste linee guida si focalizzano su due componenti di questa sindrome: UA e NSTEMI. In pratica, l'espressione "probabile sindrome coronarica acuta" viene utilizzata innanzitutto dal personale ausiliario, come per esempio gli addetti all'accettazione e gli infermieri di Pronto Soccorso/DEA, molto precocemente nel processo di valutazione clinica del paziente. Una raccomandazione del National Heart Attack Alert Program (NHAAP) (4) riassume le informazioni cliniche necessarie per poter parlare di "probabile sindrome coronarica acuta" nella fase più precoce della valutazione clinica (Tab. 1). La formulazione precoce di questa diagnosi ha importanti implicazioni nel successivo trattamento del paziente: una volta posto il sospetto di ACS, il paziente va trasferito in un ambiente che consenta il monitoraggio elettrocardiografico continuo, con la possibilità di eseguire una defibrillazione e dove un ECG 12 derivazioni possa essere eseguito rapidamente e interpretato entro 10 minuti. Le priorità più urgenti sono l'indivi-

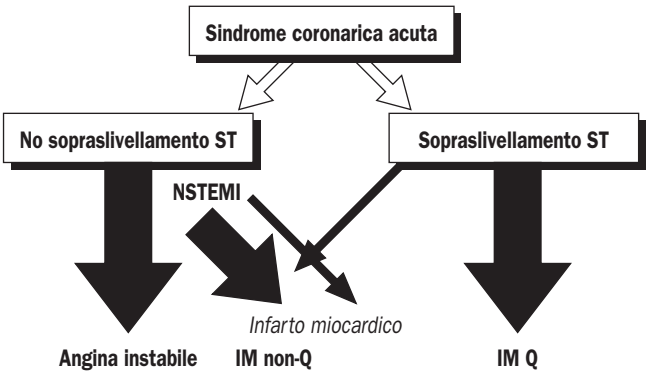


Figura 1. Terminologia delle sindromi coronariche acute. I pazienti con dolore toracico di tipo ischemico possono presentarsi con o senza un sopraslivellamento del tratto ST all'ECG. La maggior parte dei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST (freccia grande) alla fine sviluppa un infarto miocardico di tipo Q (IM Q), mentre una minoranza (freccia piccola) sviluppa un infarto miocardico non-Q (IM non-Q). I pazienti che non hanno un sopraslivellamento del tratto ST all'ECG presentano una UA o un NSTEMI. La differenza fra queste due diagnosi si fa alla fine, sulla base della presenza o assenza di un marker di necrosi miocardica a livello ematico. La maggior parte dei pazienti con un NSTEMI non sviluppa un'onda Q all'ECG: si parla quindi di IM non-Q; solo una minoranza dei pazienti con NSTEMI sviluppa un'onda Q all'ECG e in questi casi si parla di IM Q. In questa figura, non è rappresentata la situazione dell'angina variante, in cui il paziente presenta un dolore toracico transitorio associato a sopraslivellamento del tratto ST, ma sviluppa raramente un IM. Sotto la dizione di "sindromi coronariche acute" cade tutto lo spettro delle condizioni cliniche che vanno dall'angina instabile all'IMA non-Q e all'IMA di tipo Q. Adattata da: Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald EB, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1997.

duazione dei pazienti con un IMA che possano essere immediatamente sottoposti a riperfusione e il riconoscimento di altre potenziali gravi cause di instabilità del paziente, come per esempio la dissezione aortica.

I pazienti a cui viene diagnosticato un IMA suscettibile di riperfusione (con sopraslivellamento del tratto ST) non vengono presi in considerazione in queste linee guida; essi vanno trattati in accordo con le linee guida dell'ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto (5). In questa sede, non viene neppure preso in considerazione il trattamento dei pazienti che subiscono un danno miocardico periprocedurale, evidenziato dall'aumento della frazione MB della creatin-kinasi (CK-MB). I pazienti in cui si fa diagnosi di IMA, con alterazioni elettrocardiografiche chiaramente diagnostiche di ischemia miocardica, ma non suscettibili di riperfusione, vanno sottoposti agli stessi algoritmi diagnostici e terapeutici dei pazienti con UA. Fra i pazienti che hanno una diagnosi iniziale di ACS, resta solo il gruppo comprendente coloro per i quali si dimostrerà alla fine la presenza di una causa non cardiaca della presentazione clinica acuta *suggestiva* di ACS. Quindi, alla fine della valutazione clinica iniziale – che spesso viene fatta in Pronto Soccorso/DEA, ma che può anche svolgersi nelle prime ore di un ricovero ospedaliero – per ciascun paziente dovrebbe essere formulata una diagnosi presuntiva di: 1) ACS, che a sua volta deve essere classificata in: a) IM associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) – condizione per la quale va presa in considerazione l'immediata riperfusione (trombolisi o interventi percutanei [PCI]), b) NSTEMI, e c) UA; 2) patologia cardiovascolare, ma non-ACS (per esempio, pericardite acuta); 3) condizione non cardiovascolare, dovuta a un'altra patologia specifica (per esempio, dolore toracico secondario a spasmo esofageo); e 4) condizione non cardiaca di ndd. Inoltre, la valutazione iniziale deve permettere di stabilire il rischio del paziente e deve consentire di trattare gli eventi che mettano a rischio la sopravvivenza.

In queste linee guida, UA e NSTEMI vengono considerati condizioni strettamente correlate, la cui patogenesi e presentazione clinica sono simili, ma di differente gravità; ciò significa che la differenza primaria fra queste due sindromi è data dall'entità dell'ischemia, vale a dire se essa sia così grave da provocare un danno miocardico oggettivabile mediante il rilievo di quantità misurabili di marker di danno miocardico quali la troponina I (TnI), la troponina T (TnT) o la CK-MB. Una volta stabilito che non si è avuto alcun rilascio di marker biochimici di necrosi miocardica (il limite di riferimento è il 99° percentile del valore della popolazione normale) (6), si può ritenere che il paziente che si è presentato con una ACS ha in realtà avuto una fase di UA. Si pone invece la diagnosi di NSTEMI se si è avuto il rilascio di un marker di necrosi miocardica. In quest'ultima condizione, le modificazioni ECG del tratto ST o dell'onda T possono essere persistenti, mentre tali variazioni ECG possono essere presenti o assenti nei pazienti con UA e – quando sono presenti – sono solitamente transitorie. I marker di necrosi miocardica che consentono di fare la diagnosi differenziale fra UA (marker assenti; modificazioni ischemiche dell'ECG solitamente transitorie, se pure presenti) e NSTEMI (marker biochimici di necrosi aumentati) sono rilevabili a livello ematico diverse ore dopo l'esordio dell'angor. Di conseguenza, i pazienti con UA e NSTEMI possono non essere distinguibili al momento della presentazione clinica e vengono quindi presi in considerazione insieme in queste linee guida.

2. Patogenesi dell'UA/NSTEMI. Queste condizioni sono caratterizzate dallo squilibrio fra l'apporto e il consumo miocardico di ossigeno. Non sono delle patologie specifiche, come per esempio la polmonite da pneumococco, ma costituiscono piuttosto una sindrome, simile all'ipertensione. Sono state individuate cinque possibili cause, che non sono mutuamente esclusive (7) (Tab. 2). Per le prime quattro cause, lo squilibrio è dovuto primariamente a una riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio, mentre per la quinta causa, si tratta di uno squilibrio dovuto soprattutto all'aumento del fabbisogno miocardico di ossigeno, di solito in presenza di una riduzione fissa dell'apporto di ossigeno.

- La causa più comune di UA/NSTEMI è la riduzione della perfusione miocardica dovuta alla riduzione del calibro di un'arteria coronaria, provocata a sua volta da un trombo non occlusivo che si sviluppa su una placca aterosclerotica che è andata incontro a rottura. Si ritiene che il rilascio di marker di necrosi miocardica in questi pazienti sia dovuto alla microembolizzazione di aggregati piastrinici e di componenti della placca distrutta.
- Una causa meno comune è l'ostruzione dinamica, che può essere causata da un intenso spasmo focale di un segmento di un'arteria coronaria epicardica (angina di Prinzmetal) (vedi Sezione VI, F). Questo spasmo locale è provocato da una ipercontrattilità della muscolatura liscia vasale e/o da una disfunzione endoteliale. Un'ostruzione coronarica dinamica può anche essere causata dall'anormale costrizione dei piccoli vasi di resistenza intramiocardici.
- Una terza causa di UA è la presenza di un importante restringimento di un'arteria coronaria, in assenza di trombo o di spa-

Tabella 1. Linee guida per l'individuazione dei pazienti con ACS da parte del personale d'accettazione e degli infermieri di Pronto Soccorso/DEA

Personale addetto all'accettazione

I pazienti con i seguenti sintomi vanno riferiti agli infermieri addetti al triage per una valutazione immediata e *necessitano comunque di un'ulteriore attenta valutazione:*

Sintomi principali riferiti

- Dolore, senso di oppressione, pesantezza, fastidio a livello toracico; dolore che si irradia al collo, alla mandibola, alle spalle, al dorso o a una o entrambe le braccia
- Indigestione o bruciore retrosternale; nausea e/o vomito associati a fastidio a livello toracico
- Dispnea persistente
- Debolezza, malessere generale, lipotimia, perdita di coscienza

Infermieri addetti al triage

I pazienti con i seguenti sintomi e segni necessitano della valutazione immediata da parte dell'infermiere addetto al triage *per iniziare il protocollo dell'ACS:*

Sintomi e segni principali

- Dolore toracico o dolore epigastrico intenso, di origine non traumatica, con le seguenti caratteristiche, tipiche dell'ischemia miocardica e dell'infarto miocardico:
  - Dolore toracico oppressivo o senso di compressione centrale/retrosternale
  - Sensazione di compressione, di pesantezza, di crampi, di bruciore o di dolenzia diffusa
  - Dolore epigastrico come da indigestione non spiegabile per il paziente
  - Dolore che si irradia al collo, alla mandibola, alle spalle, al dorso, a una o entrambe le braccia
- Dispnea associata
- Nausea e/o vomito associati
- Sudorazione profusa associata

Se sono presenti questi sintomi, eseguire un ECG

Anamnesi

L'infermiere addetto al triage deve raccogliere dal paziente brevi note anamnestiche mirate, al fine di valutare la storia presente o passata di:

- Intervento di bypass aorto-coronarico, angioplastica, CAD, angina da sforzo o IM
- Uso di nitrati sl per alleviare il dolore toracico
- Fattori di rischio, compresi il fumo, l'iperlipidemia, l'ipertensione, il diabete mellito, la familiarità per CAD e l'uso di cocaina

La raccolta dell'anamnesi non deve ritardare l'inizio del protocollo dell'ACS

Considerazioni particolari

Le donne presentano più spesso degli uomini sintomi atipici e precordialgie atipiche.

I pazienti diabetici possono presentare delle manifestazioni atipiche di ACS, a causa della disfunzione autonomica.

I pazienti anziani possono presentare sintomi atipici come senso di malessere generale, ictus, sincope o cambiamenti dello stato mentale.

Adattata da National Heart Attack Alert Program. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. US Department of Health and Human Services, US Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; September 1993; NIH Publication No. 93-3278.

smo. Questa evenienza si verifica in alcuni pazienti con aterosclerosi progressiva o con restenosi post-PCI.

- La quarta causa è l'infiammazione dell'arteria, forse causata da un'infezione o correlata a essa, che può essere responsabile del restringimento della coronaria, della destabilizzazione e rottura della placca e della trombogenesi. I macrofagi e i linfociti T attivati presenti ai bordi della placca favoriscono l'espressione di enzimi come le metalloproteinasi, che possono causare l'assottigliamento e la rottura della placca, evenienza che a sua volta può provocare l'insorgenza di una UA/NSTEMI.
- La quinta causa è la UA *secondaria*, in cui la condizione precipitante è *estranea* al letto arterioso coronarico. Questi pazienti hanno un substrato aterosclerotico che limita la perfusione miocardica e presentano spesso un'angina cronica stabile. La UA secondaria è provocata da condizioni che 1) aumentano il fabbisogno miocardico di ossigeno, come la febbre, la tachicardia e la tireotossicosi; 2) riducono il flusso coronarico, come l'ipotensione; 3) riducono il trasporto di ossigeno al miocardio, come l'anemia o l'ipossiemia.

Tabella 2. Cause di UA*

Trombo non occlusivo o placca preesistente
Ostruzione dinamica (spasmo o vasocostrizione coronarica)
Ostruzione meccanica progressiva
Infiammazione e/o infezione
UA secondaria

* Queste cause non sono mutuamente esclusive; alcuni pazienti presentano ≥2 cause.
Riprodotta, per gentile concessione, da Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. Circulation 1998;98:2219-22.

Queste cinque cause di UA/NSTEMI non sono mutuamente esclusive (Fig. 2).

3. Presentazione clinica della UA. Esistono tre presentazioni cliniche principali della UA: 1) angina a riposo (l'angina insorge quando il paziente è a riposo); 2) angina grave di nuova comparsa e 3) angina in crescendo (Tab. 3) (8). I criteri per la diagnosi di UA si basano sulla durata e sull'intensità dell'angina, in accordo con la classificazione della Canadian Cardiovascular Society (CCS) (Tab. 4) (9).

I tassi di mortalità riportati nelle diverse casistiche sono influenzati dalla ristrettezza dei criteri utilizzati per definire la UA/NSTEMI, dal rigore con cui vengono applicati questi criteri e dalla presenza di condizioni di comorbilità. Le serie pubblicate di solito comprendono solo i pazienti per i quali la diagnosi di UA viene confermata e non includono tutti i pazienti dal momento dell'insorgenza dei sintomi. Di conseguenza, i tassi di mortalità osservati nelle serie di pazienti con UA/NSTEMI così attentamente definiti tendono a sottostimare l'entità del

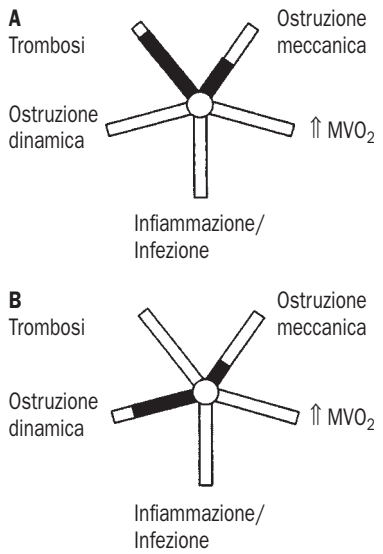


Figura 2. Rappresentazione schematica delle cause di UA. Ciascuna delle cinque barre (A e B) rappresenta uno dei meccanismi eziologici e la parte piena di ciascuna barra indica fino a che punto quel meccanismo è attivo. A: è la forma più comune di UA, in cui la placca aterosclerotica provoca un'ostruzione di grado moderato (60% in diametro) e la sovrapposizione di un trombo alla placca provoca una riduzione molto severa del calibro vasale (90% in diametro). B: è la forma più comune di angina di Prinzmetal, caratterizzata da una lieve (30% in diametro) ostruzione aterosclerotica a cui si sovrappone un'intensa (90% in diametro) vasocostrizione. Riprodotta, per gentile concessione, Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. Circulation 1998;98:2219-22.

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

Tabella 3. Le tre principali presentazioni cliniche della UA

Angina a riposo*	Angina che si verifica a riposo, di durata protratta, solitamente >20 minuti
Angina di nuova comparsa	Angina di nuova comparsa, di gravità pari o superiore alla classe funzionale Canadian III
Angina in crescendo	Angina già diagnosticata in precedenza, con episodi nettamente più frequenti, di maggiore durata o con una soglia più bassa (vale a dire da una classe funzionale CCS ⩾1 almeno a una classe CCS III)

* I pazienti con NSTEMI si presentano di solito con dolore a riposo.
Adattata da Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989;80:410-4.

Tabella 4. Stadiazione della gravità dell'angina pectoris secondo la classificazione della CCS

Classe	Descrizione clinica
I	"Le attività ordinarie della vita quotidiana non provocano … angina", come per esempio il camminare o il salire le scale. Si ha angina se si compie uno sforzo fisico intenso, o rapido o di durata protratta, sia nell'ambiente lavorativo che su base ricreativa
II	"Lieve limitazione dell'attività fisica ordinaria". Si ha angina camminando velocemente o salendo le scale rapidamente; camminando in salita; camminando o salendo le scale dopo i pasti; se ci si espone al freddo, al vento o per delle emozioni; oppure ancora solo nelle prime ore dopo il risveglio. Si ha angina camminando per oltre 300 m in piano o salendo più di un piano di scale a passo normale e in condizioni normali
III	"Importante limitazione dell'attività fisica ordinaria". Si ha angina camminando per 150-300 m in piano o salendo un piano di scale a passo normale e in condizioni normali
IV	"Impossibilità di svolgere qualunque attività fisica in assenza di dolore toracico – si può avere angina a riposo"

Adattata, per gentile concessione, da Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). Circulation 1976;54:522-3. © 1976, American Heart Association, Inc.

rischio. I dati di sopravvivenza, e quelli di sopravvivenza in assenza di un IM ottenuti da un trial di grosse dimensioni (10) su pazienti con UA/NSTEMI, indicano che il rischio associato alle ACS è massimo nei primi 30 giorni dalla presentazione clinica e si stabilizza poi su livelli più bassi (Fig. 3).

II. VALUTAZIONE E TRATTAMENTO INIZIALI

A. Valutazione clinica

I pazienti con una sospetta ACS devono essere valutati rapidamente. Le decisioni prese sulla base della valutazione iniziale hanno importanti conseguenze cliniche ed economiche (11). Quando il paziente entra in contatto con il sistema sanitario, la prima decisione da prendere è circa la sede più adatta alla valutazione clinica del paziente stesso. Il medico deve inserire la propria valutazione clinica nel contesto di due domande principali: i sintomi che il paziente riferisce sono la manifestazione di una ACS? Se sì, qual è la prognosi? La risposta a queste due domande porta a una serie di decisioni logiche circa la sede più adatta alla gestione del paziente, circa i farmaci che andranno prescritti e la necessità successiva di una valutazione angiografica.

Dato il grande numero di pazienti che presentano sintomi compatibili con una ACS, l'eterogeneità della popolazione e il concentrarsi degli eventi avversi nel periodo immediatamente successivo alla comparsa dei sintomi (Fig. 3), è essenziale mettere a punto una strategia per la valutazione e il trattamento iniziali del paziente. Tutti coloro che lavorano nell'ambito del Sistema Sanitario possono essere informati sui segni e sintomi di una ACS per via telefonica o di persona (o forse, in futuro, per mezzo di Internet). Gli obiettivi della valutazione iniziale sono innanzitutto l'identificazione dei segni di un'instabilità clinica che potrebbe mettere a rischio la sopravvivenza e il successivo rapido trasferimento del paziente nell'ambiente più appropriato per lui, sulla base del livello di assistenza necessario a seconda dei criteri diagnostici e della stima del rischio di una prognosi negativa.

Raccomandazioni circa il triage telefonico

Classe I

1. **I pazienti che presentano sintomi suggestivi di una probabile ACS non devono essere valutati esclusivamente per via telefonica, ma devono essere indirizzati presso una struttura che assicuri al paziente la valutazione diretta da parte di un medico e la registrazione di un ECG 12 derivazioni. (Livello di evidenza: C)**

I medici ricevono frequentemente telefonate da parte di pazienti preoccupati del fatto che i sintomi che avvertono possano riflettere una patologia cardiaca. La maggior parte di queste chiamate a proposito di episodi di fastidio toracico di probabile origine cardiaca in pazienti che non hanno una CAD nota non rappresentano un'emergenza; piuttosto questi pazienti spesso cercano di essere rassicurati sul fatto che non hanno una malattia cardiaca o che i sintomi che avvertono non comportano un grosso rischio. Nonostante la frequente tendenza a sminuire questi sintomi e risolvere il tutto solo per via telefonica, i medici dovrebbero avvertire il paziente della possibilità che si tratti di un'angina in crescendo o di un'angina a riposo e del fatto che non si può fare una valutazione accurata di questa situazione esclusivamente per via telefonica. È essenziale spiegare queste cose al paziente, in quanto è necessario eseguire un esame obiettivo e un ECG e valutare la necessità di esami ematochimici per la misurazione dei marker di necrosi miocardica.

I pazienti con CAD nota – compresi quelli con angina cronica stabile o IM recente o quelli che sono stati sottoposti a intervento di bypass aorto-coronarico (CABG) o a PCI – che si rivolgono a un medico per il peggioramento o la recidiva dei sintomi devono essere indirizzati con urgenza a un Pronto Soccorso/DEA attrezzato, in modo da eseguire rapidamente una terapia di riperfusione. In alternativa, essi possono entrare direttamente in contatto con il sistema dell'emergenza sanitaria chiamando il 9-1-1 (numero telefonico unico per le emergenze negli USA, simile al 118 in Italia, *NdT*). I pazienti che sono stati sottoposti recentemente a una visita di controllo e chiamano per chiedere ragguagli su eventuali modifiche della terapia in atto rappresentano un'eccezione a quanto detto.

Anche nel sottogruppo di pazienti più urgente di tutti – vale a dire coloro che presentano un dolore precordiale a insorgenza acuta – si ha in genere abbastanza tempo per effettuare il trasporto in un ambiente idoneo a una valutazione e a un trattamento adeguati (12). In un ampio studio su pazienti consecutivi con dolore toracico di sospetta origine cardiaca trasportati presso il Pronto Soccorso/DEA mediante ambulanza, in un terzo dei casi è stata formulata la diagnosi finale di IM, in un terzo è stata formulata la diagnosi finale di UA e in un terzo dei casi si trattava di una sintomatologia di origine non cardiaca. Solo

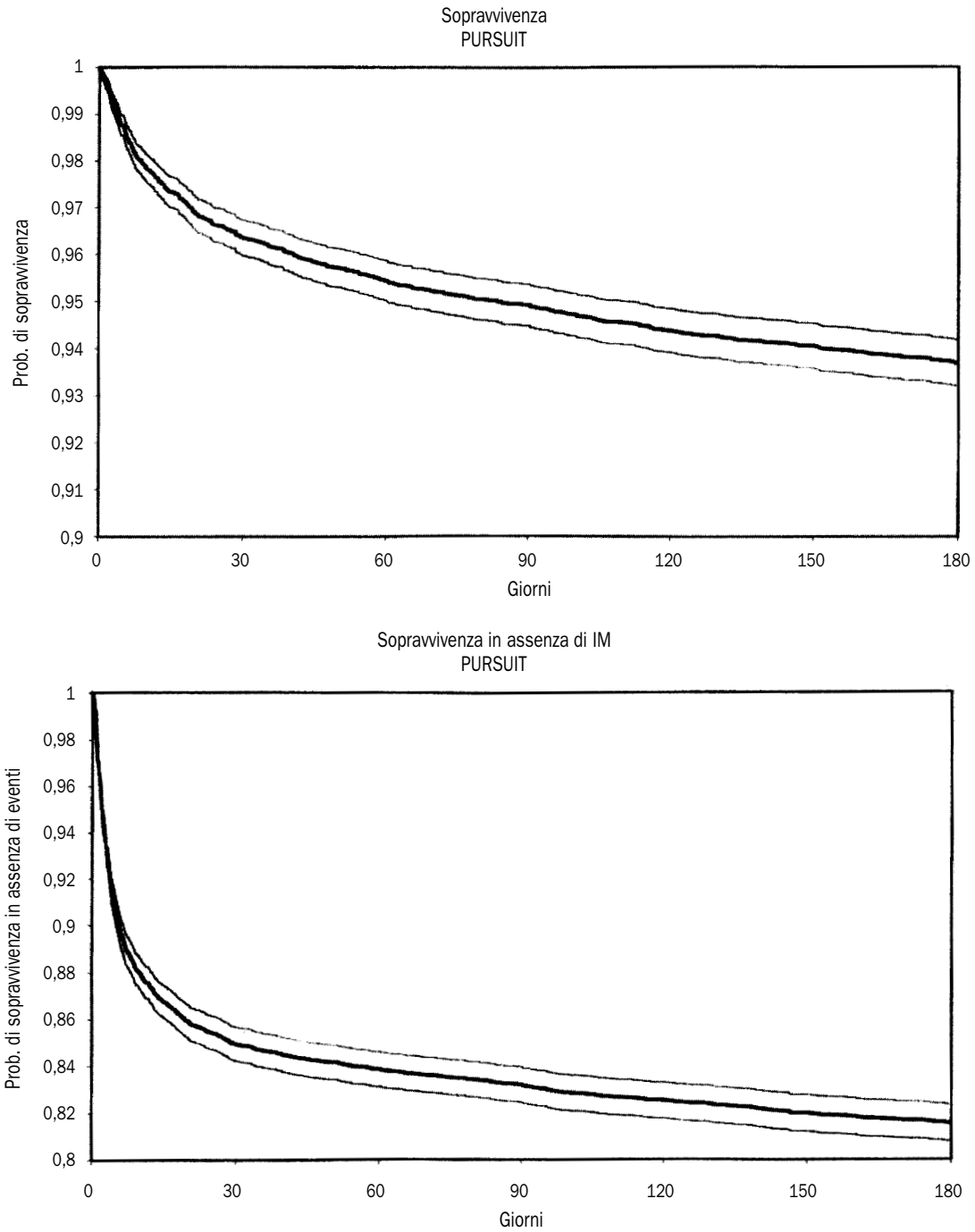


Figura 3. In alto, probabilità di sopravvivenza non aggiustata in base ad altre variabili (± IC 95%) nel trial PURSUIT su pazienti con ACS. In basso, probabilità di sopravvivenza in assenza di IM non aggiustata in base ad altre variabili nel trial PURSUIT su pazienti con ACS (10).

l'1,5% di questi pazienti ha presentato un arresto cardiorespiratorio prima dell'arrivo in ospedale o in Pronto Soccorso/DEA (13). Questi dati suggeriscono che è meglio trasportare i pazienti con dolore toracico acuto presso un Pronto Soccorso/DEA attrezzato e dotato di personale adeguatamente addestrato, piuttosto che presso una struttura meno attrezzata e con personale meno specializzato: questa seconda possibilità infatti compromette la qualità dell'assistenza al paziente, pur nel tentativo di ridurre i tempi del trasporto iniziale.

Il paziente ha comunque alla fine la responsabilità di decidere se rivolgersi a un medico e – se sì – in che ambiente. Il medico non può assumersi la responsabilità di decidere al posto di un paziente con un disturbo cardiaco acuto potenzialmente grave, se il paziente non si presenta presso una struttura adeguata per una valutazione urgente, e rifiuta di farlo anche dopo essere stato messo sull'avviso. I medici devono fare attenzione a non rassicurare in maniera inappropriata i pazienti inclini a non sottoporsi a ulteriori controlli medici.

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

Tabella 5. Probabilità che determinati segni e sintomi siano dovuti a una ACS secondaria a CAD

Tipo di valutazione	Probabilità elevata *Presenza di uno dei seguenti segni/sintomi:*	Probabilità intermedia *Assenza dei segni/sintomi caratteristici di una probabilità elevata e presenza di uno dei seguenti:*	Probabilità ridotta *Assenza dei segni/sintomi caratteristici di una probabilità elevata o intermedia, ma presenza di:*
Anamnesi	Dolore o senso di oppressione a livello del torace o del braccio sinistro come sintomo principale che riproduce una sintomatologia già documentata in precedenza come angina. Storia di CAD – compreso IM – nota	Dolore o senso di oppressione a livello del torace o del braccio sinistro come sintomo principale Età >70 anni Sesso maschile Diabete mellito	Sintomi di probabile natura ischemica in assenza dei segni/sintomi caratteristici di una probabilità elevata o intermedia Recente uso di cocaina
Esame obiettivo	Insufficienza mitralica transitoria, ipotensione, sudorazione profusa, edema polmonare o presenza di rantoli	Rilievo di vasculopatia extracardiaca	Senso di oppressione toracica riprodotta dalle palpitazioni
ECG	Rilievo di slivellamento del tratto ST (>0,05 mV) o inversione dell'onda T (>0,2 mV) di nuova comparsa – o presumibilmente di nuova comparsa – in coincidenza dei sintomi	Presenza di onde Q Anomalie del tratto ST o dell'onda T già documentate in precedenza ECG normale	Appiattimento o inversione delle onde T nelle derivazioni che presentano onde R dominanti
Marker cardiaci	Elevati livelli degli enzimi cardiaci (TnI, TnT o CK-MB)	Nei limiti di norma	Nei limiti di norma

Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1994; AHCPR Publication No. 94-0602.

1. Presentazione del paziente presso il Pronto Soccorso/DEA o in ambiente ambulatoriale

Raccomandazione

Classe I

1. **Per i pazienti che presentano una sospetta ACS e hanno dolore precordiale a riposo per >20 minuti, instabilità emodinamica o sincope/presincope recente, va preso in considerazione l'immediato invio presso un Pronto Soccorso/DEA o una "chest pain unit" specializzata (negli USA, unità di terapia subintensiva specializzata nell'assistenza dei pazienti con dolore toracico di sospetta natura ischemica nelle fasi iniziali, prima che si chiarisca l'esatta eziologia del dolore, *NdT)*. Gli altri pazienti con una sospetta ACS possono essere valutati inizialmente presso un Pronto Soccorso/DEA, una "chest pain unit" o come pazienti ambulatoriali. *(Livello di evidenza: C)***

Sebbene non siano disponibili dati circa la prognosi del paziente in funzione della sede della sua valutazione iniziale, questa raccomandazione si basa sull'evidenza che i sintomi e i segni di una ACS possono comportare decisioni cliniche che richiedono un livello elevato di intervento. Quando i sintomi persistono per >20 minuti, deve essere presa in considerazione la possibilità di un infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST. Data la forte evidenza di una relazione fra il ritardo nel trattamento e i decessi (14-16), è essenziale una valutazione immediata, che comprenda un ECG 12 derivazioni. Per i pazienti che presentano una instabilità emodinamica, è necessario un ambiente che possa assicurare l'intervento terapeutico; per i pazienti con sincope/presincope, la preoccupazione principale è il rischio di morte improvvisa. A questi pazienti va raccomandato di usufruire dei mezzi di trasporto del sistema di emergenza, quando disponibili. Il trasporto del paziente come passeggero in un mezzo privato è un'alternativa accettabile solo se l'attesa di un mezzo d'emergenza implica un ritardo >20-30 minuti.

I pazienti che non presentano nessuna di queste caratteristiche ad alto rischio possono essere valutati in ambiente ambulatoriale.

2. Domande a cui bisogna rispondere nella valutazione iniziale. La valutazione iniziale deve servire a fornire informazioni circa la diagnosi e la prognosi. Ciò si può ottenere rispondendo contemporaneamente a queste due domande:

- Qual è la probabilità che i segni e i sintomi presentati dal paziente indichino la presenza di una ACS secondaria a una CAD ostruttiva (Tab. 5)?
- Qual è la probabilità di una prognosi sfavorevole (Tab. 6)? Gli eventi avversi pericolosi comprendono la morte, l'infarto miocardico (o una recidiva di IM), l'ictus, l'insufficienza cardiaca, la recidiva di ischemia sintomatica e le aritmie gravi.

Per la maggior parte dei pazienti, le risposte a queste domande si sovrappongono, dipendono le une dalle altre. Infatti, la probabilità che i segni e i sintomi del paziente corrispondano a una ACS dipende dalla probabilità che il paziente abbia una CAD di base. Allo stesso modo, la prognosi del paziente dipende dalla probabilità che i sintomi siano la manifestazione di un'ischemia acuta.

B. Stratificazione precoce del rischio

Raccomandazioni per la stratificazione precoce del rischio

Classe I

1. **In tutti i pazienti con senso di oppressione toracica va valutata la probabilità di un'ischemia acuta provocata da una CAD, come elevata, intermedia o bassa. *(Livello di evidenza: C)***
2. **I pazienti che si presentano con senso di oppressione toracica vanno sottoposti a una precoce stratificazione del rischio che si basi sui sintomi anginosi, sui rilievi obiettivi, sui dati elettrocardiografici e sul valore dei marker di danno cardiaco. *(Livello di evidenza: B)***
3. **Bisogna eseguire un ECG 12 derivazioni immediatamente (entro 10 minuti) nei pazienti con oppressione**

Tabella 6. Rischio a breve termine di morte o IM non fatale nei pazienti con UA*

Tipo di valutazione	Alto rischio *Presenza di almeno una delle seguenti caratteristiche:*	Rischio intermedio *Assenza delle caratteristiche di alto rischio, ma presenza di una delle seguenti:*	Basso rischio *Assenza delle caratteristiche di rischio alto o intermedio, ma presenza di una delle seguenti:*
Anamnesi	Episodi anginosi di maggiore durata e/o frequenza nelle 48 ore precedenti	Pregresso IM, vasculopatia periferica o malattia cerebrovacolare, pregresso CABG o precedente terapia con aspirina	Angina in classe funzionale CCS III o IV nelle due settimane precedenti, in assenza di dolore a riposo di durata protratta (>20 minuti), ma con probabilità di CAD elevata o moderata (vedi Tab. 5)
Caratteristiche del dolore	Dolore a riposo in atto di durata protratta (>20 minuti)	Angina a riposo di durata protratta (>20 minuti), risolta al momento della valutazione, con una una probabilità di CAD elevata o moderata Angina a riposo (>20 minuti) o risolta con il riposo o i nitrati sl	
Rilievi clinici	Edema polmonare, molto probabilmente su base ischemica Soffio da insufficienza mitralica di nuova comparsa o in peggioramento Terzo tono o rantoli di nuova comparsa o in peggioramento Ipotensione, bradicardia, tachicardia Età >75 anni	Età >70 anni	
ECG	Angina a riposo con variazioni transitorie del tratto ST >0,05 mV Blocco di branca di nuova comparsa o presuntivamente di nuova comparsa Tachicardia ventricolare sostenuta	Inversione delle onde T >0,2 mV Onde Q patologiche	ECG normale o invariato durante un episodio di dolore toracico
Marker cardiaci	Nettamente elevati (per esempio, TnT o TnI >0,1 mg/ml)	Lieve aumento (per esempio, TnT >0,01, ma <0,1 mg/ml)	Nei limiti di norma

* La stima del rischio a breve termine di morte o IM non fatale nei pazienti con UA costituisce un problema complesso che non può essere trattato in maniera esaustiva in una tabella come questa; di conseguenza, questa tabella è stata realizzata con l'intento di fornire una guida e una esemplificazione, piuttosto che un rigido algoritmo.

Adattata da AHCPR Clinical Practice Guideline No. 10, Unstable Angina: Diagnosis and Management, May 1994. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1994; AHCPR Publication No. 94-0602.

toracica in atto, e il prima possibile nei pazienti che hanno una storia di oppressione toracica suggestiva per una ACS, ma la cui sintomatologia si è ormai risolta al momento della valutazione. ***(Livello di evidenza: C)***

4. **In tutti i pazienti che si presentano con oppressione toracica suggestiva per una ACS, vanno dosati i marker di danno cardiaco. Una troponina cardio-specifica è il marker migliore e – se disponibile – va dosata in tutti i pazienti. È accettabile anche la misurazione delle CK-MB (in massa). Nei pazienti con marker cardiaci negativi entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, si deve prelevare un nuovo campione di sangue in un intervallo di tempo compreso fra 6 e 12 ore (per esempio, a 9 ore dall'insorgenza dei sintomi).** ***(Livello di evidenza: C)***

Classe IIa

1. **Nei pazienti che si presentano entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi, va preso in considerazione il dosaggio di un marker precoce di danno cardiaco (per esempio, mioglobina o CK-MB), oltre al dosaggio di una troponina cardiaca.** ***(Livello di evidenza: C)***

Classe IIb

1. **Vanno misurati anche la proteina C-reattiva (CRP) e altri marker di infiammazione.** ***(Livello di evidenza: B)***

Classe III

1. **Nei pazienti con oppressione toracica suggestiva per una ACS, vanno utilizzate le CK totali (senza MB), l'aspartato-aminotranferasi (AST, SGOT), la β-idrossibutirrico-deidrogenasi e/o la lattico-deidrogenasi come marker per il rilievo di un danno miocardico.** ***(Livello di evidenza: C)***

1. Stima del livello di rischio. L'anamnesi, l'esame obiettivo, l'ECG e il dosaggio dei marker cardiaci nei pazienti con sintomi suggestivi per una ACS al momento della presentazione iniziale possono essere integrati al fine di ottenere una stima del rischio di morte e di eventi ischemici cardiaci non fatali. Questi ultimi comprendono un IM di nuova comparsa o una recidiva di IM, una recidiva di UA, un'angina invalidante che renda necessario il ricovero e/o un intervento di rivascolarizzazione miocardica urgente. La stima del livello di rischio è un problema complesso, che non può essere trattato in maniera esaustiva in una semplice tabella; di conseguenza, le Tabb. 5 e 6 vogliono semplicemente esemplificare le correlazioni generali fra i rilievi clinici ed elettrocardiografici da una parte e la classificazione dei pazienti in categorie di rischio dall'altra (pazienti a basso, intermedio o elevato rischio di eventi).

2. Razionale per la stratificazione del rischio. Dal momento che i pazienti con senso di oppressione toracica a riposo costituiscono un gruppo nell'insieme ad alto rischio di morte cardiaca ed eventi ischemici non fatali, la valutazione della prognosi spesso comporta delle scelte nella valutazione e nel trattamento iniziale. Una stima del rischio è utile in: 1) scelta della sede più adatta alla valutazione del paziente (unità di terapia intensiva coronarica, reparto di degenza in cui il paziente sia monitorizzato ma libero di muoversi, oppure ambulatorio) e 2) scelta della terapia, soprattutto per quanto riguarda gli inibitori della glicoproteina piastrinica (GP) IIb/IIIa (vedi Sezione III, B) e un'e-

ventuale procedura di rivascolarizzazione (vedi Sezione IV). In tutti i tipi di presentazione di una ACS, esiste una relazione stretta fra gli indicatori della probabilità di ischemia dovuta a CAD e la prognosi (Tabb. 5 e 6). I pazienti con una elevata probabilità di ischemia dovuta a CAD hanno un rischio maggiore di eventi cardiaci rispetto ai pazienti con una probabilità di CAD inferiore. Di conseguenza, la valutazione della probabilità di CAD costituisce il punto di partenza per la determinazione della prognosi nei pazienti che si presentano con sintomi suggestivi di una ACS. Altri elementi importanti per la valutazione prognostica sono il decorso clinico del paziente, che è correlato al rischio a breve termine di eventi cardiaci futuri – soprattutto un IMA – e la probabilità di sopravvivenza del paziente nel caso si verifichi un IMA.

I pazienti possono presentarsi con senso di oppressione toracica in assenza di sopraslivellamento del tratto ST all'ECG 12 derivazioni in un'ampia gamma di situazioni cliniche, compresa l'assenza di una storia precedente di CAD, una storia precedente di CAD stabile, subito dopo un IM o dopo una rivascolarizzazione miocardica mediante CABG o PCI (7, 17, 18). Come sindrome clinica, la sintomatologia ischemica non associata a sopraslivellamento del tratto ST (UA, NSTEMI) confina – con limiti mal definiti – da una parte con l'angina cronica stabile grave, una condizione associata con un rischio inferiore, e dall'altra con lo STEMI, condizione che comporta il più elevato rischio di morte precoce e di eventi ischemici cardiaci. Questo fatto è illustrato dai dati della Duke Cardiovascular Databank, che descrive la mortalità cardiaca in 21.761 pazienti trattati per CAD senza ricorrere a procedure interventistiche al Duke University Medical Center fra il 1985 e il 1992, pubblicata nelle linee guida AHCPR-NHLBI (1) e ora supportata dai dati di studi clinici di grandi dimensioni sulle ACS (10) (Fig. 3). Il rischio massimo di morte cardiaca si ha al momento della presentazione clinica e si riduce poi gradualmente, finché la mortalità a due mesi dei pazienti che hanno avuto una ACS è la stessa dei pazienti con angina cronica stabile. I dati tratti da studi clinici controllati e randomizzati su pazienti con UA/NSTEMI hanno dimostrato che anche il tasso di eventi ischemici non fatali come la recidiva di IMA o di angina è massima durante il ricovero che segue all'evento iniziale e si riduce successivamente (4, 10, 19-21).

Due ampi studi clinici, il PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) (10) e l'ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events) (22), hanno valutato le caratteristiche cliniche ed elettrocardiografiche associate a un aumentato rischio di morte e di IM non fatale in 24.772 pazienti con UA/NSTEMI. Le caratteristiche cliniche critiche associate con un aumento della mortalità erano l'età (>65 anni), la presenza di marker positivi per una necrosi miocardica all'ingresso, il minor peso corporeo, una maggiore gravità dell'angina cronica (CCS Classe III o IV) prima del ricovero per l'evento acuto, la presenza di rantoli all'esame obiettivo e di un sottoslivellamento del tratto ST all'ECG di ingresso. Nello studio PURSUIT, sia la tachicardia che la bradicardia e ridotti valori pressori si associavano con un maggior rischio di morte o IM. Questi rilievi consentono di differenziare i pazienti con UA/NSTEMI in quelli ad alto rischio e quelli a basso rischio.

3. Anamnesi. I pazienti con sospetta UA/NSTEMI possono essere divisi in quelli che hanno e quelli che non hanno una storia precedente di CAD documentata. Soprattutto quando il paziente non ha una storia di CAD nota, il medico deve stabilire se la presentazione clinica del paziente, con la sua costellazione di sintomi e segni specifici, sia più suggestiva di ischemia cronica, di ischemia acuta o di un'altra entità nosologica. I 5 fattori più importanti ricavabili dall'anamnesi iniziale che risultano correlati con la probabilità di ischemia dovuta a CAD sono, in ordine di importanza: 1) le caratteristiche della sintomatologia anginosa, 2) una precedente storia di CAD, 3) il sesso, 4) l'età, 5) il numero dei fattori di rischio presenti (23-25).

Sintomi anginosi

Le caratteristiche dell'angina vengono descritte nelle linee guida dell'ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile (26). L'angina è caratterizzata da un fastidio profondo, poco localizzato, a livello del torace o di un braccio, associato in maniera riproducibile con l'esercizio fisico o lo stress emotivo e prontamente (vale a dire in <5 minuti) reversibile con il riposo e/o l'assunzione di nitroglicerina (NTG) sublinguale (Tab. 5). I pazienti con UA possono avere un disturbo che ha tutte le caratteristiche dell'angina, eccetto che per la maggiore gravità e durata degli episodi, per il fatto che si possono avere degli episodi a riposo o per sforzi fisici meno intensi del solito. Alcuni pazienti possono non avere fastidio in sede toracica, ma possono presentare esclusivamente fastidio a livello della mandibola, del collo, dell'orecchio, del braccio o in sede epigastrica. Se questi sintomi hanno una netta relazione con l'attività fisica o lo stress e si risolvono prontamente con la NTG, devono essere considerati equivalenti anginosi. Occasionalmente questi "equivalenti anginosi", insorgenti a riposo, possono costituire la presentazione clinica del paziente con UA, ma – in assenza di una storia di disturbi legati all'attività fisica – può essere difficile individuarne l'origine cardiaca. Ancora più difficile è individuare i pazienti con UA che non presentano alcun disturbo in sede toracica, né alcuno degli equivalenti anginosi elencati. La comparsa di una dispnea isolata e inspiegabile o il peggioramento di una dispnea da sforzo costituiscono gli equivalenti anginosi più comuni, soprattutto negli anziani; altri equivalenti anginosi sono la nausea e il vomito, la sudorazione profusa e la sensazione di stanchezza inspiegabile. I pazienti più anziani, soprattutto le donne con una ACS, spesso presentano un'angina atipica.

Le manifestazioni cliniche che *non* sono caratteristiche di ischemia miocardica comprendono le seguenti:

- Dolore pleuritico (cioè puntorio o come per una coltellata, esacerbato dagli atti respiratori o dalla tosse)
- Localizzazione del dolore principalmente o esclusivamente nei quadranti addominali medi o inferiori
- Dolore che può essere localizzato con la punta di un dito, soprattutto a livello dell'apice del ventricolo sinistro (LV)
- Dolore riprodotto dai movimenti o dalla palpazione della parete toracica o delle braccia
- Dolore persistente che dura molte ore
- Episodi molto brevi di dolore (pochi secondi o meno)
- Dolore che si irradia agli arti inferiori

La documentazione della valutazione del paziente con una sospetta UA/NSTEMI deve comprendere l'opinione del medico sul fastidio riferito dal paziente. In particolare va indicato in quale delle seguenti tre categorie questo rientra: probabilità elevata, intermedia o bassa di ischemia acuta provocata da CAD (Tab. 5).

Sebbene la presenza di caratteristiche tipiche aumenti in maniera sostanziale la probabilità di una CAD, la presenza di caratteristiche atipiche di dolore toracico, come un dolore ben localizzato o la riproduzione della sintomatologia mediante la palpazione, *non escludono* la possibilità di una ACS. Nel Multicenter Chest Pain Study, è stata fatta diagnosi di ischemia acuta nel 22% dei pazienti che si presentavano presso il Pronto Soccorso/DEA con un dolore ben localizzato e nel 13% dei pazienti che riferivano un dolore di tipo pleuritico. Ancora, nel 7% dei pazienti in cui il dolore era completamente riprodotto dalla palpazione è stata alla fine diagnosticata una ACS (27). Il progetto ACI-TIPI (Acute Cardiac Ischemia Time-Insensitive Predictive Instrument) ha rilevato che l'età avanzata, il sesso maschile, la presenza di dolore a livello del torace o del braccio sinistro e il riconoscimento del dolore o del senso di oppressione a livello del torace come il sintomo iniziale più importante aumentavano tutti la probabilità di un'ischemia acuta.

Caratteristiche demografiche e anamnesi nella diagnosi e nella stratificazione del rischio

Nella maggior parte degli studi sulle ACS, la presenza di un pregresso IM si associa non solo con un elevato rischio di CAD ostruttiva (30), ma anche con un aumentato rischio di CAD multivasale.

Esistono delle differenze fra donne e uomini nella presentazione clinica di una ACS *(vedi Sezione VI, A)*. Una percentuale inferiore di donne rispetto agli uomini si presenta con un STEMI e – fra i pazienti che non presentano un sopraslivellamento del tratto ST – un minor numero di donne rispetto agli uomini presenta un IM (31). Le donne con una sospetta ACS hanno una minore probabilità di presentare una CAD rispetto agli uomini con una presentazione clinica simile e – quando nelle donne si ha una CAD – essa tende a essere meno grave. Se è presente un STEMI, la prognosi delle donne tende a essere peggiore, anche quando i dati vengono aggiustati in base all'età più avanzata e alla maggiore comorbilità delle donne. Tuttavia, la prognosi delle donne con una UA è significativamente migliore rispetto a quella degli uomini, mentre la prognosi del NSTEMI è simile per gli uomini e per le donne (32,33).

I pazienti più anziani *(vedi Sezione VI, D)* presentano un rischio aumentato sia di CAD (34, 35) che di CAD multivasale; inoltre, essi hanno un rischio più elevato di eventi sfavorevoli rispetto ai pazienti più giovani. Il rischio aumenta in maniera esponenziale dopo i 70 anni d'età. L'aumento del rischio è legato in parte alla presenza di una CAD sottostante più diffusa e più grave e di una disfunzione ventricolare sinistra più grave nei pazienti anziani, ma l'età di per sé sembra costituire un fattore di rischio indipendente, probabilmente a causa della comorbilità. I pazienti più anziani hanno anche una maggiore probabilità di presentarsi con sintomi atipici.

Nei pazienti con sintomi di una probabile ACS, alcuni dei fattori di rischio tradizionali per CAD (per esempio, ipertensione, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta) sono solo debolmente predittivi della probabilità di ischemia acuta (29, 36) e sono molto meno importanti rispetto ai sintomi, ai rilievi ECG e ai marker cardiaci. *Di conseguenza, la presenza o l'assenza di questi fattori di rischio tradizionali non deve essere utilizzata per stabilire se un paziente va ricoverato o comunque trattato per una ACS.* Sebbene una storia familiare di CAD precoce faccia sorgere interessanti interrogativi sul ruolo che la componente genetica può avere nello sviluppo di questa sindrome, essa non costituisce un indicatore utile di diagnosi o prognosi nei pazienti valutati per probabili sintomi di una ACS. Tuttavia, diversi di questi fattori di rischio hanno importanti implicazioni prognostiche e terapeutiche. Il diabete e l'arteriopatia extracardiaca (periferica o carotidea) costituiscono i principali fattori di rischio di una prognosi sfavorevole nei pazienti con una ACS (vedi Sezione VI, B). I pazienti che presentano una ACS – sia associata a sopraslivellamento del tratto ST (37) che non associata a sopraslivellamento del tratto ST (10) –presentano una mortalità e un rischio di insufficienza cardiaca significativamente più elevati. Per la maggior parte, questo aumento del rischio è dovuto alla maggiore gravità della CAD e della disfunzione ventricolare sinistra sottostanti, ma in molti studi il diabete ha un significato prognostico che va oltre questi rilievi. Allo stesso modo, una storia di ipertensione arteriosa si associa con un aumento del rischio di eventi avversi.

Sorprendentemente, la condizione di fumatore è associata con una minore mortalità nell'ambito di una ACS (38-40), soprattutto a causa della presenza di una CAD sottostante meno grave. Sembra che il "paradosso dei fumatori" rappresenti la tendenza dei fumatori a sviluppare trombi su placche meno gravi e a un'età inferiore rispetto ai non fumatori.

L'uso di cocaina è stato annoverato fra le causa di ACS, presumibilmente in relazione alla capacità di questa droga di provocare spasmo e trombosi coronarica, oltre al suo effetto diretto sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa e la sua tossicità miocardica (vedi Sezione VI, E). È importante indagare sull'uso di cocaina nei pazienti con una sospetta ACS, soprattutto nei pazienti più giovani (<40 anni).

4. Cause non cardiache di peggioramento dei sintomi secondari all'ischemia miocardica.

Raccomandazione

Classe I

1. **La valutazione iniziale del paziente con una ACS deve comprendere la ricerca delle cause non coronariche che possono spiegare la comparsa dei sintomi. *(Livello di evidenza: C)***

Le informazioni che il medico trae dall'anamnesi iniziale, dall'esame obiettivo e dall'ECG (Tab. 5) devono metterlo in grado di individuare ed escludere da ulteriori valutazioni i pazienti che vengono classificati come "non affetti da un disturbo di natura ischemica". Si tratta dei pazienti con dolore non cardiaco (per esempio, disturbi muscolo-scheletrici o esofagei) o con dolore cardiaco non dovuto a ischemia miocardica (per esempio, pericardite acuta). I pazienti rimanenti devono essere sottoposti a una valutazione più completa al fine di individuare le cause di UA secondaria che potrebbero modificare il trattamento del

paziente. Questa valutazione deve comprendere un esame obiettivo che permetta di evidenziare la presenza di altre malattie cardiache, un ECG per individuare eventuali aritmie, la misurazione della temperatura corporea e della pressione arteriosa e la determinazione dell'emoglobina e dell'ematocrito. Le patologie cardiache diverse dalla CAD che possono causare ischemia miocardica comprendono la stenosi aortica e la cardiomiopatia ipertrofica. Nel caso di un'angina secondaria, i fattori che aumentano la domanda miocardica di ossigeno o riducono l'apporto di ossigeno al cuore possono provocare o peggiorare l'ischemia in presenza di una CAD significativa sottostante. Un sanguinamento gastrointestinale non riconosciuto in precedenza costituisce una frequente causa secondaria del peggioramento della CAD e della comparsa dei sintomi di una ACS dovuta all'anemizzazione. Il peggioramento acuto di una broncopneumopatia cronica ostruttiva (COPD) (con o senza un'infezione sovrapposta) può provocare una riduzione tale della saturazione d'ossigeno da condurre a un peggioramento dei sintomi ischemici nei pazienti affetti da CAD. La presenza di un aumentato fabbisogno di ossigeno da parte del cuore può essere suggerita dalla presenza di febbre, di segni di ipertiroidismo, di tachiaritmie sostenute o di valori pressori marcatamente aumentati. Un'altra causa di aumentato consumo miocardico di ossigeno è la presenza di una fistola arterovenosa nei pazienti sottoposti a dialisi.

Nella maggior parte dei pazienti che si presentano in Pronto Soccorso/DEA con i sintomi di una *probabile* ACS, a valutazione completata, non si riscontra un problema cardiaco. Un recente studio clinico su una metodica di valutazione predittiva ha preso in considerazione 10.689 pazienti con una sospetta ACS (11). Per essere inclusi in questo studio, i pazienti dovevano avere >30 anni d'età e presentare come sintomo principale un dolore o un fastidio a livello del torace, del braccio sinistro, della mandibola o in sede epigastrica; dispnea; vertigini; cardiopalmo o un altro sintomo suggestivo di ischemia miocardica. A valutazione completata, si concludeva che 7996 pazienti (75%) *non* presentavano un'ischemia acuta.

5. Valutazione del rischio di morte nei pazienti con UA/NSTEMI. Nei pazienti che soddisfano i criteri per la diagnosi di UA/NSTEMI, la comparsa recente di sintomi ischemici costituisce il più forte predittore del rischio di morte. Le linee guida AHCPR su Angina instabile: Diagnosi e Trattamento identificano i pazienti a basso rischio come quelli che non riferiscono angina notturna o a riposo e che presentano un ECG normale o invariato (1). I pazienti ad alto rischio sono stati identificati come coloro che si presentano con edema polmonare; dolore a riposo in atto della durata di >20 minuti; angina con un galoppo da S_3, rantoli o soffio da insufficienza mitralica (MR) di nuova comparsa o in peggioramento; ipotensione; variazioni reversibili del tratto ST $\geqslant$1 mm. I pazienti che non presentano alcuna delle caratteristiche considerate ad alto o a basso rischio vengono definiti "a rischio intermedio".

Questi semplici criteri clinici sono stati testati in maniera prospettica in un campione di pazienti consecutivi che si presentavano con sintomi suggestivi di una ACS (41). Dopo aver condotto uno screening iniziale per escludere i pazienti con IMA o arresto cardiaco, i pazienti che ricevevano terapia trombolitica e i pazienti a cui veniva diagnosticata una condizione non cardiaca, solo il 6% dei pazienti in cui era stata fatta diagnosi di UA veniva classificato come a basso rischio. Questa popolazione a basso rischio non andava incontro a morte o IM nei 30 giorni successivi all'iniziale presentazione in Pronto Soccorso/DEA. Al contrario, la mortalità a 30 giorni era dell'1,2% nei pazienti a rischio intermedio e dell'1,7% nei pazienti classificati ad alto rischio. Queste osservazioni hanno quindi fornito una conferma alle raccomandazioni espresse nelle linee guida precedenti. I pazienti con UA a basso rischio possono essere trattati agevolmente in ambiente ambulatoriale. I pazienti con UA ad alto rischio necessitano di una rapida stabilizzazione clinica in un ambiente di terapia intensiva in ospedale. Per i pazienti a rischio intermedio, bisogna mettere a punto un trattamento individualizzato, sulla base del giudizio clinico. Questi pazienti di solito vanno ricoverati e hanno bisogno di un monitoraggio continuo, ma ordinariamente non hanno bisogno di un'unità di terapia intensiva.

L'*andamento temporale dell'angina* è caratterizzato dalla valutazione dei cambiamenti della durata degli episodi, della loro frequenza e della soglia ischemica. In particolare, è utile stabilire se l'entità dello sforzo fisico o dello stress emotivo che provoca la comparsa dei sintomi si è ridotta, se i sintomi si verificano a riposo e se questi insorgono mentre il paziente dorme e sono tali da svegliarlo. L'integrazione di questi dati in un punteggio può migliorare la capacità di predire la prognosi (42,43). Sebbene l'angina di nuova comparsa sia di per sé associata a un rischio più elevato rispetto all'angina stabile continua, la maggior parte del suo contributo a una prognosi sfavorevole è determinata dalla sua gravità, dalla sua frequenza e dal suo andamento temporale (42,44).

Molteplici studi hanno dimostrato che un pregresso IM costituisce un fattore di rischio di primo piano per una prognosi sfavorevole sia nel STEMI che nella UA/NSTEMI (10). Anche i pazienti che presentano sintomi di insufficienza cardiaca acuta e/o cronica hanno un rischio sostanzialmente più elevato.

Esame obiettivo

I principali scopi dell'esame obiettivo sono l'identificazione di potenziali cause precipitanti l'ischemia miocardica, come l'ipertensione o la tireotossicosi non controllate, e le condizioni di comorbilità, come le patologie polmonari; l'esame obiettivo serve inoltre a valutare l'impatto emodinamico dell'evento ischemico. In ogni singolo paziente con sospetta ACS bisogna eseguire una corretta misurazione dei parametri vitali (la pressione arteriosa a livello di entrambe le braccia, la frequenza cardiaca, la temperatura) e un esame completo del torace e del sistema cardiovascolare. I pazienti che presentano un'evidenza di disfunzione ventricolare sinistra all'esame obiettivo (rantoli, galoppo da S_3), o che presentano una MR acuta, hanno – con una maggiore probabilità – una grave CAD di base e hanno un rischio elevato di una prognosi avversa. Un'anamnesi positiva per vasculopatia periferica è molto importante; allo stesso modo, l'esame clinico dei vasi periferici può fornire importanti informazioni prognostiche. Il rilievo di soffi o di polsi iposfigmici suggerisce la presenza di una patologia vascolare extracardiaca (carotidea, aortica, periferica) e identifica i pazienti che hanno una probabilità più elevata di presentare una CAD significativa.

Alcuni elementi forniti dall'esame obiettivo possono essere cruciali per formulare importanti diagnosi differenziali nei pazienti con dolore toracico. In particolare, diverse patologie comportano un rischio significativo per la prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*, se non vengono diagnosticate nella fase acuta. La presenza di una dissezione aortica è suggerita dalla presenza di dolore a livello del dorso, di polsi asimmetrici o di un soffio da insufficienza aortica. Una pericardite acuta è suggerita dalla presenza di sfregamenti pericardici e un tamponamento cardiaco può essere evidenziato dalla presenza di un polso paradosso. Bisogna sospettare un pneumotorace quando sono presenti una dispnea a insorgenza improvvisa, un dolore toracico di natura pleuritica e rilievi obiettivi toracici non corrispondenti a un problema pleuritico.

Di recente, è stata sottolineata l'importanza dello shock cardiogeno nei pazienti con NSTEMI. Sebbene la maggior parte della letteratura sullo shock cardiogeno si riferisca al STEMI, gli studi SHOCK (SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK) (45), GUSTO-II (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries) (45a) e PURSUIT (10) hanno dimostrato che fino al 5% dei pazienti con NSTEMI presenta uno shock cardiogeno e che il tasso di mortalità che si accompagna a questa condizione è >60%. Per questo, l'ipotensione e l'ipoperfusione d'organo costituiscono un'emergenza medica nel NSTEMI.

6. Elementi fondamentali per la stratificazione del rischio

Elettrocardiogramma

L'ECG ha un ruolo cruciale, non solo per supportare il sospetto clinico di CAD, ma anche per fornire informazioni prognostiche basate sul tipo e sull'entità delle anomalie (46-49). *La registrazione eseguita mentre è in atto la sintomatologia che ha portato il paziente all'osservazione medica ha un valore particolare*. È molto importante ricordare che variazioni transitorie del tratto ST (⩾0,05 mV), che compaiono durante un episodio insorto a riposo e che scompaiono quando i sintomi in questione regrediscono, indicano fortemente la presenza di un'ischemia acuta e suggeriscono una probabilità molto elevata di una grave CAD di base. I pazienti in cui l'ECG eseguito al momento della presentazione clinica suggerisce una CAD acuta devono essere valutati con maggiore accuratezza diagnostica; in tali casi – se possibile – è estremamente utile fare il confronto con un ECG precedente (Tab. 5) (50-51).

Sebbene imperfetto, l'ECG 12 derivazioni riveste un ruolo centrale nell'iter che deve essere seguito nella valutazione e nel trattamento dei pazienti con disturbi acuti di natura ischemica (Fig. 1, Tab. 5). La diagnosi di IMA viene confermata mediante il dosaggio seriato dei marker cardiaci in oltre il 90% dei pazienti che si presentano con un sopraslivellamento del tratto ST ⩾0,1 mV in ⩾2 derivazioni contigue: questi pazienti devono essere considerati candidati potenziali a una terapia di riperfusione in fase acuta. I pazienti che si presentano con un sottoslivellamento del tratto ST vanno inizialmente considerati come affetti da UA o NSTEMI; la distinzione fra queste due diagnosi si basa alla fine sul rilievo dei marker di necrosi miocardica a livello ematico (6, 18, 52).

I pazienti con UA e sottoslivellamento reversibile del tratto ST presentano un aumento dell'attività della trombina, che si riflette nell'aumento dei livelli di fibrinopeptidi circolanti e nel più frequente rilievo coronarografico di lesioni complesse, che suggeriscono una trombosi (53). Fino al 25% dei pazienti con NSTEMI ed elevati livelli di CK-MB sviluppano poi un IM con onda Q, mentre il restante 75% presenta un IM non-Q. La terapia di riperfusione in fase acuta è controindicata nei pazienti che presentano una ACS senza sopraslivellamento del tratto ST, eccetto che nel caso di un infarto posteriore isolato, indicato da un sottoslivellamento del tratto ST nelle derivazioni V1-V3 e/o da un isolato sopraslivellamento del tratto ST nelle derivazioni posteriori (54). Anche la presenza di onde T invertite può indicare un'ischemia o un infarto non-Q. Nei pazienti in cui si sospetta – dal punto di vista clinico – una ACS, la presenza di un'inversione delle onde T significativa (⩾0,2 mV) e simmetrica nelle derivazioni precordiali suggerisce fortemente un'ischemia acuta, in particolare dovuta a una stenosi critica dell'arteria discendente anteriore (LAD) (55). I pazienti con queste caratteristiche elettrocardiografiche presentano spesso un'ipocinesia della parete anteriore e sono ad alto rischio se trattati in maniera conservativa (56). Un intervento di rivascolarizzazione spesso provoca la scomparsa sia dell'inversione delle onde T che delle alterazioni cinetiche (57). La presenza di alterazioni non specifiche del tratto ST e delle onde T, solitamente definite come uno slivellamento del tratto ST <0,05 mV o come un'inversione dell'onda T ⩽0,2 mV, è meno utile rispetto ai rilievi elencati in precedenza. Anche il rilievo di onde Q ⩾0,04 sec ha un'importanza limitata nella diagnosi di UA, sebbene – suggerendo un pregresso IM – indichi un'elevata probabilità di una CAD significativa. La presenza di un'onda Q isolata nella derivazione III può non avere un significato patologico, soprattutto in assenza di anomalie della ripolarizzazione nelle derivazioni inferiori. Un ECG perfettamente normale in un paziente con dolore toracico non esclude la possibilità di una ACS, dal momento che – in una percentuale variabile dall'1% al 6% di questi pazienti – si dimostra alla fine che si è trattato di un IMA (per definizione, un NSTEMI) e – nel ⩾4% – si diagnostica poi una UA (47, 58, 59).

Devono essere prese in considerazione le cause alternative più comuni di alterazioni del tratto ST e dell'onda T. Nei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST, vanno considerati: un aneurisma del LV, una pericardite, l'angina di Prinzmetal, la ripolarizzazione precoce e la sindrome di Wolff-Parkinson-White. Patologie acute del sistema nervoso centrale e l'assunzione di antidepressivi triciclici o fenotiazine possono provocare la comparsa di onde T negative profonde.

Diversi ricercatori hanno dimostrato che si può individuare un gradiente del rischio di morte e di eventi ischemici cardiaci sulla base del tipo di anomalie ECG (48, 60, 61). I pazienti con una ACS e un ECG non valutabile per ischemia miocardica (blocco di branca, ritmo da pace-maker, ipertrofia ventricolare sinistra) sono quelli a maggior rischio di morte, seguiti dai pazienti con slivellamento del tratto ST (sia sopra- che sottoslivellamento); i pazienti con un'inversione isolata delle onde T o con un ECG normale sono quelli che presentano il rischio minore. È importante sottolineare che le informazioni prognostiche fornite dall'ECG costituiscono un predittore indipendente di morte, anche dopo aver aggiustato il rischio sulla base dei rilievi clinici e della misurazione dei marker cardiaci (60-63).

Oltre alla presenza o assenza di uno slivellamento del tratto ST o di un'inversione delle onde T come specificato in precedenza, ci sono evidenze che l'*entità* delle anomalie ECG fornisca importanti informazioni prognostiche. Infatti, Lloyd-Jones et al. (64) hanno riportato che la diagnosi di IMA non-Q era 3-4 volte più probabile nei pazienti con oppressione toracica che presentavano un sottoslivellamento del tratto ST in ⩾3 derivazioni elettrocardiografiche e/o un sottoslivellamento del tratto ST ⩾2 mm. I ricercatori del TIMI (Thrombolysis In Myocardial Ischemia) III (60) hanno dimostrato che l'incidenza a un anno di morte o nuovo IM nei pazienti che presentavano uno slivellamento del tratto ST ⩾0,05 mm era del 16,3%, rispetto al 6,8% dei pazienti con modificazioni isolate delle onde T e dell'8,2% nei pazienti che non presentavano modificazioni ECG.

Dal momento che un solo ECG 12 derivazioni fornisce semplicemente la fotografa istantanea in un dato momento di un processo che invece è dinamico, sono stati eseguiti studi circa l'utilità di tracciati elettrocardiografici seriati o di metodiche di monitoraggio continuo del tratto ST (46). Sebbene ECG seriati aumentino la probabilità di diagnosticare un IMA (65-67), questa probabilità è ancora maggiore con misurazioni seriate dei marker cardiaci (68). Il monitoraggio continuo dell'ECG 12 derivazioni, al fine di rilevare variazioni del tratto ST sia sintomatiche che asintomatiche, si può realizzare mediante apparecchi programmabili controllati da microprocessori. L'esperienza clinica suggerisce che il monitoraggio continuo dell'ECG identifica episodi ischemici che non verrebbero individuati con la sola esecuzione di un ECG standard a 12 derivazioni al momento della presentazione clinica e che gli episodi di ischemia transitoria forniscono informazioni prognostiche indipendenti, che indicano un aumento del rischio di morte, di IM non fatale e della necessità di un intervento di rivascolarizzazione miocardica in urgenza (69, 70). Tuttavia, per poter stabilire in maniera definitiva l'utilità clinica del monitoraggio continuo dell'ECG 12 derivazioni, sono necessarie ulteriori osservazioni chiarificatrici.

7. Nomogrammi-guida nel processo decisionale che combinano caratteristiche cliniche e rilievi ECG. I rilievi ECG sono stati incorporati all'interno di nomogrammi basati su modelli matematici, messi a punto per guidare il processo decisionale del medico nel triage dei pazienti che giungono alla sua attenzione per dolore toracico (46). Gli scopi di questi nomogrammi comprendono l'identificazione dei pazienti a basso rischio di eventi cardiaci, di quelli con ischemia miocardica o IMA e la valutazione della prognosi (28, 58, 71-76).

8. Marker biochimici cardiaci. I marker biochimici cardiaci sono utili sia per la diagnosi di necrosi miocardica che per la stima della prognosi. La perdita dell'integrità della membrana dei miociti che vanno incontro a necrosi consente alle macromolecole intracellulari di diffondere nell'interstizio cardiaco e quindi all'interno dei vasi linfatici e del microcircolo cardiaco (77). Alla fine, queste macromolecole, che vengono indicate collettivamente come *marker biochimici cardiaci*, sono rilevabili a livello della circolazione periferica. Per avere la massima accuratezza diagnostica, un marker di danno miocardico nel sangue circolante deve essere presente ad alta concentrazione nel miocardio e assente negli altri tessuti (52, 77, 78). Deve essere rilasciato rapidamente nel sangue circolante dopo il danno miocardico e deve esserci una relazione di proporzionalità diretta fra l'entità del danno miocardico e il livello misurato del marker. Infine, il marker deve persistere nel sangue per un intervallo di tempo tale da fornire una buona finestra temporale per l'esecuzione di una tecnica di dosaggio facile, economica e rapida. Sebbene nessun marker biochimico disponibile al momento attuale soddisfi tutti i criteri discussi in precedenza, le troponine cardio-specifiche presentano diverse caratteristiche interessanti e stanno guadagnando consensi come marker biochimici di scelta nella valutazione dei pazienti con ACS (6).

Per i pazienti che si presentano senza sopraslivellamento del tratto ST, in cui la diagnosi può non essere chiara, i marker biochimici cardiaci sono utili per confermare la diagnosi di IM. Inoltre, essi forniscono preziose informazioni prognostiche, in quanto esiste una relazione quantitativa fra l'entità dell'aumento dei livelli del marker e il rischio di una prognosi negativa (79).

Creatin-kinasi

Fino a pochissimo tempo fa, la CK-MB costituiva il principale marker sierico cardiaco utilizzato nella valutazione delle ACS. Nonostante la sua utilizzazione routinaria, la CK-MB presenta gravi limiti. I ridotti livelli di CK-MB nel sangue delle persone sane limitano la sua specificità per la necrosi miocardica. La CK-MB può essere elevata anche in presenza di un danno grave a livello della muscolatura scheletrica (52, 80, 81). A livello miocardico esiste una sola isoforma della CK-MB (la $CK\text{-}MB_2$), mentre a livello plasmatico ne esistono diverse isoforme (o sottoforme) ($CK\text{-}MB_1$). L'utilizzo di un livello assoluto di $CK\text{-}MB_2$ >1 U/l e di un rapporto $CK\text{-}MB_2/CK\text{-}MB_1$ >1,5 ha aumentato la sensibilità per la diagnosi di IM entro le prime sei ore con le convenzionali tecniche di dosaggio della CK-MB, ma questo test ha le stesse carenze in termini di specificità cardiaca assoluta che hanno le CK-MB di per sé (82). Inoltre, questa tecnica di dosaggio non è disponibile ovunque.

Troponine cardiache

Il complesso della troponina è costituito da 3 subunità: TnT, TnI e troponina C (TnC) (81). Sono state messe a punto metodiche basate su anticorpi monoclonali per rilevare la TnT cardio-specifica (cTnT) e la TnI cardio-specifica (cTnI), in quanto le sequenza aminoacidiche delle isoforme muscolari scheletriche e cardiache – sia per la TnT che per la TnI – sono abbastanza dissimili. Dal momento che la muscolatura liscia e quella cardiaca presentano le medesime isoforme della TnC, non sono state messe a punto tecniche di dosaggio della TnC per scopi clinici. Di conseguenza, in queste linee guida, l'espressione "troponine cardiache" si riferisce sia alla cTnT che alla cTnI che a entrambe.

Dal momento che la cTnT e la cTnI possono non essere rilevabili nei soggetti in buona salute, il valore di "cut-off" per individuare livelli elevati di cTnT e cTnI può essere stabilito appena al di sopra del limite superiore della metodica, per una popolazione normale in buona salute; ciò ha portato alcuni ricercatori a utilizzare l'espressione di "danno miocardico minore" o "microinfarto" per i pazienti con livelli rilevabili di troponina, ma non di CK-MB, a livello ematico (83). Esistono segnalazioni in letteratura di casi isolati che confermano l'evidenza istologica di

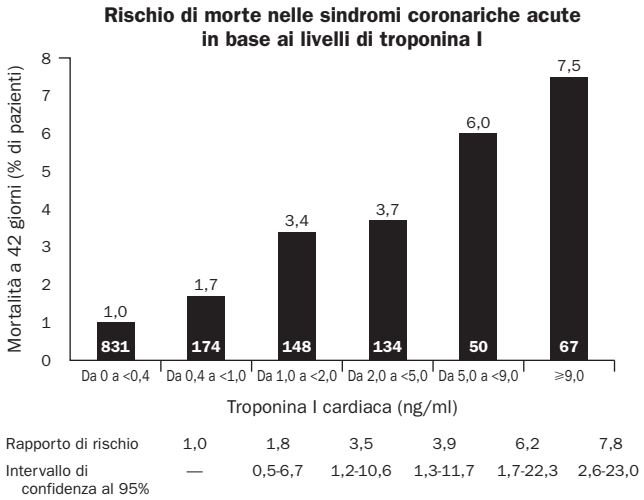


Figura 4. Rapporto fra i livelli di troponina I cardiaca e il rischio di morte nei pazienti con ACS. Per gentile concessione, da N Engl J Med 1996;335:1342-9.

necrosi miocitaria focale (microinfarto) nei pazienti con elevati livelli di troponina e normali valori di CK-MB (6, 84, 85); questo indica che si può individuare la presenza di una necrosi miocardica con un'aumentata sensibilità. È stato stimato che circa il 30% dei pazienti che si presentano con dolore a riposo senza sopraslivellamento del tratto ST e sarebbero altrimenti etichettati come affetti da UA, a causa di un mancato aumento delle CK-MB, hanno in realtà un NSTEMI, quando si va a eseguire una valutazione completa dosando una troponina cardio-specifica.

Elevati livelli di cTnT o cTnI forniscono informazioni prognostiche che vanno ben oltre quelle fornite dalle caratteristiche cliniche del paziente, dall'ECG al momento della presentazione clinica e dal test ergometrico eseguito predimissione (61, 62, 86-88). Inoltre, fra i pazienti che non presentano un sopraslivellamento del tratto ST e hanno normali livelli di CK-MB, elevate concentrazioni di cTnT o cTnI identificano quelli che presentano un aumentato rischio di morte (61, 62). Infine, esiste una relazione quantitativa fra la cTnT o la cTnI misurate e il rischio di morte nei pazienti che si presentano con una ACS (61, 62, 89) (Fig. 4). Il rischio incrementale di morte o IM nei pazienti con troponina positiva rispetto ai pazienti con troponina negativa è riassunto nelle Tabb. 7 e 8. Tuttavia, le troponine non devono essere considerate l'*unico* marker di rischio, in quanto i pazienti che non presentano un aumento della troponina possono ugualmente presentare un rischio sostanziale di prognosi sfavorevole. Nessun marker è completamente sensibile e specifico a questo proposito. Con le tecniche di dosaggio attualmente disponibili, la cTnT e la cTnI hanno la medesima sensibilità e specificità per il rilievo di danno cardiaco (90). La scelta deve essere fatta sulla base dei costi e delle metodiche che si hanno a disposizione presso la propria istituzione.

I pazienti che si presentano senza sopraslivellamento del tratto ST e hanno elevati livelli di una troponina cardio-specifica possono ricevere un beneficio maggiore rispetto agli altri pazienti dal trattamento con gli inibitori della GP piastrinica IIb/IIIa e con le eparine a basso peso molecolare (LMWH). Per esempio, nello studio CAPTURE (c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina), i pazienti con UA ed elevati livelli di cTnT al momento della presentazione clinica avevano un'incidenza di morte o di IM non fatale del 23,9% se ricevevano il placebo, contro il 9,5% se ricevevano l'abciximab (p=0,002) (91); fra i pazienti con normali livelli di cTnT, l'incidenza di morte o IM era del 7,5% nel gruppo placebo rispetto al 9,4% nel gruppo abciximab (p=NS). Risultati simili sono stati riportati per la cTnT e la cTnI con l'inibitore della GP IIb/IIIa tirofiban (92) e risultati simili sono stati anche riportati dallo studio FRISC (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) su pazienti con UA randomizzati a dalteparina vs placebo. Nel gruppo placebo, l'incidenza di morte o IM non fatale a 40 giorni aumentava progressivamente con i valori di cTnT e andava dal 5,7% nel terzile inferiore al 12,6% e al 15,7% nel secondo e nel terzo terzile, rispettivamente (93). Nel gruppo dei pazienti trattati con dalteparina, le incidenze erano del 4,7%, del 5,7% e dell'8,9% nei diversi terzili dei livelli di cTnT, con una riduzione degli eventi del 17,5% nel terzile inferiore, ma del 43% e del 55% rispettivamente nei due terzili superiori dei livelli di cTnT.

Tabella 7. Rischio di morte associato con una troponina positiva nei pazienti con sospetta ACS

	Risultato della troponina, decessi/n. totale di pazienti				
Sottogruppo* (n. di studi)	**Tn negativa**	**Tn positiva**	**RR globale**	**IC 95%**	**Bibliografia**
TnT					
Studi di mortalità totale (4)	30/1092	45/462	3,1	1,9-4,9	61, 94-97
Studi di mortalità cardiaca (7)	31/1689	52/744	3,8	2,4-6,0	83, 86, 89, 98-101
Tutti gli studi sulla TnT (11)	61/2781	97/1206	3,4	2,5-4,7	
TnI					
Studi di mortalità totale (3)	34/1451	49/815	3,1	2,0-4,9	62, 96, 102
Studi di mortalità cardiaca (2)	3/905	26/384	25	11-56	83, 101
Tutti gli studi sulla TnI (5)	37/2356	75/1199	5,0	3,4-7,5	
TnT e TnI combinate					
Studi di mortalità totale (6)	40/1993	68/1057	3,3	2,2-4,8	61, 94, 95, 97
Studi di mortalità cardiaca (7)	28/1641	55/792	5,0	3,2-7,9	83, 86, 89, 98-101
Tutti gli studi (13)†	68/3634	123/1849	3,9	2,9-5,3	

* Gli studi sono raggruppati sulla base della definizione di mortalità che utilizzano (totale o cardiaca).
† Tre studi (4 articoli) hanno valutato sia la TnT che la TnI negli stessi pazienti (61, 83, 96, 101). Per evitare di contare questi pazienti due volte, nel calcolo del RR globale sono stati presi in considerazione solo i risultati di una delle due Tn, scelta a caso. Per uno studio (83), sono stati utlizzati i risultati della TnI e per altri due studi (61, 101) sono stati utilizzati i risultati della TnT. I dati sulla TnT del GUSTO IIA (61, 96) sono stati tratti dal lavoro di Ohman et al. (61).
Da P. A. Heidenreich and M. A. Hlatky for the UCSF-Stanford Evidence-based Practice Center (AHCPR).

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

Tabella 8. Rischio di morte o IM associato con una troponina positiva nei pazienti con UA

Sottogruppo (n. di studi)	Risultato della troponina, decessi/n. totale di pazienti		RR globale	IC 95%	Bibliografia
	Tn negativa	Tn positiva			
TnT (5)	43/667	62/301	3,7	2,5-5,6	95
TnI (2)	7/163	10/35	5,7	1,8-18,6	89, 103-105
TnT e TnI combinate* (6)	47/737	67/322	3,8	2,6-5,5	87, 103

* Uno studio ha valutato sia la TnT che la TnI negli stessi pazienti (103). Per evitare di contare questi pazienti due volte, nel calcolo del RR globale sono stati presi in considerazione solo i risultati di una delle due Tn, scelta a caso.
Da P. A. Heidenreich and M. A. Hlatky for the UCSF-Stanford Evidence-based Practice Center (AHCPR).

Mioglobina

Sebbene la mioglobina – proteina a basso peso molecolare dotata di un gruppo eme, presente sia a livello della muscolatura scheletrica che di quella cardiaca – non sia cardio-specifica, viene rilasciata dal miocardio infartuato più rapidamente rispetto alla CK-MB e alla troponina e può essere rilevata appena due ore dopo l'esordio della necrosi miocardica. Tuttavia, il valore clinico di determinazioni seriate della mioglobina per la diagnosi di IM è limitato dal breve intervallo di tempo in cui resta elevata (meno di 24 ore) e dalla mancanza di specificità per il tessuto miocardico. Perciò, non è corretto basarsi su un aumento isolato della mioglobina nelle prime 4-8 ore dall'insorgenza della sintomatologia nei pazienti con un ECG non diagnostico per formulare la diagnosi di IM; in questa situazione, bisogna ricorrere a marker più specifici, come le CK-MB, la TnI o la TnT (106, 107). Tuttavia, a causa della sua elevata sensibilità, una mioglobina negativa entro le prime 4-8 ore dall'esordio dei sintomi è utile per escludere la presenza di una necrosi miocardica.

Confronto fra i marker cardiaci

Il Diagnostic Marker Cooperative Study è uno studio di grandi dimensioni, prospettico, multicentrico e in doppio cieco in cui sono state messe a confronto la sensibilità e la specificità per la diagnosi di IM della CK-MB totale (attività e massa), delle isoforme della CK-MB, della mioglobina e della cTnI e cTnT su pazienti che si presentavano in Pronto Soccorso/DEA con dolore toracico (108). Le isoforme della CK-MB e la mioglobina si sono dimostrati i marker migliori per la diagnosi precoce (entro 6 ore) di IM, mentre la cTnI e la cTnT sono risultate altamente cardio-specifiche ed estremamente efficienti per la diagnosi tardiva di IM.

La Tab. 9 mette a confronto i vantaggi e gli svantaggi dei diversi marker cardiaci per la valutazione e il trattamento dei pazienti con una sospetta ACS e senza sopraslivellamento del tratto ST all'ECG 12 derivazioni. Le troponine offrono una maggiore sensibilità diagnostica per la loro capacità di identificare i pazienti con un danno miocardico di minore entità, definito "danno miocardico minore". Questo limitato danno miocardico, tuttavia, mette comunque il paziente con ACS in una fascia ad alto rischio, in quanto si ritiene che sia secondario a microinfarti dovuti a microemboli che si distaccano da una placca instabile; è l'instabilità della placca, piuttosto che la quota di miocardio necrotico, che aumenta il rischio di eventi in questi pazienti. Inoltre, i dati tratti da studi clinici suggeriscono che la misurazione dei livelli di troponina fornisce informazioni prognostiche che vanno oltre quelle legate a semplici informazioni demografiche quali l'età del paziente, i rilievi elettrocardiografici e la misurazione delle CK-MB (61, 62). Di conseguenza, la misurazione dei livelli di troponina cardiaca costituisce un metodo efficiente per avere contemporaneamente la diagnosi di IM e informazioni circa la prognosi del paziente. Sebbene non sia sensibile o specifica come la troponina, la CK-MB (in massa) resta un marker molto utile per il rilievo di un danno miocardico più che lieve. Normali livelli di CK-MB non permettono di escludere la presenza di un danno miocardico minore con il suo eventuale rischio di prognosi avversa, rilevabile mediante le troponine cardio-specifiche. Come notato in precedenza, la misurazione delle isoforme della CK-MB è utile per la diagnosi estremamente precoce (<4 ore) di IM. Tuttavia, fino a oggi, la misurazione delle isoforme della CK-MB è rimasta confinata prevalentemente a centri di ricerca dedicati e non è stata mai testata "sul campo": resta quindi da stabilire il suo ruolo nella pratica clinica quotidiana. A causa della sua ridotta specificità per il tessuto miocardico in presenza di un danno alla muscolatura scheletrica e per l'elevata velocità di clearance dal sangue circolante, la mioglobina non va usata come *unico* marker diagnostico per l'identificazione dei pazienti con NSTEMI; tuttavia, la sua rapida comparsa nel sangue circolante la rende piuttosto utile per escludere la presenza di una necrosi miocardica.

Le troponine cardio-specifiche stanno ottenendo sempre maggiori consensi come marker biochimici principali nelle ACS. I sistemi di dosaggio delle troponine attualmente in commercio vengono sottoposti a continui aggiustamenti: nella pratica clinica vengono quindi utilizzati diversi sistemi, con diversi cut-off. È quindi necessario rivedere sempre con attenzione i risultati del dosaggio della troponina cardiaca in rapporto al laboratorio ospedaliero in cui è stata eseguita la rilevazione (6, 109). Come per ogni nuova metodica, può essere necessario un periodo di aggiustamenti progressivi, a mano a mano che il laboratorio inizia a dosare la troponina e il medico acquisisce familiarità con questo nuovo dato. Bisogna incoraggiare i medici che hanno in cura i pazienti a collaborare strettamente con i colleghi che lavorano in laboratorio, al fine di rendere il più breve possibile questa fase di transizione. In questo periodo di tempo, è consigliabile continuare a dosare la CK-MB (in massa). Va ricordato che i livelli di troponina possono non aumentare per 6 ore dall'insorgenza dei sintomi e – nel caso di un risultato negativo nelle prime 6 ore – la misurazione va ripetuta a 8-12 ore dall'insorgenza del dolore.

9. Integrazione della storia clinica con i risultati della misurazione dei marker sierici. Vista la sovrapposizione degli intervalli di tempo del rilascio dei marker biochimici cardiaci, è importante che il medico interpreti i risultati della misurazione di

Tabella 9. Marker biochimici cardiaci per la valutazione e il trattamento dei pazienti con una sospetta ACS e senza sopraslivellamento del tratto ST all'ECG 12 derivazioni

Marker	Vantaggi	Svantaggi	Il test è disponibile per l'uso clinico?	Commenti	Raccomandazioni cliniche
CK-MB	1. È una metodica rapida, accurata e dal costo limitato 2. Permette di rilevare precocemente un reinfarto	1. Manca di specificità in presenza di una patologia o di un danno alla muscolatura scheletrica, compreso un intervento chirurgico 2. Ha una ridotta sensibilità nella fase precoce di un IM (<6 ore dall'insorgenza dei sintomi) e nella fase più tardiva (>36 ore), e ancora per un danno miocardico minore (rilevabile con la troponina)	Sì	È familiare per la maggior parte dei medici	È stato il test diagnostico utilizzato di routine ed è ancora accettabile nella maggior parte delle condizioni cliniche
Isoforme delle CK-MB	1. Consentono di rilevare precocemente un IM	1. Hanno un profilo di specificità simile a quello delle CK-MB 2. Attualmente questo dosaggio richiede una particolare competenza	No	Al momento attuale, l'esperienza di questo tipo di dosaggio è limitata a centri di ricerca dedicati	È utile per il rilievo estremamente precoce (3-6 ore dopo l'esordio dei sintomi) di un IM in centri che abbiano una chiara familiarità con questa metodica
Mioglobina	1. Ha un'elevata sensibilità 2. È utile per rilevare precocemente un IM 3. Permette di rilevare la riperfusione 4. È soprattutto utile per escludere un IM	1. Ha una specificità molto bassa in presenza di una patologia o di un danno alla muscolatura scheletrica 2. Il rapido rientro dei valori nei limiti di norma limita la sua sensibilità nel caso in cui il paziente giunga tardivamente all'osservazione del medico	Sì	È un marker precoce più conveniente delle isoforme delle CK-MB a causa della più ampia disponibilità dei sistemi di dosaggio La sua rapida cinetica di rilascio rende la mioglobina utile per il monitoraggio non invasivo della riperfusione nei pazienti con un IM già diagnosticato	
Troponine cardiache	1. Costituiscono un potente mezzo per la stratificazione del rischio 2. Hanno una maggiore sensibilità e specificità rispetto alle CK-MB 3. Permettono di rilevare un IM fino a 2 settimane dopo i sintomi d'esordio 4. Sono utili per la scelta del tratta mento 5. Permettono di rilevare la riperfusione	1. Hanno una ridotta sensibilità nella fase molto precoce dell'infarto (<6 ore dall'esordio dei sintomi); è quindi necessario ripetere la misurazione a 8-12 ore, se inizialmente negativa 2. Hanno una capacità limitata di rilevare un reinfarto tardivo di piccole dimensioni	Sì	Gli studi clinici stanno fornendo in quantità sempre crescenti dati circa l'efficienza diagnostica e le potenziali implicazioni terapeutiche di questi marker	Misurazioni seriate della troponina come unico marker sono utili per diagnosticare in maniera efficiente un NSTEMI (compreso il danno miocardico minore). Il medico deve acquisire familiarità con i cut-off diagnostici che vengono utilizzati nel proprio ambiente di lavoro

questi marker alla luce del tempo intercorso fra l'esordio della sintomatologia e il prelievo del campione di sangue analizzato (6, 110, 111, 111a) (Fig. 5). Il marker di necrosi miocardica più precoce, la mioglobina, è sensibile, ma non è cardio-specifico. I marker che compaiono più tardivamente, come la TnI e la TnT, hanno una maggiore specificità, ma una minore sensibilità per la diagnosi molto precoce di necrosi miocardica (per esempio, <6 ore dall'insorgenza dei sintomi); se una misurazione precoce (<6 ore) della troponina dà risultati negativi, essa va ripetuta 8-12 ore dopo l'esordio dei sintomi. Sebbene la cinetica di rilascio delle troponine fornisca una finestra diagnostica più ampia per la diagnosi di IM anche quando i valori di CK-MB sono ritornati nei limiti di norma, questa maggiore persistenza di livelli elevati di troponina dopo un IM va tenuta presente quando si devono interpretare i risultati del dosaggio. Il lungo periodo di persistenza delle troponine cardio-specifiche a livello sierico dopo il loro rilascio (fino a 10-14 giorni) costituisce probabilmente uno svantaggio nella pratica clinica. Infatti, se un paziente che ha presentato un IM nei giorni precedenti riferisce una recidiva di dolore toracico, livelli elevati delle troponine cardio-specifiche possono sia costituire la coda dell'evento passato che indicare la presenza di un nuovo danno miocardico. In questo caso, può risultare utile il dosaggio della mioglobina sierica, nonostante la sua minore specificità rispetto alla troponina. Una mioglobina negativa indica che gli elevati livelli di troponina sono dovuti a un danno miocardico recente (<10-14 giorni), ma non acuto.

Una metodica promettente sia per individuare che per escludere un IMA entro 6 ore dall'insorgenza dei sintomi è la valutazione delle variazioni (valori Δ) delle concentrazioni sieriche dei marker. Dal momento che le tecniche di dosaggio stanno diventando sempre più sensibili e precise, questo metodo permette di identificare incrementi significativi dei marker considerati, anche per valori ancora nei limiti della normalità. In questo modo, basandosi sui valori Δ, si possono scegliere – fra i pazienti che non presentano sopraslivellamento del tratto ST – i candidati più idonei alla terapia con inibitori della GP IIb/IIIa; ancora, per i pazienti con valori Δ negativi, va presa in considerazione l'esecuzione di un test ergometrico precoce (112-114).

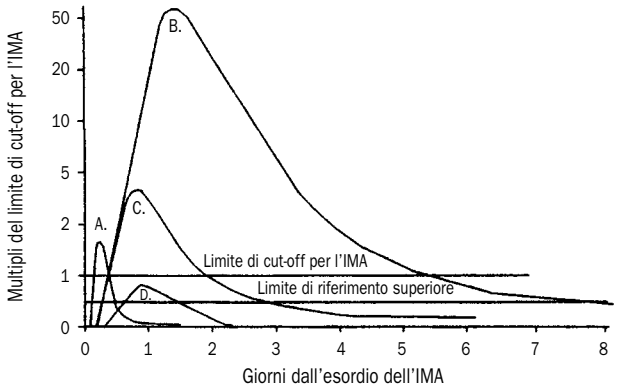


Figura 5. Rappresentazione grafica dell'andamento dei livelli ematici dei marker cardiaci in rapporto al tempo intercorso dall'insorgenza dei sintomi. Picco A: rilascio precoce della mioglobina o delle isoforme delle CK-MB dopo un IMA. Picco B: troponine cardiache dopo un IMA. Picco C: CK-MB dopo un IMA. Picco D: troponine cardiache dopo una UA. I dati sono rappresentati su una scala relativa, in cui il punto 1,0 indica il cut-off della concentrazione del marker per la diagnosi di IMA. Riprodotta, per gentile concessione, da National Academy of Clinical Biochemistry, Washington, DC. Standards of laboratory practice: recommendations for use of cardiac markers in coronary artery disease. November 5, 1999.

Dosaggio dei marker cardiaci al letto del paziente

I marker cardiaci possono essere dosati nel laboratorio centrale di chimica, oppure mediante apparecchiature disponibili direttamente presso il Pronto Soccorso/DEA ("point-of-care" instruments) o ancora con metodiche qualitative rapide (apparecchi portatili) direttamente al letto del paziente (83). Quando si utilizza il laboratorio centrale, i risultati sono disponibili entro 60 minuti o – nella migliore delle ipotesi – entro 30 minuti. I sistemi point-of-care, se implementati al letto del paziente, hanno il vantaggio di ridurre i ritardi legati al trasporto e al processamento dei campioni presso il laboratorio centrale e possono anche eliminare i ritardi dovuti alla mancata disponibilità del laboratorio centrale a tutte le ore. Questi vantaggi devono essere però soppesati contro la necessità di un attento controllo di qualità e di un adeguato addestramento del personale di Pronto Soccorso/DEA nell'esecuzione dei dosaggi, nonché contro i maggiori costi dei sistemi point-of-care rispetto alle tradizionali determinazioni presso un laboratorio centralizzato. Inoltre, i risultati forniti da questi nuovi sistemi – al momento attuale – sono qualitativi o, nella migliore delle ipotesi, semiquantitativi. L'evoluzione tecnologica renderà possibile il dosaggio quantitativo di marker multipli, con metodiche semplici da usare; ciò migliorerà certamente la gestione – diagnostica e terapeutica – dei pazienti con una sospetta ACS in Pronto Soccorso/DEA. Stanno diventando disponibili strumenti portatili che permettono la misurazione simultanea di mioglobina, CK-MB e TnI in tempi rapidi nella sede in cui il paziente viene valutato (point-of-care) (112); è probabile che questi risultino utili nella valutazione dei pazienti con una ACS.

10. Altri marker. Altri marker biochimici per il rilievo della necrosi miocardica sono stati studiati in maniera meno estensiva di quelli citati in precedenza. Sebbene l'evidenza disponibile al momento attuale non supporti l'uso di routine di questi marker, essi presentano comunque motivi di interesse scientifico e – se misurati in un paziente con dolore toracico – forniscono un'utile informazione diagnostica aggiuntiva, che può entrare a far parte della valutazione globale della probabilità di una CAD e del livello di rischio di morte e di eventi ischemici cardiaci del paziente.

I marker dell'attività della cascata coagulativa, compresi elevati livelli plasmatici di fibrinopeptidi (115) e di fibrinogeno (116), sembrano indicare un aumento del rischio nei pazienti con ACS.

Visto il crescente interesse intorno all'ipotesi che la destabilizzazione di una placca aterosclerotica possa risultare da processi infiammatori, diversi gruppi hanno valutato i marker della fase acuta dell'infiammazione, come la proteina C-reattiva (CRP), la serum amyloid A (117) e l'interleukina-6, nei pazienti con UA. I pazienti che non presentano un'evidenza biochimica di necrosi miocardica, ma hanno elevati livelli di CRP hanno un rischio aumentato di eventi avversi, soprattutto nel caso di livelli particolarmente elevati (per esempio, nel quintile più alto della popolazione studiata) (118-121). È stato dimostrato che la presenza di elevati livelli di interleukina-6 – che costituisce il principale stimolo alla produzione di proteine della fase acuta da parte del fegato – e di serum amyloid A – altra proteina della fase acuta – ha lo stesso valore predittivo della CRP di una prognosi infausta (119-121). Sono in corso di studio come marker di rischio aumentato nei pazienti con UA elevati livelli circolanti di molecole di adesione solubili, come la intercellular adhesion molecule-1, la vascular cell adhesione molecule-1 e la selectina-E (122).

C. Trattamento immediato

Raccomandazione

Classe I

1. **Le informazioni che derivano dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dall'ECG 12 derivazioni e dal dosaggio iniziale dei marker cardiaci vanno integrate, al fine di inserire il paziente con dolore toracico in una di queste quattro categorie: patologia non cardiaca, angina cronica stabile, probabile ACS e ACS certa. *(Livello di evidenza: C)***
2. **I pazienti con una ACS certa o probabile, che presentano un ECG 12 derivazioni normale e marker cardiaci negativi, possono essere tenuti in osservazione presso una struttura dotata di monitoraggio cardiaco (per esempio, una chest pain unit): in un intervallo di tempo compreso fra le 6 e le 12 ore dopo l'inizio dei sintomi, dovranno essere sottoposti a un nuovo ECG e a una nuova determinazione dei marker cardiaci. *(Livello di evidenza: B)***
3. **Se l'ECG 12 derivazioni e la misurazione dei marker cardiaci di controllo sono nei limiti di norma, si può eseguire un test da sforzo o un test provocativo farmacologico per indurre ischemia presso il Pronto Soccorso/DEA, presso una chest pain unit o in ambiente ambulatoriale, a breve distanza di tempo dalla dimissione. I pazienti a basso rischio con un test provocativo negativo possono essere gestiti come pazienti ambulatoriali. *(Livello di evidenza: C)***
4. **I pazienti con una ACS certa e dolore in atto, marker cardiaci positivi, slivellamento del tratto ST di nuova comparsa, onde T negative profonde di nuova comparsa, instabilità emodinamica *oppure* con un test provocativo positivo devono essere ammessi in ambiente**

ospedaliero per una valutazione ulteriore. ***(Livello di evidenza: C)***

5. **I pazienti con una ACS probabile e marker cardiaci negativi che non possono eseguire un test ergometrico o presentano un ECG di base alterato devono essere sottoposti a un test provocativo farmacologico.** ***(Livello di evidenza: B)***
6. **Per i pazienti con una ACS certa e sopraslivellamento del tratto ST, va presa in considerazione una terapia di riperfusione immediata.** ***(Livello di evidenza: A)***

Integrando le informazioni che derivano dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dall'ECG 12 derivazioni e dal dosaggio iniziale dei marker cardiaci, il medico inserisce il paziente in una di queste quattro categorie: patologia non cardiaca, angina cronica stabile, probabile ACS e ACS certa (Fig. 6).

I pazienti che giungono all'osservazione del medico senza dolore, hanno un ECG normale o invariato, sono stabili dal punto di vista emodinamico e non presentano livelli aumentati dei marker cardiaci rappresentano una sfida diagnostica più che un problema terapeutico urgente. La valutazione di questi pazienti inizia con l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'ECG (vedi Tabb. 5 e 6): le informazioni ottenute in questo modo devono essere utilizzate per confermare o smentire la diagnosi di UA/NSTEMI.

Nei pazienti che hanno una bassa probabilità di CAD, devono essere prese in considerazione altre cause della presentazione clinica, compresi: dolore muscolo-scheletrico; disturbi gastrointestinali quali spasmo esofageo, gastrite, ulcera peptica o colecistite; patologie toraciche quali polmonite, pleurite, pneumotorace; pericardite; patologie di natura neuropsichiatrica quali iperventilazione o attacchi di panico (Fig. 6, B1). Per i pazienti che presentano evidenza di una delle diagnosi alternative suddette, non vanno prese in considerazione queste linee guida: questi pazienti vanno indirizzati verso un follow-up appropriato al problema che presentano (Fig. 6, C1). Nella comunicazione con il paziente, bisogna trovare un compromesso fra la rassicurazione e l'indicazione a ripresentarsi per una valutazione ulteriore, nel caso in cui i sintomi dovessero peggiorare o se la terapia non dovesse riuscire a controllare i sintomi.

In quest'ambito, si può diagnosticare anche un'angina cronica stabile (Fig. 6, B2) e i pazienti con questa diagnosi vanno trattati secondo le linee guida dell'ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile (26).

I pazienti con una probabile ACS (Fig. 6, B3 e D1) sono candidati a un'ulteriore valutazione presso una struttura specializzata (per esempio, una chest pain unit) (Fig. 6, E1). I pazienti con una ACS certa (Fig. 6, B4) vanno trattati in base alle caratteristiche dell'ECG 12 derivazioni. Per i pazienti con sopraslivellamento del tratto ST (Fig. 6, C3), va presa in considerazione una terapia di riperfusione immediata (Fig. 6, D3) e vanno seguite le linee guida dell'ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto (5); i pazienti che non presentano sopraslivellamento del tratto ST (Fig. 6, C2) possono sia essere tenuti ulteriormente in osservazione (Fig. 6, E1) che giungere a ricovero (Fig. 6, H3). I pazienti con una ACS a basso rischio (Tab. 5), che non presentano un sottoslivellamento transitorio del tratto ST ⩾0,05 mV e/o un'inversione dell'onda T ⩾0,2 mV, *non* presentano marker cardiaci positivi e hanno un test provocativo negativo (Fig. 6, H1) possono essere dimessi e seguiti in regime ambulatoriale (Fig. 6, I1).

1. Chest pain units. Per facilitare una valutazione più definitiva del paziente, evitando al tempo stesso ricoveri ospedalieri inutili per i pazienti con una probabile ACS (Fig. 6, B3) o con una ACS a basso rischio (Fig. 6, F1) e la dimissione inappropriata dal Pronto Soccorso/DEA dei pazienti con ischemia miocardica attiva in assenza di sopraslivellamento del tratto ST (Fig. 6, C2), sono state create (negli USA, *NdT*) delle speciali unità, chiamate in vario modo, per esempio "chest pain units" e "short-stay ED coronary care units" (in italiano, rispettivamente "unità per il dolore toracico" e "unità di terapia intensiva coronarica presso il Pronto Soccorso a degenza breve", *NdT*). Il personale di queste unità utilizza algoritmi e protocolli messi a punto per poter diagnosticare la presenza o l'assenza di ischemia miocardica e – nel caso in cui essa sia presente – il tipo di ACS (UA o NSTEMI) e per individuare la destinazione migliore per il paziente (per esempio, ricovero, intervento d'urgenza) (123). L'obiettivo è giungere a tali decisioni in un lasso di tempo stabilito, che di solito è compreso fra le 6 e le 12 ore, ma può anche arrivare alle 24 ore, a seconda delle scelte dei singoli ospedali. Sebbene le chest pain units siano utili, per l'osservazione del paziente si può anche ricorrere ad altre aree, purché siano adeguate alla valutazione del paziente con dolore toracico.

La localizzazione fisica delle chest pain units o delle aree in cui vengono tenuti in osservazione i pazienti con dolore toracico è variabile: si va da una parte del Pronto Soccorso/DEA dedicata in maniera specifica a questo scopo a un'unità separata dotata delle attrezzature necessarie (124). Allo stesso modo, la chest pain unit può costituire una parte del Pronto Soccorso/DEA, sia dal punto di vista amministrativo che del personale (medici di Pronto Soccorso/DEA), oppure può costituire un'entità autonoma, sia amministrativamente che per quanto riguarda il personale. Diverse e autorevoli associazioni hanno presentato alcuni suggerimenti riguardo alle chest pain units, che comprendono generalmente la disponibilità del monitoraggio continuo dell'ECG del paziente, la pronta disponibilità di apparecchiature e farmaci per la rianimazione cardiaca e la presenza di uno staff appropriato di medici e infermieri. Vista la rapida evoluzione che si sta verificando in questo campo e l'introduzione recente delle chest pain units nella pratica clinica, l'ACEP ha pubblicato delle linee guida che raccomandano un programma per il monitoraggio continuo della prognosi dei pazienti valutati presso queste unità e per la valutazione dell'impatto di queste unità sulle risorse economiche dell'ospedale (125). Un documento ufficiale dell'ACEP ha sottolineato che le chest pain units devono essere considerate una parte di un programma variegato, che comprenda anche tutti gli sforzi necessari a ridurre al minimo possibile il ritardo con cui i pazienti giungono all'osservazione del medico e i ritardi del Pronto Soccorso/DEA di per sé (125).

Diversi gruppi hanno studiato l'impatto di queste chest pain units sul trattamento dei pazienti con dolore toracico che si rivolgono al Pronto Soccorso/DEA. È stato riportato – sia in studi che utilizzano dati antecedenti come controllo che in studi clinici randomizzati – che l'uso delle chest pain units permette di

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

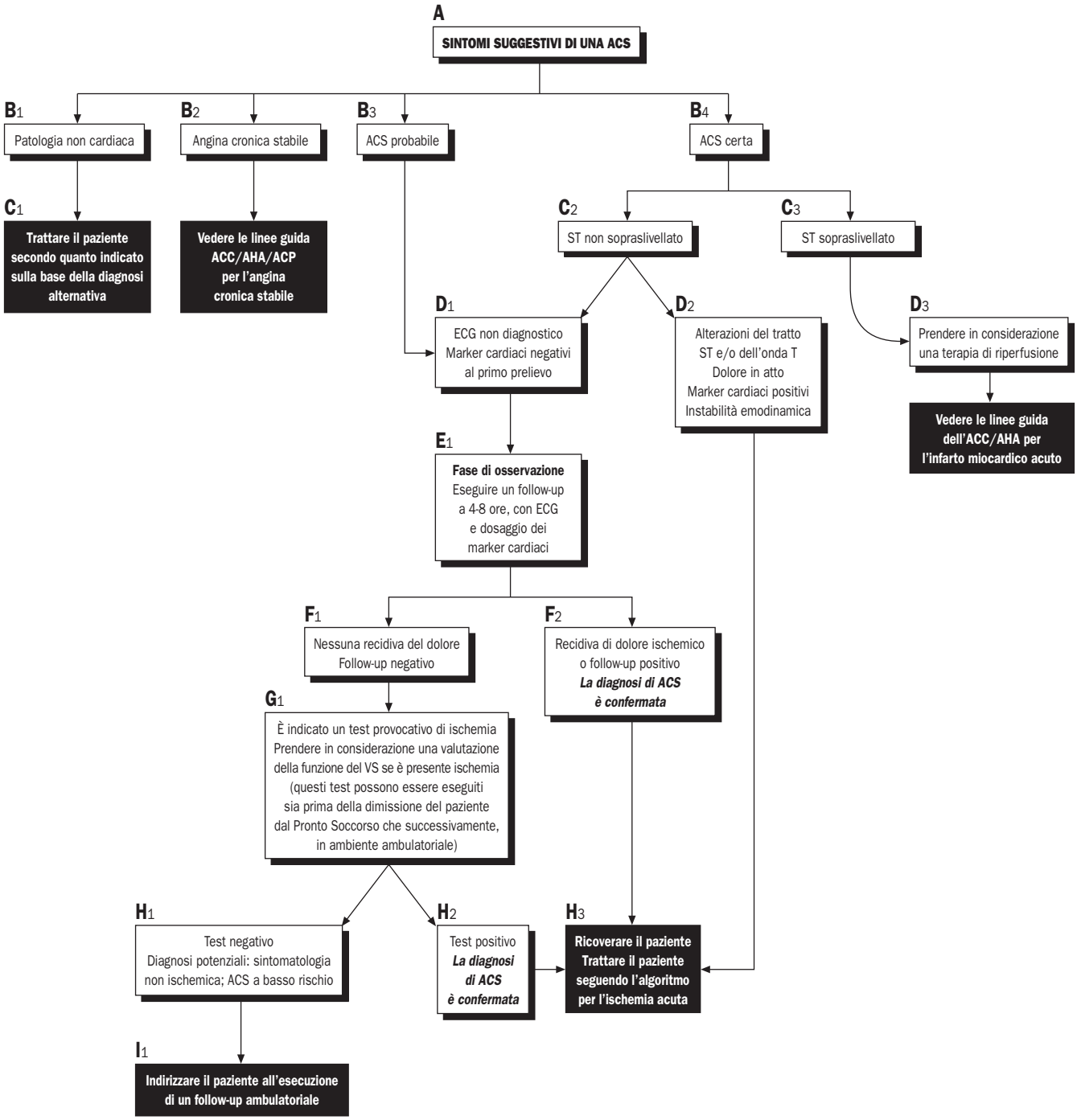


Figura 6. Algoritmo per la valutazione e il trattamento dei pazienti con una sospetta ACS. Per facilitare l'interpretazione di questo algoritmo e della discussione più dettagliata presente nel testo, a ciascun box è stato assegnato un codice, costituito da una lettera (che indica il livello del box nell'algoritmo) e da un numero (è stata usata una numerazione progressiva da sinistra a destra per ogni livello del diagramma).

ottenere un risparmio rispetto alla valutazione che si fa a livello intraospedaliero per escludere un IM (126, 127).

Di fronte al paziente con dolore toracico, è pratica clinica diffusa ridurre al minimo la probabilità che un IM non venga riconosciuto, ricoverando in ospedale *tutti* i pazienti con una sospetta ACS ed eseguendo registrazioni seriate dell'ECG 12 derivazioni e ripetute determinazioni biochimiche dei marker cardiaci per confermare o escludere la diagnosi di IM. La conseguenza di questa pratica è che – solo in una ridotta percentuale dei pazienti ricoverati – viene alla fine confermata la diagnosi di IM. Vista la relazione inversa che c'è fra la percentuale di pazienti in cui si fa una valutazione per escludere un IM e il tasso di IM misconosciuti, l'entità del risparmio che le chest pain units consentono dipende da qual è la destinazione dei pazienti con dolore toracico nei singoli ospedali (126). Gli ospedali con un elevato tasso di ricovero di pazienti a basso rischio per escludere un IM (70-80%) sono quelli che hanno più da guadagnare se decidono di implementare il sistema delle chest pain units, sen-

za che questo tuttavia abbia alcun impatto sul numero di infarti "persi". Al contrario, gli ospedali che hanno un basso tasso di ricoveri di questi pazienti (30-40%) sono quelli che ottengono di più dal punto di vista della qualità della cura, in quanto un minor numero di IM sarà misconosciuto; tuttavia in queste strutture l'introduzione di una chest pain unit avrà un impatto economico inferiore, a causa del basso tasso di ospedalizzazione.

Potenzialità d'espansione dell'utilizzo delle chest pain units per i pazienti a rischio intermedio

Farkouh et al. (128) hanno provato a estendere l'utilizzo delle chest pain units – localizzate in un'area dedicata del Pronto Soccorso/DEA – anche ai pazienti a rischio intermedio di eventi clinici avversi, sulla base delle linee guida dell'AHCPR per il trattamento della UA pubblicate in precedenza (1) (Tab. 6). Essi hanno riportato una riduzione del 46% della necessità di ricovero ospedaliero per i pazienti a rischio intermedio, dopo una degenza media presso la chest pain unit di 9,2 ore. L'estensione dell'utilizzo della chest pain unit ai pazienti a rischio intermedio, nel tentativo di ridurre i costi legati al ricovero ospedaliero, è resa più agevole dalla disponibilità di tecniche diagnostiche quali il test ergometrico e i test di imaging provocativi (ecocardiografici o scintigrafici) 7 giorni a settimana (129).

Triage dei pazienti

I pazienti con oppressione toracica nei quali non si riesce a formulare una diagnosi precisa sulla base dei dati tratti dall'anamnesi, dall'esame obiettivo, dall'ECG 12 derivazioni iniziale e dai marker biochimici cardiaci, devono essere sottoposti a una valutazione più definitiva. Diverse categorie di pazienti devono essere prese in considerazione, in base all'algoritmo mostrato nella Fig. 6:

1. I pazienti con una *ACS probabile* (Fig. 6, B3) sono quelli che riferiscono un episodio di oppressione toracica a riposo, non del tutto tipico di ischemia, ma non presentano sintomi nel momento in cui vengono valutati, hanno un ECG normale o invariato e non presentano un aumento dei marker cardiaci.
2. Nei pazienti con un recente episodio di oppressione ischemica tipica, di nuova comparsa oppure di entità severa, oppure ancora con un pattern ingravescente a partire da una condizione precedente di angina stabile (soprattutto se l'episodio si è verificato a riposo oppure entro due settimane da un infarto miocardico documentato), deve essere fatta diagnosi di ACS certa (Fig. 6, B4). Tuttavia, questi pazienti possono comunque presentare un basso rischio, nel caso in cui l'ECG registrato al momento della presentazione clinica non mostri alterazioni diagnostiche e i marker sierici cardiaci (soprattutto le troponine cardio-specifiche) rilevati all'inizio siano negativi (Fig. 6, C2 e D1). Come indicato nell'algoritmo, sia i pazienti con una ACS "probabile" (Fig. 6, B3) che quelli con una ACS "certa" (Fig. 6, B4) che presentano un ECG non diagnostico e marker cardiaci inizialmente negativi (Fig. 6, D1) sono candidati a un periodo di osservazione presso il Pronto Soccorso/DEA o in un'area specializzata, come la chest pain unit (E1). Al contrario, i pazienti in cui l'ECG non mostra un sopraslivellamento del tratto ST, ma che presentano comunque delle caratteristiche indicative di un'ischemia miocardica in atto (dolore in atto, variazioni del tratto ST e/o dell'onda T, marker cardiaci positivi o instabilità emodinamica) (Fig. 6, D2) devono essere ricoverati (H3).

2. Dimissione dal Pronto Soccorso/DEA o dalla chest pain unit. Appena il paziente giunge all'osservazione medica presso una struttura adeguata, bisogna stabilire se egli sia affetto da una UA/NSTEMI e quale opzione sia la migliore per lui. Sulla base della sintomatologia al momento della presentazione, dei rilievi ECG e del livello dei marker sierici cardiaci, bisogna stabilire rapidamente se sia necessario un ulteriore periodo di osservazione.

I pazienti che riferiscono senso di oppressione di natura ischemica recidivante, mostrano alterazioni dell'ECG 12 derivazioni o dei marker cardiaci di controllo, oppure sviluppano instabilità emodinamica come per esempio un'insufficienza cardiaca di nuova comparsa o ingravescente (Fig. 6, D2), devono essere ricoverati (Fig. 6, H3) e trattati come descritto qui di seguito nella Sezione III.

I pazienti che invece non riferiscono sintomi, presentano un ECG normale o invariato rispetto ai precedenti e hanno enzimi miocardici negativi al prelievo iniziale, sono candidati a un'ulteriore valutazione, al fine di discernere fra un fastidio non ischemico (Fig. 6, B1) e una ACS a basso rischio (Fig. 6, D1). Se il paziente è a basso rischio (Tab. 6), non riferisce ulteriori episodi di oppressione toracica e l'ECG 12 derivazioni e i marker cardiaci eseguiti dopo 6-8 ore di osservazione sono normali (Fig. 6, F1), si può prendere in considerazione l'esecuzione precoce di un test provocativo di ischemia (Fig. 6, G1). Questo test può essere eseguito prima della dimissione e deve essere supervisionato da un medico esperto in questo campo. In alternativa, il paziente può essere dimesso e ritornare per eseguire il test provocativo per via ambulatoriale entro 72 ore. Il tipo di test provocativo può variare a seconda della capacità del paziente di compiere uno sforzo fisico valido sul treadmill o sul cicloergometro e a seconda della disponibilità delle diverse metodiche nella struttura in cui si opera (per esempio, disponibilità di modalità differenti in diversi momenti della giornata o in diversi giorni della settimana) (130). I pazienti che sono in grado di compiere uno sforzo fisico e che non presentano modificazioni all'elettrocardiogramma di base, come per esempio blocco di branca, ipertrofia ventricolare sinistra o ritmo da pace-maker, possono essere valutati mediante un test ergometrico convenzionale limitato dai sintomi. Nei pazienti che non sono in grado di compiere un esercizio fisico o che presentano un ECG di base non interpretabile, deve essere presa in considerazione l'esecuzione di un test provocativo farmacologico che utilizzi le metodiche scintigrafiche o l'ecocardiografia bidimensionale (46, 131). Visto che la funzione ventricolare sinistra è così nettamente correlata alla prognosi e influisce in maniera determinante sulle scelte terapeutiche, nei pazienti con ischemia miocardica documentata bisogna prendere attentamente in considerazione la valutazione della funzione ventricolare sinistra mediante ecocardiografia o angioscintigrafia cardiaca. Nei centri in cui non sono disponibili le metodiche per l'esecuzione di test provocativi, i pazienti a basso rischio possono essere dimessi, purché si programmi l'esecuzione del test entro 72 ore.

I pazienti che sviluppano una recidiva dei sintomi durante il periodo di osservazione o che presentano alterazioni di nuova

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

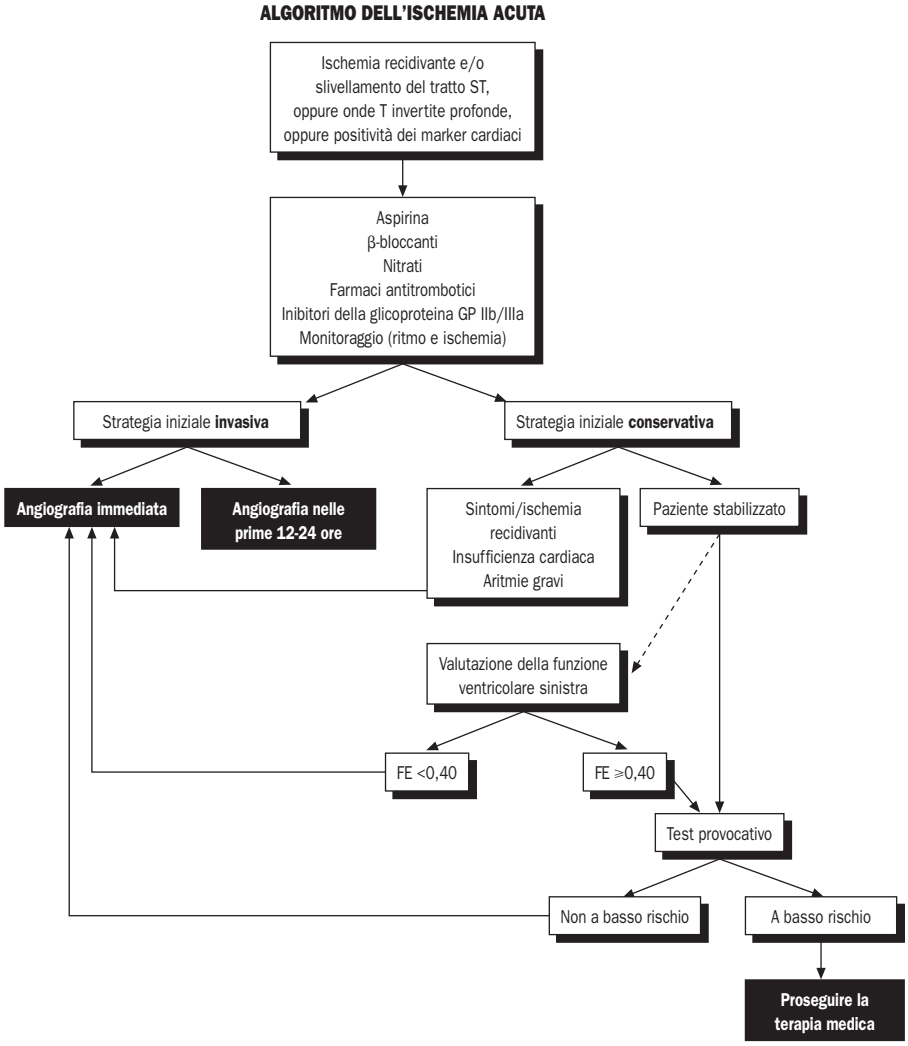


Figura 7. Algoritmo dell'ischemia acuta.

comparsa (Fig. 6, F2) agli esami di follow-up (ECG 12 derivazioni, marker cardiaci) devono essere ricoverati (Fig. 6, H3).

Dal momento che la continuità dell'assistenza è importante nel trattamento dei pazienti con la sindrome del dolore toracico, il medico di base del paziente (se non è coinvolto nel trattamento al momento dell'episodio iniziale) deve essere informato dei risultati della valutazione e deve altresì ricevere una copia dei risultati più rilevanti dei test eseguiti. I pazienti che ricevono alla fine una diagnosi non cardiaca e quelli con una ACS a basso rischio o probabile, con un test provocativo negativo, devono essere indirizzati presso il proprio medico curante per una ulteriore valutazione su base ambulatoriale circa la causa dei loro sintomi (Fig. 6, I1). Essi devono giungere all'osservazione di un medico entro 72 ore dalla dimissione dal Pronto Soccorso/DEA o dalla chest pain unit.

I pazienti con una ACS probabile (Fig. 6, B3) e quelli con una ACS certa, ma un ECG non diagnostico e marker biochimici cardiaci negativi al momento dell'osservazione iniziale (Fig. 6, D1), nel caso in cui si trovino in un'istituzione che non ha una chest pain unit (o una struttura equivalente), devono essere ricoverati presso una struttura adeguata. Una tale struttura deve essere dotata dei medesimi dispositivi descritti in precedenza a proposito della chest pain unit, vale a dire del monitoraggio elettrocardiografico continuo, di tutto quanto serve per l'esecuzione delle tecniche rianimatorie e di uno staff adeguatamente addestrato.

III. TRATTAMENTO OSPEDALIERO

Visione d'insieme

I pazienti emodinamicamente stabili con UA/NSTEMI, sintomi recidivanti e/o alterazioni del tratto ST all'ECG o ancora positività dei marker cardiaci, devono essere trattenuti in ospedale in un'unità di degenza dotata del monitoraggio continuo del ritmo e dei mezzi per l'accurata rilevazione di un'eventuale recidiva ischemica (unità di terapia subintensiva); questi pazienti vanno trattati secondo l'algoritmo dell'ischemia acuta (Fig. 7). I pazienti che continuano a essere sintomatici e/o presentano instabilità emodinamica devono essere trattenuti per almeno 24 ore in una unità di terapia intensiva coronarica, caratterizzata da un rapporto infermieri/pazienti tale da garantire: 1) il monitoraggio continuo del ritmo, 2) la frequente valutazione dei parametri vitali e dello stato mentale del paziente, 3) la possibilità di

eseguire la defibrillazione elettrica immediatamente dopo l'inizio di una fibrillazione ventricolare e 4) uno staff adeguato per svolgere queste mansioni. I pazienti devono essere tenuti in questo ambiente finché non trascorrono un periodo di almeno 24 ore senza alcuna delle seguenti complicanze maggiori: tachicardia ventricolare sostenuta o fibrillazione ventricolare, tachicardia sinusale, flutter o fibrillazione atriale, blocco AV di grado avanzato, ipotensione sostenuta, recidiva di ischemia documentata da sintomi o da modificazioni del tratto ST, alterazioni anatomiche di nuova comparsa (difetto del setto interventricolare o insufficienza mitralica) insufficienza cardiaca congestizia.

Una volta che viene ricoverato un paziente con una ACS documentata ad alto rischio, è indicata la terapia medica standard che viene discussa qui di seguito. Se non ci sono controindicazioni, questi pazienti devono essere trattati con aspirina (ASA), β-bloccanti, terapia antitrombotica e inibitori della glicoproteina GP IIb/IIIa. Inoltre deve essere attentamente valutata l'indicazione a un'eventuale angiografia. Un approccio possibile comporta l'esecuzione della coronarografia e di un'eventuale procedura di rivascolarizzazione in ogni caso, a meno che non sussistano delle controindicazioni. Quando si utilizza questo approccio, la strategia più comune prevede un periodo di stabilizzazione con la terapia medica. Alcuni medici attualmente preferiscono un approccio più aggressivo, che comporta l'esecuzione della coronarografia e della successiva procedura di rivascolarizzazione nelle prime 24 ore di ricovero; questa strategia più aggressiva trova il suo razionale nell'effetto positivo della terapia antipiastrinica e antitrombotica sull'esito della procedura. L'approccio alternativo, comunemente definito "strategia conservativa precoce" *(vedi Sezione III, D)*, è basato sull'evidenza di ischemia: la coronarografia è riservata ai pazienti con ischemia recidivante o con un test provocativo risultato ad alto rischio nonostante la terapia medica. Qualunque sia la strategia seguita circa l'esecuzione dell'angiografia, nei pazienti con ischemia documentata deve essere presa attentamente in considerazione una valutazione della funzione ventricolare sinistra, poiché è imperativo trattare i pazienti che presentano una disfunzione ventricolare sinistra con gli ACE (enzima di conversione dell'angiotensina)-inibitori e con i β-bloccanti, e – nel caso in cui l'anatomia coronarica sia appropriata (malattia di tre vasi coronarici) – con un intervento di CABG *(vedi Sezione IV)*. Dopo aver eseguito la coronarografia, durante la stessa seduta, si può effettuata la ventricolografia. Nel caso in cui non si proceda all'esecuzione della coronarografia, si può valutare la funzione ventricolare sinistra mediante l'ecocardiografia o l'angioscintigrafia cardiaca.

A. Terapia antiischemica

Raccomandazioni per la terapia antiischemica

Classe I

1. **Riposo a letto e monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma per il rilievo di ischemia e di aritmie nei pazienti con dolore in atto a riposo. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Somministrazione di NTG in compresse o spray per via sublinguale, seguita dalla somministrazione endovenosa per l'immediata risoluzione dell'ischemia e dei sintomi associati. *(Livello di evidenza: C)***
3. **Supplemento di ossigeno nei pazienti con cianosi o insufficienza respiratoria; pulsiossimetria o emogasanalisi arteriosa per confermare la presenza di un'adeguata saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2 >90%) e il bisogno continuo di un supplemento di ossigeno in presenza di ipossiemia. *(Livello di evidenza: C)***
4. **Morfina solfato endovena se i sintomi non sono immediatamente controllati dalla NTG, oppure è presente una congestione polmonare acuta e/o un'agitazione psicomotoria grave. *(Livello di evidenza: C)***
5. **Un β-bloccante, con la prima dose somministrata per via endovenosa se il dolore toracico è in atto, seguita dalla somministrazione per via orale, in assenza di controindicazioni. *(Livello di evidenza: B)***
6. **Nei pazienti con dolore continuo o recidive frequenti – nel caso in cui siano controindicati i β-bloccanti – un calcioantagonista non diidropiridinico (per esempio, verapamil o diltiazem) come terapia iniziale, in assenza di grave disfunzione del ventricolo sinistro o altre controindicazioni. *(Livello di evidenza: B)***
7. **Un ACE-inibitore nei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro o insufficienza cardiaca congestizia e nei pazienti diabetici con una ACS, quando persiste ipertensione nonostante terapia con NTG e β-bloccanti. *(Livello di evidenza: B)***

Classe IIa

1. **Calcioantagonisti *a lunga durata d'azione* p*er via orale* in caso di ischemia recidivante, se non ci sono controindicazioni e se vengono già somministrati β-bloccanti e nitrati alle massime dosi tollerate. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Un ACE-inibitore in tutti i pazienti che hanno sviluppato una sindrome coronarica acuta. *(Livello di evidenza: B)***
3. **Il contropulsatore aortico (IABP) nei pazienti che sono stati sottoposti o che devono ancora essere sottoposti a coronarografia, in presenza di ischemia grave, continua o frequentemente recidivante nonostante terapia medica massimale, o in presenza di instabilità emodinamica. *(Livello di evidenza: C)***

Classe IIb

1. **Calcioantagonisti non diidropiridinici a rilascio prolungato al posto dei β-bloccanti. *(Livello di evidenza: B)***
2. **Calcioantagonisti diidropiridinici a rilascio rapido in presenza di terapia con β-bloccanti. *(Livello di evidenza: B)***

Classe III

1. **NTG e altri nitrati, quando si è fatto uso di sildenafil nelle 24 ore precedenti. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Calcioantagonisti a rapido rilascio in assenza di terapia con β-bloccanti. *(Livello di evidenza: A)***

Il trattamento ottimale della UA/NSTEMI ha un obiettivo duplice: risolvere rapidamente l'ischemia e prevenire gli eventi avversi gravi (cioè morte, IM/[re]infarto). Tutto ciò si ottiene nel modo migliore mediante un approccio che prevede la sommi-

Tabella 10. Raccomandazioni di classe I per il trattamento dell'ischemia, in presenza o assenza di ischemia continua e di caratteristiche che conferiscono un rischio elevato*

Ischemia continua/altre caratteristiche cliniche di alto rischio*	
Presenti	**Assenti**
Riposo a letto con monitoraggio elettrocardiografico continuo	
Supplemento di O_2 per mantenere la saturazione arteriosa di O_2 >90%	
NTG ev	
β-bloccanti per via orale o ev	β-bloccanti per via orale
Morfina ev per dolore, agitazione, congestione polmonare	
Contropulsatore aortico nel caso di ischemia o di instabilità emodinamica persistenti	
ACE-inibitori per il controllo dell'ipertensione o della disfunzione ventricolare sinistra dopo un IM	ACE-inibitori per il controllo dell'ipertensione o della disfunzione ventricolare sinistra dopo un IM

* Angina recidivante e/o modificazioni elettrocardiografiche significative per ischemia (sottoslivellamento del tratto ST ⩾0,05 mV o blocco di branca) a riposo o per sforzi lievi; *oppure* ischemia associata a sintomi di scompenso cardiaco congestizio, ritmo di galoppo da S3, insufficienza mitralica di nuova comparsa o ingravescente; *oppure* instabilità emodinamica o riduzione della funzione ventricolare sinistra (EF 0,40 a una valutazione mediante metodiche di imaging non invasive); *oppure* aritmie ventricolari maligne.

nistrazione di terapia antiischemica (Tab. 10), antiaggregante e antitrombotica (vedi anche Tab. 14), abbinata a una stratificazione continua del rischio e al ricorso a procedure invasive. I pazienti che hanno un rischio intermedio o elevato di eventi avversi – inclusi quelli con ischemia continua refrattaria alla terapia medica iniziale e quelli con evidenza di instabilità emodinamica – devono, se possibile, essere ricoverati in una terapia intensiva che consenta un accesso rapido alle procedure invasive cardiovascolari diagnostiche e terapeutiche. Per rapido accesso si intende la disponibilità sicura e tempestiva del laboratorio di cateterismo cardiaco e di personale esperto in procedure coronariche invasive, così come la disponibilità di un'équipe di cardiochirurgia in emergenza o urgenza, di un'équipe di chirurgia vascolare e di un gruppo di cardioanestesisti specializzati (132).

Un approccio completo, che consenta di raggiungere i due obiettivi descritti in precedenza, include l'iniziale trattamento farmacologico e la successiva pianificazione di una strategia definitiva per il trattamento della malattia di base.

La maggior parte dei pazienti è stabile sin dall'inizio oppure si stabilizza dopo un breve periodo di terapia medica intensiva e – dopo aver ricevuto un'informazione medica adeguata – potrà partecipare alla scelta della strategia terapeutica definitiva. Solo un piccolo numero di pazienti verrà indirizzato al cateterismo cardiaco d'emergenza o d'urgenza e/o al posizionamento di un contropulsatore aortico. Alcuni pazienti preferiscono proseguire la terapia medica e non eseguire un'angiografia. In questi pazienti, è necessario valutare attentamente la risposta alla terapia iniziale mediante test non invasivi e rilevare prontamente l'eventuale persistenza o la recidiva di ischemia, nonché la comparsa di instabilità emodinamica o di altre caratteristiche che rendono perentorio un approccio più invasivo. Altri pazienti preferiscono la strategia più invasiva, che implica l'esecuzione precoce della coronarografia in vista di una procedura di rivascolarizzazione.

1. Aspetti generali del trattamento. Alcuni degli aspetti fondamentali del trattamento che viene inizialmente riservato al paziente dipendono strettamente dall'entità dei sintomi riferiti. I pazienti devono rimanere a riposo a letto nei momenti in cui è presente ischemia, ma possono essere mobilizzati in poltrona o in comoda nelle fasi in cui sono asintomatici. Nei momenti successivi, non bisogna ridurre l'attività fisica del paziente in modo inappropriato; al contrario, questa va regolata in maniera da prevenire la recidiva dei sintomi e va completamente liberalizzata – se ciò viene ritenuto appropriato – quando si verifica una risposta al trattamento. I pazienti con cianosi, insufficienza respiratoria o altre caratteristiche cliniche che li pongono a rischio elevato, devono ricevere un supplemento d'ossigeno. Bisogna verificare che il paziente abbia un'adeguata saturazione arteriosa d'ossigeno mediante la misurazione diretta o il pulsiossimetro. Non c'è evidenza che la somministrazione di ossigeno sia necessaria in tutti i pazienti con ACS, in assenza di insufficienza respiratoria o ipossiemia arteriosa. La somministrazione di ossigeno durante la fase di valutazione iniziale deve essere limitata ai pazienti con disturbi respiratori o con documentazione di ipossiemia, sia per risparmiare risorse che per la mancanza di una dimostrazione chiara circa la necessità di un uso routinario dell'ossigeno. Se la saturazione arteriosa di ossigeno (SaO_2) scende a valori <90%, si deve somministrare ossigeno per via inalatoria. La pulsiossimetria è utile per monitorizzare in maniera continua la saturazione arteriosa di ossigeno, ma non è obbligatoria nei pazienti che non sembrano essere a rischio di ipossia. Durante la valutazione in Pronto Soccorso/DEA e nella prima fase di ospedalizzazione, i pazienti devono essere sottoposti a monitoraggio elettrocardiografico continuo, poiché una fibrillazione ventricolare improvvisa e inaspettata è la principale causa prevenibile di morte in questo primo periodo. Inoltre, il rilievo di eventuali modificazioni del tratto ST fornisce utili informazioni diagnostiche e prognostiche, sebbene il sistema di monitoraggio necessario per ottenere questo tipo di informazione comporti l'utilizzo di metodiche specifiche in grado di fornire una registrazione elettrocardiografica stabile e accurata.

2. Uso dei farmaci antiischemici

Nitrati

La NTG riduce la domanda miocardica di ossigeno e contemporaneamente aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio. La NTG, un vasodilatatore non dipendente dall'endotelio, ha effetti vascolari sia periferici che coronarici. Attraverso la dilatazione dei vasi di capacitanza (letto venoso), essa provoca un aumento della quota di sangue sequestrato a livello del letto venoso e riduce il precarico miocardico; di conseguenza, comporta la riduzione della tensione di parete del ventricolo sinistro, fattore determinante per il consumo miocardico di ossigeno (MVO_2). Effetti più modesti sulla circolazione arteriosa comportano comunque una riduzione della tensione sistolica di parete (postcarico), contribuendo a un'ulteriore riduzione del MVO_2. Questa diminuzione della domanda miocardica di ossigeno è in parte bilanciata da un aumento riflesso della frequenza cardiaca e della contrattilità, che si contrappone alla riduzione del consumo miocardico di ossigeno, a meno che non venga sommini-

Tabella 11. NTG e nitrati nell'angina

Principio attivo	Via di somministrazione	Dosaggio	Durata dell'efficacia
NTG	Compresse sublinguali	0,3-0,6 mg, fino a 1,5 mg	1-7 minuti
	Spray	0,4 mg e secondo necessità	Simile alle compresse sublinguali
	Transdermica	0,2-0,8 mg/h per 12 ore	8-12 h durante terapia intermittente
	Endovenosa	5-200 mg/min	Tolleranza in 7-8 h
Isosorbide dinitrato	Orale	5-80 mg 2 o 3 volte al giorno	Fino a 8 ore
	Orale a lento rilascio	40 mg 1 o 2 volte al giorno	Fino a 8 ore
Isosorbide mononitrato	Orale	20 mg 2 volte al giorno	12-24 h
	Orale a lento rilascio	60-240 mg una volta al giorno	
Pentaeritritolo tetranitrato	Sublinguale	10 mg secondo necessità	Sconosciuta
Eritritolo tetranitrato	Sublinguale	5-10 mg secondo necessità	Sconosciuta
	Orale	0-30 mg 3 volte al giorno	Sconosciuta

Adattata da Tab. 28 in Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999;33:2092-197.

strato contemporaneamente un β-bloccante. La NTG dilata le arterie coronarie epicardiche sia normali che aterosclerotiche, così come le arterie più piccole che si costringono in seguito a stress specifici (freddo, esercizio fisico o stress mentale). In presenza di una stenosi coronarica aterosclerotica grave o in presenza di una stenosi meno severa con disfunzione endoteliale, le modificazioni fisiologiche secondarie a variazioni del flusso miocardico sono spesso alterate (perdita della dilatazione mediata dal flusso); di conseguenza, in questi casi non si ha una dilatazione massimale, a meno che non venga somministrato un vasodilatatore diretto come la nitroglicerina. La NTG provoca quindi la dilatazione sia delle arterie coronarie di grosso calibro che dei vasi collaterali e determina così una redistribuzione del flusso coronarico alle regioni ischemiche. La NTG provoca anche un'inibizione dell'aggregazione piastrinica (133), ma il significato clinico di questo effetto non è ben definito.

Nei pazienti i cui sintomi non si risolvono dopo la somministrazioni di 3 compresse o 3 spray sublinguali di 0,4 mg di NTG somministrati a intervalli di 5 min l'uno dall'altro (Tab. 11) e dopo l'inizio della somministrazione ev di un β-bloccante (in assenza di controindicazioni), così come in tutti i pazienti ad alto rischio non ipotesi (Tab. 6), si può ricorrere alla somministrazione di NTG ev; infatti, in assenza di controindicazioni (vale a dire assunzione di sildenafil nelle 24 ore precedenti oppure ipotensione), questa terapia è senz'altro raccomandata. Il sildenafil inibisce la fosfodiesterasi (PDE5), che degrada il guanosinmonofostato ciclico (cGMP); il cGMP provoca il rilasciamento della muscolatura liscia con un meccanismo dipendente dall'ossido nitrico. Di conseguenza, la vasodilatazione mediata dalla NTG viene enormemente potenziata e perdura molto più a lungo in presenza di sildenafil. L'uso dei nitrati nelle 24 ore successive all'assunzione di sildenafil e la somministrazione di sildenafil in un paziente che ha ricevuto nitrati nelle precedenti 24 ore sono state associate con ipotensione grave, infarto miocardico e anche morte (134).

La somministrazione ev della NTG può essere iniziata alla velocità di 10 µg/min in infusione continua con tubi non adsorbenti e aumentata di 10 µg/min ogni 3-5 min, finché la sintomatologia non regredisce o la pressione arteriosa non si riduce in maniera significativa. Se non si ottiene una risposta alla dose di 20 µg/min, si può aumentare ancora di 10 e successivamente di 20 µg/min. Se i sintomi e i segni di ischemia si risolvono, non è necessario continuare ad aumentare la dose fino a ottenere una risposta pressoria. Se i sintomi e i segni di ischemia non si risolvono, la dose deve essere aumentata finché non si osserva una risposta pressoria. Nel momento in cui si ha una parziale risposta pressoria, l'incremento del dosaggio deve essere ridotto e gli intervalli tra gli incrementi devono essere aumentati. Gli effetti collaterali comprendono cefalea e ipotensione. Si deve procedere con cautela quando la pressione arteriosa sistolica scende al di sotto di 110 mmHg in pazienti inizialmente normotesi, o quando si verifica una riduzione >del 25% rispetto alla pressione arteriosa media iniziale in pazienti inizialmente ipertesi. Sebbene non esistano indicazioni precise riguardo la massima dose somministrabile, di norma non si supera il tetto di 200 µg/min. Infusioni prolungate (da 2 a 4 settimane) da 300 a 400 µg/h non comportano un aumento dei livelli di metemoglobina (135).

I nitrati per via orale o transdermica costituiscono un'alternativa accettabile nei pazienti che non presentano sintomi in atto refrattari. La tolleranza agli effetti emodinamici dei nitrati è dose- e durata-dipendente, e si sviluppa generalmente dopo 24 ore di terapia continua con qualsiasi tipo di formulazione. Nei pazienti che necessitano di terapia con NTG ev in infusione continua per oltre 24 ore, affinché il trattamento risulti efficace, può essere necessario aumentare progressivamente la velocità d'infusione. Bisogna fare tutto il possibile per utilizzare un regime di terapia con nitrati che non provochi tolleranza (somministrazioni a dosaggi inferiori e intermittenti). Quando i pazienti non presentano dolore o altre manifestazioni di ischemia per oltre 12-24 ore, bisogna provare a ridurre il dosaggio della NTG ev e a passare alla somministrazione per via orale o transdermica. Non è corretto continuare la somministrazione ev di NTG nei pazienti che non presentano sintomi o segni di ischemia. Se si ha una recidiva di ischemia durante infusione continua di NTG, si può ripristinare la normale sensibilità ai nitrati aumentando il dosaggio e successivamente, dopo che i sintomi sono stati controllati per alcune ore, programmare un intervallo di sospensione della terapia. Si deve utilizzare questa strategia fino a ottenere un adeguato controllo dei sintomi. Nei pazienti che hanno raggiunto la stabilità clinica, nel giro di 24 ore si deve sostituire l'infusione di NTG con una formulazione non parenterale (Tab. 11), somministrata in modo da non provocare tolleranza, al fine di impedire un'eventuale riaccensione della sintomatologia.

Tabella 12. Proprietà dei β-bloccanti importanti nella pratica clinica

Principio attivo	Selettività	Attività simpaticomimetica intrinseca	Dosaggio per angina
Propranololo	Nessuna	No	20-80 mg due volte al giorno
Metoprololo	β_1	No	50-200 mg due volte al giorno
Atenololo	β_1	No	50-200 mg/die
Nadololo	Nessuna	No	40-80 mg/die
Timololo	Nessuna	No	10 mg due volte al giorno
Acebutololo	β_1	Sì	200-600 mg due volte al giorno
Betaxololo	β_1	No	10-20 mg/die
Bisoprololo	β_1	No	10 mg/die
Esmololo (endovena)	β_1	No	50-300 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$
Labetalolo*	Nessuna	Sì	200-600 mg due volte al giorno
Pindololo	Nessuna	Sì	2,5-7,5 mg 3 volte al giorno

* Il labetalolo ha un'attività combinata α e β-bloccante.
Adattata da Tab. 25 in Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999;33:2092-197.

Nella maggior parte dei casi, gli studi a proposito della terapia con nitrati nell'UA sono su piccoli numeri di pazienti e non controllati, e non esistono studi randomizzati e controllati con placebo che dimostrino una risoluzione dei sintomi o una riduzione degli eventi cardiaci grazie questa terapia. In un piccolo studio randomizzato è stata confrontata la somministrazione endovenosa con la somministrazione orale della NTG e non è stata rilevata alcuna differenza significativa circa il controllo dell'ischemia (136). Una metanalisi di studi di piccole dimensioni sull'utilizzo della NTG nell'IMA in era pretrombolitica ha mostrato una riduzione di mortalità di circa il 35% con questo farmaco (137), sebbene sia l'ISIS-4 (International Study of Infarct Survival-4) (138) che il GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3) (139) – entrambi messi a punto per testare questa ipotesi in pazienti con sospetto IMA – non abbiano confermato questo significativo effetto positivo. Tuttavia, i dati tratti da questi ampi trial sono inficiati dal frequente uso ospedaliero e preospedaliero della NTG nei gruppi di controllo. La brusca interruzione della somministrazione ev della NTG è stata associata con un peggioramento delle modificazioni elettrocardiografiche diagnostiche di ischemia (140): di conseguenza, è auspicabile una riduzione graduale dell'infusione di NTG.

In conclusione, il razionale per l'uso della NTG nell'UA è dato da principi fisiopatologici e da numerose, seppur non controllate, osservazioni cliniche (133).

Morfina solfato

La morfina solfato (da 1 a 5 mg endovena [ev]) è raccomandata nei pazienti i cui sintomi non si sono risolti dopo 3 compresse successive di NTG sublinguale o nei pazienti i cui sintomi recidivano nonostante terapia antiischemica. In assenza di controindicazioni (ipotensione o intolleranza), la morfina solfato può essere somministrata insieme alla NTG ev, monitorizzando in maniera attenta la pressione arteriosa; se necessario per risolvere i sintomi e mantenere il paziente tranquillo, si può ripetere la somministrazione di morfina a intervalli di 5-30 min.

La morfina solfato ha potenti effetti analgesici e ansiolitici, come anche effetti emodinamici potenzialmente benefici nell'UA/NSTEMI. Nessuno studio randomizzato ha definito il positivo contributo – unico nel suo genere – della morfina solfato nelle prime fasi del trattamento, né uno schema ottimale di dosaggio. La morfina provoca una vasodilatazione venosa e può causare una modesta riduzione della frequenza cardiaca (attraverso un aumento del tono vagale) e della pressione arteriosa, riducendo ulteriormente la domanda miocardica di ossigeno. Il principale effetto collaterale della morfina è un eccessivo effetto terapeutico, con conseguente ipotensione, specialmente in presenza di deplezione di volume e/o di terapia con altri farmaci vasodilatatori. Di solito questa reazione si risolve con l'assunzione della posizione supina o della posizione di Trendelenburg, oppure ancora con boli di soluzione salina ev e atropina ev, se è presente bradicardia; raramente è necessaria la somministrazione di farmaci attivi sulla pressione arteriosa o di naloxone per ripristinare normali valori pressori. Nel 20% dei pazienti circa si hanno nausea e vomito. La depressione respiratoria è la complicanza più grave della morfina; un'ipoventilazione grave al punto da rendere necessaria l'intubazione è molto rara nei pazienti con UA/NSTEMI trattati con questo farmaco. Nel caso di sovradosaggio di morfina con depressione respiratoria e/o circolatoria, si può somministrare il naloxone (da 0,4 mg a 2 mg ev). Nei pazienti allergici alla morfina, si può utilizzare, in alternativa, la meperidina idroclorato.

Bloccanti β-adrenergici

I β-bloccanti antagonizzano in maniera competitiva gli effetti delle catecolamine a livello dei β-recettori della membrana cellulare. I recettori β_1 adrenergici sono localizzati prevalentemente sulle cellule miocardiche; l'inibizione dell'azione delle catecolamine a questo livello riduce la contrattilità miocardica, la frequenza del nodo del seno e la velocità di conduzione del nodo AV. Grazie a questo meccanismo d'azione, essi si contrappongono all'aumento della frequenza cardiaca e della contrattilità miocardica secondarie al dolore toracico, all'esercizio fisico e ad altri stimoli. Essi riducono anche la pressione arteriosa sistolica. Tutti questi effetti riducono il MVO_2. I recettori β_2 adrenergici sono localizzati prevalentemente sulle cellule muscolari lisce vascolari e bronchiali; l'inibizione dell'azione delle catecolamine a questi livelli provoca broncocostrizione e vasocostrizione (141). I principali effetti benefici dei β-bloccanti nella UA/NSTEMI sono secondari al blocco dei recettori β_1 adrenergici con conseguente diminuzione del lavoro cardiaco e del-

la domanda miocardica di ossigeno. Anche la riduzione della frequenza cardiaca ha importanti effetti positivi: non solo provoca una riduzione del MVO_2, ma aumenta anche la durata della diastole e il tempo di rilasciamento diastolico, un determinante importante del flusso coronarico e del flusso collaterale.

In assenza di controindicazioni, la terapia con β-bloccanti deve essere iniziata precocemente. Nei pazienti ad alto rischio e nei pazienti con dolore in atto a riposo, questi farmaci devono essere somministrati endovena e successivamente per via orale; nei pazienti a rischio intermedio o basso, vanno somministrati per via orale (Tab. 6). La scelta di un determinato β-bloccante per il singolo paziente si basa principalmente sulle caratteristiche farmacocinetiche e sugli effetti collaterali di ciascun principio attivo, nonché sull'esperienza del medico (Tab. 12). Non è stata dimostrata la superiorità di nessun β-bloccante rispetto all'altro; l'unica preferenza che si fa nella pratica clinica è per i β-bloccanti *senza* attività farmacocinetica intrinseca. I farmaci di prima scelta comprendono il metoprololo, il propranololo e l'atenololo. Quando è necessario un composto a brevissima durata d'azione, si può utilizzare l'esmololo.

I β-bloccanti non vanno somministrati in acuto ai pazienti che presentano un blocco AV di I grado marcato (intervallo PR [segmento PR] all'ECG >0,24 sec), un qualsiasi tipo di blocco AV di secondo o terzo grado in assenza di un pacemaker funzionante, una storia di asma o una disfunzione ventricolare sinistra grave con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) (26). I β-bloccanti non vanno somministrati ai pazienti con bradicardia sinusale significativa (frequenza cardiaca <50 bpm) o ipotensione (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg), finché queste condizioni non si risolvono. I β-bloccanti vanno somministrati con molta cautela ai pazienti affetti da COPD di grado marcato, che possono presentare una componente broncospastica; all'inizio, vanno utilizzate dosi molto basse di β-bloccanti β_1 selettivi. Se ci sono dubbi circa una probabile intolleranza ai β-bloccanti, è preferibile utilizzare inizialmente un farmaco β_1 selettivo a breve durata d'azione come il metoprololo. In presenza di un rilievo obiettivo suggestivo di asma o di una storia di COPD, si può utilizzare un farmaco cardioselettivo a breve durata d'azione a dosi ridotte (per esempio, 2,5 mg di metoprololo ev o 12,5 mg di metoprololo per via orale, o 25 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$ di esmololo ev come dose iniziale), piuttosto che evitare completamente il β-bloccante.

Al di fuori di questi casi particolari, si possono utilizzare diversi schemi di trattamento. Per esempio, il metoprololo endovena può essere somministrato a dosi di 5 mg per volta, con un bolo lento (5 mg in 1-2 min) ripetuto ogni 5 min, fino a un massimo di 15 mg. Nei pazienti che tollerano la dose totale di 15 mg ev, 15 min dopo l'ultima dose endovenosa si inizia la terapia orale, con un dosaggio di 25-50 mg ogni 6 ore per 48 ore. Successivamente i pazienti dovranno ricevere una dose di mantenimento di 100 mg due volte al giorno. In alternativa, si può somministrare propranololo endovena, alla dose iniziale di 0,5-1 mg, seguita in 1-2 ore da 40-80 mg per os ogni 6-8 ore. L'esmololo endovena viene somministrato alla dose iniziale di 0,1 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$, con incrementi progressivi del dosaggio di 0,05 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$ ogni 10-15 min, se consentito dalla pressione arteriosa del paziente, fino al raggiungimento dell'effetto terapeutico desiderato, allo sviluppo di sintomi limitanti o al raggiungimento della dose di 0,3 $\mu g\ kg^{-1}\ min^{-1}$. Per ottenere un più rapido inizio dell'azione, si può somministrare una dose di carico di 0,5 mg/kg in bolo ev lento (da 2 a 5 min). Nei pazienti in cui possono essere somministrati agenti a lunga durata d'azione, si può iniziare l'atenololo ev alla dose di 5 mg ev, seguito dopo 5 min da una seconda dose di 5 mg ev e successivamente da 50-100 mg una volta al giorno per via orale, iniziati 1-2 ore dopo l'ultima somministrazione endovenosa. Ogni volta che si somministrano β-bloccanti ev, si devono effettuare controlli frequenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, va eseguito un monitoraggio elettrocardiografico continuo e bisogna anche controllare l'obiettività toracica, al fine di rilevare prontamente la comparsa di rantoli e broncospasmo.

Dopo l'iniziale carico endovenoso, i pazienti che non sviluppano importanti effetti collaterali possono essere trattati con la terapia orale. Il valore limite della frequenza cardiaca a riposo è di 50-60 bpm, a meno che non compaia prima un effetto collaterale limitante. La scelta del farmaco da somministrare per via orale deve essere fatta sulla base dell'esperienza del singolo medico. I dosaggi di mantenimento sono illustrati nella Tab. 12.

I primi studi sui benefici dei β-bloccanti nelle ACS sono stati effettuati su piccoli numeri di pazienti e in modo non controllato. Una metanalisi di studi in doppio cieco e randomizzati nei pazienti a rischio di infarto o con infarto miocardico in evoluzione dimostra una riduzione di circa il 13% di progressione verso l'IMA (142). Questi studi non hanno un potere statistico tale da permettere una valutazione degli effetti di questa classe di farmaci sulla mortalità per UA. Tuttavia studi clinici randomizzati effettuati su pazienti affetti da altre forme di CAD (IMA, IM recente, angina stabile con documentazione di ischemia nella vita quotidiana e insufficienza cardiaca) hanno dimostrato tutti una riduzione della mortalità e/o della morbilità. Di conseguenza, il razionale per l'utilizzo dei β-bloccanti in tutte le forme di CAD, inclusa la UA, è assolutamente stringente e l'assenza di controindicazioni è ormai sufficiente per aggiungere un β-bloccante alla terapia di routine, soprattutto nei pazienti che devono essere sottoposti a un intervento di chirurgia cardiaca e non cardiaca.

In conclusione, l'evidenza di un effetto positivo della terapia con β-bloccanti nella UA si basa su dati limitati provenienti da studi clinici randomizzati, nonché su considerazioni fisiopatologiche ed estrapolazioni a partire dall'esperienza sui pazienti con CAD affetti da altri tipi di sindrome ischemica (angina stabile, IMA o insufficienza cardiaca). La raccomandazione di utilizzare i β-bloccanti ev nei pazienti ad alto rischio con dolore in evoluzione è basata sul beneficio che è stato dimostrato nei pazienti affetti da IMA, così come sugli effetti emodinamici che provocano infine la riduzione del lavoro cardiaco e della domanda miocardica di ossigeno. La durata degli effetti positivi con la terapia orale a lungo termine non è stata stabilita.

Calcioantagonisti

Questi farmaci riducono il passaggio di calcio all'interno delle cellule miocardiche attraverso la membrana cellulare, con conseguente inibizione della contrazione del miocardio e delle cellule muscolari lisce; alcuni calcioantagonisti rallentano anche la conduzione AV e deprimono la formazione dell'impulso a livello del

Tabella 13. Proprietà dei calcioantagonisti importanti nella pratica clinica

Farmaco	Dose abituale	Durata d'azione	Effetti collaterali
Diidropiridine			
Nifedipina	Rilascio rapido: 30-90 mg al giorno per via orale Lento rilascio: 30-180 mg per via orale	Breve	Ipotensione, vertigini, flush al volto, nausea, stipsi, edema
Amlodipina	5-10 mg una volta al giorno	Lunga	Cefalea ed edema
Felodipina	5-10 mg una volta al giorno	Lunga	Cefalea ed edema
Isradipina	2,5-10 mg due volte al giorno	Media	Cefalea, astenia
Nicardipina	20-40 mg 3 volte al giorno	Breve	Cefalea, vertigini, flush al volto, edema
Nisoldipina	20-40 mg una volta al giorno	Breve	Simile alla nifedipina
Nitrendipina	20 mg una o due volte al giorno	Media	Simile alla nifedipina
Vari			
Bepridil	200-400 mg una volta al giorno	Lunga	Aritmie, vertigini, nausea
Diltiazem	Rilascio immediato: 30-80 mg 4 volte al giorno Lento rilascio: 120-320 mg una volta al giorno	Breve Lunga	Ipotensione, vertigini, flush, bradicardia, edema
Verapamil	Rilascio immediato: 80-160 mg 3 volte al giorno Lento rilascio: 120-480 mg una volta al giorno	Breve Lunga	Ipotensione, depressione miocardica, insufficienza cardiaca, edema, bradicardia

Riprodotta da Tab. 27 in Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999;33:2092-197.

nodo del seno. I farmaci di questa classe si differenziano tra loro perché producono gradi diversi di vasodilatazione, di riduzione della contrattilità miocardica, di blocco AV e di rallentamento della frequenza del nodo del seno. La nifedipina e l'amlodipina sono i composti che provocano la massima vasodilatazione arteriosa periferica, ma hanno effetti lievi o quasi assenti sui nodi AV e seno-atriale; al contrario, il verapamil e il diltiazem sono i composti che maggiormente influiscono sulla funzione dei nodi AV e seno-atriale e sono anche dotati di un certo effetto vasodilatatorio a livello delle arterie periferiche. Questi quattro farmaci, così come quelli di ultima generazione, sono dotati – sembra tutti nella stessa misura – della proprietà di dilatare le coronarie. Sebbene i vari componenti di questa classe di farmaci siano strutturalmente diversi e presentino alcune differenze nel loro meccanismo d'azione, non ci sono dati che dimostrino la superiorità di un farmaco (o di un gruppo di farmaci) rispetto agli altri nelle ACS, a eccezione dei rischi legati alle diidropiridine a breve durata d'azione e rapido rilascio (Tab. 13). Si pensa che gli effetti benefici di questi farmaci nelle ACS siano secondari a una variabile combinazione di riduzione della domanda miocardica di ossigeno (secondaria alla diminuzione del post-carico, della contrattilità e della frequenza cardiaca) e aumento della disponibilità miocardica di ossigeno (secondario alla dilatazione delle arterie coronarie epicardiche, nonché delle arteriole intramurali) (141,143). Questi farmaci, in via teorica, hanno anche effetti positivi sul rilasciamento del ventricolo sinistro e sull'elasticità dei vasi arteriosi. Gli effetti collaterali principali comprendono ipotensione, peggioramento di una condizione di insufficienza cardiaca congestizia preesistente, bradicardia e blocco AV.

I calcioantagonisti possono essere usati per controllare i sintomi correlati all'ischemia, sia in atto che recidivante, nei pazienti già trattati con dosi adeguate di nitrati e β-bloccanti, nei pazienti che non tollerano dosi adeguate di uno o di entrambi questi farmaci o nei pazienti con angina variante *(vedi Sezione VI, F)*. Inoltre, questi farmaci sono stati utilizzati per il trattamento dell'ipertensione nei pazienti con UA recidivante (143). Le diidropiridine a breve durata d'azione e rilascio rapido (per esempio, nifedipina) *non devono essere utilizzate* nelle ACS, in assenza di concomitante terapia con β-bloccanti a dosi adeguate, in quanto alcuni studi controllati suggeriscono un aumento degli eventi avversi (144-146). Il verapamil e il diltiazem non vanno somministrati ai pazienti con edema polmonare o evidenza di disfunzione ventricolare sinistra grave (147,148). Tuttavia, l'amlodipina e la felodipina sembrano essere ben tollerate dai pazienti con disfunzione ventricolare sinistra cronica (149). Nella scelta di un calcioantagonista specifico, si deve tener conto innanzitutto del tipo di farmaco; delle condizioni emodinamiche del paziente; del rischio di effetti negativi sulla contrattilità cardiaca, sulla conduzione AV e sulla funzione del nodo del seno; della familiarità del medico con quel farmaco specifico. Gli studi clinici nei pazienti con CAD in fase acuta suggeriscono di utilizzare il verapamil o il diltiazem, se è necessario un calcioantagonista (148,149).

Sono stati effettuati diversi studi clinici randomizzati sull'utilizzo dei calcioantagonisti nelle ACS. Nel complesso i risultati confermano che questi farmaci risolvono o prevengono i sintomi e l'ischemia correlata in modo paragonabile ai β-bloccanti. Il più grande studio clinico randomizzato è il DAVIT (Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction) (150,151), nel quale 3447 pazienti con una sospetta ACS sono stati trattati con verapamil endovena (0,1 mg/kg) all'ingresso e poi 120 mg tre volte al giorno vs placebo. Dopo una settimana, il verapamil è stato sospeso nei pazienti (n=2001) in cui non veniva confermata la diagnosi di IM (presumibilmente molti di questi pazienti erano affetti da UA). Sebbene non ci sia un'evidenza conclusiva che dimostri un beneficio (o un danno) dei calcioantagonisti in questo gruppo di pazienti, l'andamento generale ha mostrato una riduzione dei decessi e degli episodi di IM non fatale. Nello studio HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial), sono stati confrontati nifedipina e metoprololo in 515 pazienti, utilizzando un disegno fattoriale 2×2 (146). La nifedipina da sola, rispetto al placebo, *aumentava* il rischio di IM e di recidiva di angina del 16%, il metoprololo lo riduceva del 24%, mentre la combinazione di metoprololo e nifedipina lo riduceva del 20%. Tuttavia, nessuno di questi risultati ha raggiunto la significatività statistica, in quanto lo studio è stato interrotto precocemente a causa degli effetti dannosi della nifedipina in monoterapia. Tuttavia, nei pazienti già in terapia con

β-bloccanti, l'aggiunta di nifedipina ha ridotto in modo significativo l'incidenza di eventi (rapporto di rischio [RR] 0,68) (152).

Diverse metanalisi che hanno preso in considerazione tutti i dati sui calcioantagonisti utilizzati negli studi clinici sulla UA non hanno dimostrato complessivamente nessun effetto (142,153). Tuttavia, alla luce delle suddette differenze tra le diidropiridine a rapido rilascio e i calcioantagonisti che riducono la frequenza cardiaca, come diltiazem e verapamil, questo tipo di analisi non appare appropriato. Se si prendono in considerazione isolatamente i dati sul verapamil, è evidente un effetto benefico nei pazienti con ACS (150). Allo stesso modo, nello studio DRS (Diltiazem Reinfarction Study), 576 pazienti sono stati trattati con diltiazem o placebo da 24 a 72 ore dopo l'inizio di un IM non-Q (145). Il diltiazem si associava a una riduzione dell'incidenza di reinfarto (confermato mediante i livelli di CK-MB) e di angina instabile refrattaria a 14 giorni, senza un significativo aumento della mortalità. Un'analisi retrospettiva del sottogruppo di pazienti con IM non-Q nello studio MDPIT (Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial) ha mostrato risultati simili, senza documentare effetti dannosi (154).

Tuttavia, le analisi retrospettive del DAVIT e del MDPIT hanno evidenziato che la somministrazione di verapamil e di diltiazem nei pazienti con sospetto IMA e disfunzione ventricolare sinistra (molti dei quali sono affetti da UA/NSTEMI) può avere nel complesso effetti *dannosi* sulla mortalità (145, 147). Sebbene sia utile una certa cautela nella pratica clinica, dati più recenti suggeriscono che questo punto può essere ridiscusso. Ad esempio, nel DAVIT-2 il verapamil era associato a una significativa riduzione dell'uso di diuretici rispetto al placebo (155), suggerendo che la somministrazione di questo farmaco non si associava a un peggioramento della disfunzione ventricolare sinistra. Inoltre, recenti studi clinici prospettici hanno dimostrato chiaramente un beneficio del verapamil nei pazienti affetti da IMA e disfunzione ventricolare sinistra già trattati con ACE-inibitori (147,156). Anche lo studio clinico DATA (Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase) suggerisce che il diltiazem può essere somministrato ev nei pazienti con IMA con sicurezza; ha infatti provocato una riduzione del 14% di decessi, IM e ischemia ricorrente a 35 giorni e una riduzione del 23% di decessi, IM e ischemia refrattaria a 6 mesi (157). Questi dati preliminari sono stati confermati in 874 pazienti affetti da IMA senza insufficienza cardiaca, nei quali è stato somministrato diltiazem a lunga durata d'azione (300 mg/die) da 36 a 96 ore dopo la trombolisi (158) (W.E. Boden, presentazione orale, Sessioni Scientifiche dell'American Heart Association, Dallas, Texas, Novembre 1998).

In conclusione, l'evidenza definitiva di un effetto positivo di tutti i calcioantagonisti nella UA è fondamentalmente limitata al controllo dei sintomi. Per quanto riguarda le diidropiridine, i dati disponibili tutti da studi clinici randomizzati non indicano un effetto positivo sulla mortalità o sulla recidiva di IM, ma piuttosto forniscono una chiara evidenza di un aumento di questi gravi eventi quando le diidropiridine vengono somministrate precocemente sotto forma di preparazioni a rapido rilascio e breve durata d'azione, in assenza di concomitante terapia β-bloccante. Di conseguenza, queste linee guida raccomandano di utilizzare i calcioantagonisti diidropiridinici come seconda o terza scelta dopo aver iniziato la somministrazione di nitrati e β-bloccanti. In studi clinici controllati, non c'è nessuna evidenza di un effetto dannoso dei farmaci che rallentano la frequenza cardiaca (verapamil e diltiazem), quando questi vengono somministrati precocemente a pazienti affetti da sindromi ischemiche acute; l'opinione generale è in favore di un effetto positivo. Di conseguenza, i calcioantagonisti che rallentano la frequenza cardiaca costituiscono una valida alternativa ai β-bloccanti, quando questi ultimi non possono essere utilizzati. Se necessario per controllare sintomi refrattari, questi farmaci possono essere utilizzati nella prima fase del ricovero ospedaliero, perfino nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra lieve, tenendo presente che la somministrazione concomitante di un β-bloccante e di un calcioantagonista può deprimere in modo sinergico la funzione ventricolare sinistra. Rimangono incerti i rischi e i benefici dell'amlodipina e di altri composti di nuova generazione, rispetto ai farmaci più antichi di questa classe che sono stati esaminati in questa sezione.

Altri

È stato dimostrato che gli ACE-inibitori riducono la mortalità dei pazienti affetti da IMA, dei pazienti con recente IM e disfunzione ventricolare sinistra (159-161, 161a), dei pazienti diabetici con disfunzione ventricolare sinistra (162) e di un ampio spettro di pazienti con CAD cronica ad alto rischio (163). In seguito a questa osservazione, gli ACE-inibitori devono essere utilizzati in questa categoria di pazienti, così come in quelli affetti da ipertensione arteriosa non controllata da β-bloccanti e nitrati.

Sono in corso di valutazione altre tecniche – meno ampiamente studiate – per la risoluzione dell'ischemia, come la stimolazione spinale (164) e la contropulsazione esterna prolungata (165, 166). L'esperienza più significativa è quella della stimolazione spinale nell'angina "intrattabile" (167), mediante la quale è stata descritta la possibilità di risolvere l'angina.

I farmaci che provocano l'apertura dei canali K_{ATP} hanno effetti emodinamici e cardioprotettori che possono risultare utili nella UA/NSTEMI. Il nicorandil è uno di questi farmaci, approvato in alcuni Paesi ma non ancora negli Stati Uniti (e neppure in Italia, *NdT*). In uno studio pilota in doppio cieco e controllato con placebo su 245 pazienti affetti da UA, l'aggiunta di questo farmaco alla terapia convenzionale ha ridotto in modo significativo il numero di episodi di ischemia transitoria (la maggior parte dei quali silenti) e di tachicardia ventricolare e sopraventricolare (168). Sono in corso valutazioni ulteriori per questa classe di farmaci.

B. Terapia antiaggregante e anticoagulante

Raccomandazioni per la terapia antiaggregante e anticoagulante

Classe I

1. **La terapia antiaggregante deve essere somministrata prontamente. L'aspirina costituisce il farmaco di prima scelta, deve essere somministrata il prima possibile rispetto all'inizio dei sintomi e deve essere assunta indefinitamente. *(Livello di evidenza: A)***
2. **Ai pazienti che non possono assumere ASA per ipersensibilità o intolleranza gastrointestinale importante,**

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

Tabella 14. Raccomandazioni di classe I per la terapia antitrombotica*

ACS probabile	ACS verosimile/certa	ACS certa con ischemia continua o altre caratteristiche† di alto rischio o con un intervento già pianificato
Aspirina	Aspirina + LMWH sottocute o Eparina ev	Aspirina + LMWH sottocute + Antagonista del recettore piastrinico IIb/IIIa

* Non ci sono dati clinici sulla terapia combinata con LMWH e antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa. La terapia combinata non è al momento raccomandata.
† Le caratteristiche di rischio elevato sono riportate nella Tab. 6; altre caratteristiche comprendono il diabete, un IM recente e livelli elevati di TnT o TnI.

deve essere somministrata una tienopiridina (clopidogrel o ticlopidina). ***(Livello di evidenza: B)***

3. **Alla terapia antiaggregante con ASA o con una tienopiridina, deve essere aggiunta una terapia anticoagulante parenterale con eparina endovena (UFH) o LMWH sottocute.** ***(Livello di evidenza: B)***
4. **Nei pazienti con ischemia in atto o con altre caratteristiche di alto rischio (Tab. 6) e nei pazienti in cui è stato programmato un intervento coronarico percutaneo (PCI), va somministrato anche un inibitore del recettore piastrinico GP IIb/IIIa, in aggiunta ad ASA e UFH. Eptifibatide e tirofiban sono stati approvati a questo scopo.** ***(Livello di evidenza: A)*** **Nei pazienti in cui è stato programmato un PCI nelle successive 24 ore, si può utilizzare anche l'abciximab per 12-24 ore.** ***(Livello di evidenza: A)***

Classe III

1. **Terapia trombolitica ev nei pazienti che non presentano un sopraslivellamento acuto del tratto ST, IM posteriore vero o blocco di branca sinistra (LBBB) presuntivamente di nuova comparsa.** ***(Livello di evidenza: A)***

Tabella 15. Uso clinico della terapia antitrombotica

Terapia antiaggregante orale	
Aspirina:	Dose iniziale di 162-325 mg per via parenterale seguita da 75-160 mg al giorno per via parenterale o enterale.
Clopidogrel:	75 mg al giorno; quando è necessario un inizio d'azione rapido, si può utilizzare una dose di carico di 4-8 compresse (300-600 mg).
Ticlopidina:	250 mg due volte al giorno; quando è necessario un inizio d'azione rapido, si può utilizzare una dose di carico di 500 mg. Durante il trattamento è necessario monitorizzare la conta piastrinica e i globuli bianchi.
Eparine	
Dalteparina:	120 UI/kg sottocute ogni 12 ore (massimo 10.000 UI due volte al giorno).
Enoxaparina:	1 mg/kg sottocute ogni 12 ore, la prima dose può essere preceduta da un bolo ev di 30 mg.
Eparina (UFH):	Bolo di 60-70 U/kg (massimo 5000 U) ev seguito da infusione di 12-15 U kg^{-1} h^{-1} (massimo 1000 U/h) fino a ottenere un aPTT compreso tra 1,5 e 2,5 volte il valore di controllo.
Terapia antiaggregante endovenosa	
Abciximab:	0,25 mg/kg in bolo seguito da infusione di 0,125 µg kg^{-1} min^{-1} (massimo 10 µg/min) per 12-24 ore.
Eptifibatide:	180 µg/kg in bolo seguito da infusione di 2 µg kg^{-1} min^{-1} per 72-96 ore*.
Tirofiban:	0,4 µg kg^{-1} min^{-1} per 30 min seguito da infusione di 0,1 µg kg^{-1} min^{-1} per 48-96 ore*.

* Questi regimi terapeutici sono stati valutati in recenti studi clinici prima di interventi percutanei.

La terapia antitrombotica è essenziale per modificare la storia naturale della malattia e la sua evoluzione verso la morte, un IM o una recidiva di IM. La terapia più efficace è costituita dalla combinazione di ASA, UFH e un inibitore del recettore piastrinico GP IIb/IIIa. L'entità del trattamento deve essere stabilita sulla base del rischio individuale; la triplice terapia antitrombotica viene intrapresa nei pazienti con ischemia in atto o con altre caratteristiche di rischio elevato e nei pazienti indirizzati a un approccio invasivo precoce (Tab. 14). La Tab. 15 mostra le dosi raccomandate per i diversi farmaci. Una LMWH può sostituire in modo vantaggioso l'UFH, sebbene l'esperienza con le LMWH sia limitata negli interventi coronarici percutanei, nei pazienti che devono essere sottoposti a CABG urgente e in associazione con gli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa e con i farmaci trombolitici. Negli studi ESSENCE (169) e TIMI 11B (170, 171) su UA e NSTEMI, l'enoxaparina è stata interrotta 6-12 ore prima di una procedura percutanea programmata o di un intervento chirurgico ed è stata sostituita con UFH. Sono in corso alcuni studi per valutare l'efficacia e la sicurezza dell'enoxaparina nei pazienti da sottoporre a PCI, nonché l'efficacia della enoxaparina e della dalteparina in associazione con gli antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa o con i farmaci trombolitici. Uno studio pilota in doppio cieco e randomizzato su 55 pazienti ha confrontato l'associazione tirofiban/enoxaparina rispetto all'associazione tirofiban/UFH. I risultati hanno dimostrato una maggior riproducibilità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica con l'enoxaparina e un minor prolungamento del tempo di sanguinamento. Con l'enoxaparina si è avuto un maggior numero di emorragie minori, ma non di emorragie maggiori (172). Inoltre, si può avere qualche problema a contrastare rapidamente l'anticoagulazione, nel caso in cui questo sia necessario, come per esempio prima del CABG.

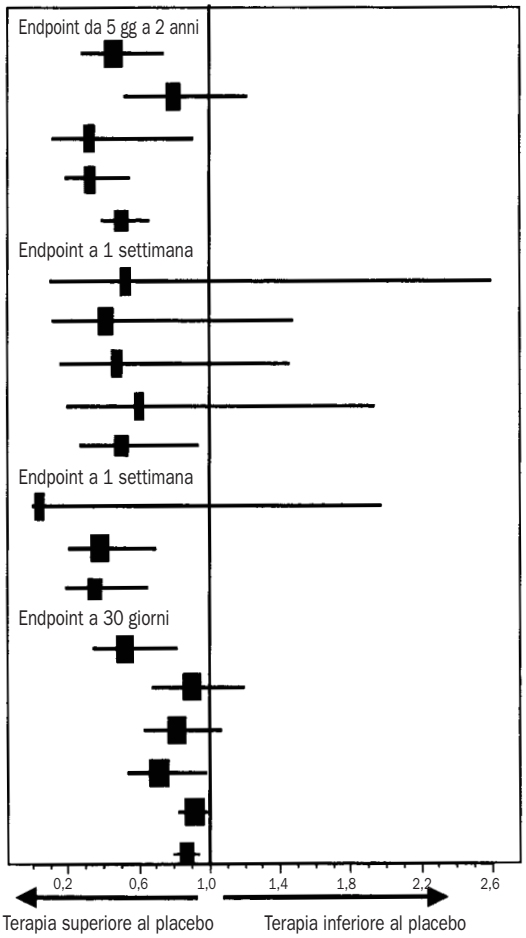
1. Terapia antiaggregante (aspirina, ticlopidina, clopidogrel)

Aspirina

L'ASA ha un ruolo di primo piano nella terapia dei pazienti con cardiopatia ischemica, in quanto esistono fortissime evidenze circa i suoi effetti prognostici favorevoli a lungo termine in questo tipo di pazienti (173). Attraverso l'inibizione irreversibile della cicloossigenasi-1 piastrinica, l'ASA impedisce la formazione di trombossano A2, riducendo quindi la quota di aggregazione piastrinica dovuta a questo meccanismo, ma non quella dovuta ad altri meccanismi. L'inibizione dell'aggregazione piastrinica è il meccanismo che spiega in maniera plausibile il beneficio clinico dell'ASA, sia perché completamente attiva anche a basse dosi di ASA, sia perché l'aggregazione piastrinica rappresenta uno degli eventi cruciali nel processo di formazione del trombo che segue alla rottura della placca. È probabile che l'ASA abbia anche meccanismi d'azione alternativi o aggiuntivi, come per esempio un effetto antiinfiammatorio (174), ma verosimilmente questi non sono attivi alle basse dosi di ASA che sono efficaci nella UA/NSTEMI.

Tra tutti i trial effettuati con l'ASA, gli studi sui pazienti affetti da UA/NSTEMI sono stati quelli che hanno dimostrato nella maniera più consistente un beneficio evidente del farmaco, indipendentemente dalle differenti caratteristiche dei vari studi (per

Studi clinici	Pazienti che sviluppano eventi (%) N	Terapia	Placebo	Valore di p
		% di decessi o IM		
ASA vs placebo				
Lewis et al. (VA)	1266	5,0	10,1	0,005
Caims et al.	555	10,5	14,7	0,137
Thèroux et al.	239	3,3	11,9	0,012
Gruppo RISC	388	7,4	17,6	0,003
Tutti gli studi con ASA vs placebo	*2448*	*6,4*	*12,5*	*0,0005*
UFH + ASA vs ASA				
Thèroux et al.	243	1,6	3,3	0,40
Gruppo RISC	399	1,4	3,7	0,140
Gruppo ATACS	214	3,8	8,3	0,170
Gurfinkel et al.	143	5,7	9,6	0,380
Tutti gli studi con UFH vs ASA	*999*	*2,6*	*5,5*	*0,018*
LMWH + ASA vs ASA				
Gurfinkel et al.	141	0,0	9,6	NA
Gruppo FRISC	1498	1,8	4,8	0,001
Tutti gli studi con ep. o LMWH vs ASA	*2629*	*2,0*	*5,3*	*0,0005*
GP IIb/IIIa anta. + UFH vs UFH				
CAPTURE	1265	4,8	9,0	0,003
PARAGON†	1516	10,6	11,7	0,410
PRISM-PLUS	1570	8,7	11,9	0,034
PRISM*	3232	5,8	7,1	0,110
PURSUIT	9461	3,5	3,7	0,042
Tutti gli studi con anta. vs UFH#	*17.044*	*5,1*	*6,2*	*0,0022*



† Gruppo con i risultati migliori.
* GP IIb/IIIa senza eparina.
# Tutti gli studi – eccetto il PRISM – confrontano la terapia combinata con antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa + UFH vs UFH.

Figura 8. Schema riassuntivo degli studi clinici sulla terapia antitrombotica nella UA. Viene rappresentata una metanalisi di studi clinici randomizzati in pazienti con UA/NSTEMI: questi studi hanno confrontato l'ASA da sola vs placebo, la combinazione di UFH + ASA vs ASA da sola, la combinazione di una LMWH + ASA vs ASA da sola e la combinazione di un antagonista del recettore piastrinico GP IIb/IIIa (anta.) + UFH (ep.) + ASA vs UFH + ASA. Per ogni studio, vengono mostrati i valori di RR, gli intervalli di confidenza al 95% e i valori di p. I risultati ottenuti negli studi con gli antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa sono riportati a 30 giorni. Si osserva un aumento progressivo dell'efficacia passando dalla monoterapia con ASA alla terapia duplice con ASA + UFH e alla terapia antitrombotica triplice con ASA + UFH + antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa. Nello studio CAPTURE quasi tutti i pazienti venivano sottoposti a PCI dopo 20-24 ore, secondo il disegno dello studio. Da PURSUIT (10), PRISM-PLUS (21), Lewis et al. (175), Cairns et al. (176), Théroux et al. (177), RISC group (178), ATACS group (179), Gurfinkel et al. (180), FRISC group (181), CAPTURE (182), PARAGON (183), and PRISM (184).

esempio, il tempo intercorso fra la fase acuta e l'ingresso nello studio, la durata del follow-up e le dosi utilizzate) (175-178) (Fig. 8).

Nessuno studio ha confrontato in maniera diretta l'efficacia di differenti dosaggi di ASA nei pazienti affetti da UA/NSTEMI. Tuttavia, gli studi di prevenzione secondaria su ictus, IM, morte e occlusione di graft non hanno documentato un beneficio aggiuntivo per dosi di ASA >80 e 160 mg al giorno, ma hanno dimostrato un aumento del rischio di emorragia. Una revisione degli studi clinici effettuati con dosaggi differenti di ASA nel trattamento a lungo termine dei pazienti affetti da CAD suggerisce che dosi giornaliere da 75 a 324 mg hanno la medesima efficacia (173). Nello studio clinico ISIS-2 (International Study of Infarct Survival-2), che ha permesso di stabilire in maniera definitiva l'efficacia dell'ASA nel sospetto IM (185), veniva utilizzata una dose di 160 mg al giorno. Appare quindi ragionevole iniziare il trattamento con ASA nei pazienti con UA/NSTEMI alla dose di 160 mg, come nello studio ISIS-2, o di 325 mg. I pazienti che si presentano con una sospetta ACS e che non sono già in terapia con ASA – quando assumono la prima dose di ASA – possono masticarla, per ottenere più rapidamente elevati livelli plasmatici. Le dosi successive possono essere assunte normalmente per os. Devono essere prescritte dosi giornaliere di 75-325 mg.

Vista l'azione rapida dell'ASA e la sua capacità (studio ISIS-2) di ridurre la mortalità nei pazienti con sospetto IMA, si raccomanda l'utilizzo dell'ASA già in Pronto Soccorso/DEA, appena viene diagnosticata o sospettata una ACS. Nei pazienti già in terapia con ASA, questa deve essere proseguita. Negli studi clinici su pazienti affetti da UA, l'effetto protettivo dell'ASA si è mantenuto per almeno 1-2 anni. Non ci sono dati di follow-up a più lungo termine in questa popolazione. Dato l'impatto prognostico relativamente a breve termine della UA/NSTEMI nei pazienti con malattia coronarica, l'efficacia a lungo termine di

questo farmaco può essere estrapolata da altri studi sulla terapia con ASA nella CAD. Studi effettuati su pazienti con pregresso IM, ictus o attacco ischemico transitorio hanno dimostrato un beneficio statisticamente significativo nei primi due anni e qualche ulteriore beneficio – tuttavia non statisticamente significativo – durante il terzo anno (173). In assenza di studi clinici di grandi dimensioni circa la durata del trattamento antiaggregante nei pazienti affetti da patologie cardiovascolari o nella prevenzione primaria, è prudente continuare l'ASA a tempo indeterminato, a meno che non compaiano effetti collaterali (5, 26, 173). Di conseguenza, i pazienti devono essere adeguatamente informati delle evidenze che supportano l'utilizzo dell'ASA nella UA/NSTEMI e nella CAD in generale e devono essere istruiti a proseguire questa terapia indefinitamente, a meno che non compaiano delle controindicazioni.

Le controindicazioni all'utilizzo dell'ASA comprendono: intolleranza e allergia (che si manifesta essenzialmente come asma), emorragia in atto, emofilia, sanguinamento retinico in atto, ipertensione grave non controllata, ulcera peptica in fase attiva o altre fonti importanti di sanguinamento gastrointestinale o genitourinario. A dosi basse, sono infrequenti effetti collaterali gastrointestinali come nausea e dispepsia. Raramente si può verificare un attacco acuto di gotta, secondario a un'alterazione dell'escrezione di urati. Gli studi clinici di prevenzione primaria hanno documentato un lieve aumento dell'incidenza di emorragia cerebrale, che – nella prevenzione secondaria – è annullato dalla riduzione dell'incidenza di ictus ischemico. È stata ipotizzata un'interazione negativa tra ACE-inibitori e ASA: si presume che l'ASA inibisca la sintesi di prostaglandine indotta dagli ACE-inibitori, con una conseguente riduzione dell'azione vasodilatatrice degli ACE-inibitori. Questa interazione non sembra interferire con i benefici clinici che ha il trattamento con ciascuno di questi farmaci (186). In conclusione, a meno che non ci siano controindicazioni specifiche, l'ASA va somministrata a tutti i pazienti con UA/NSTEMI.

Antagonisti dei recettori per l'adenosina difosfato e altri farmaci antiaggreganti

Due tienopiridine – ticlopidina e clopidogrel – sono gli antagonisti dell'adenosina difosfato al momento attuale approvati come antiaggreganti (187). Gli effetti che la ticlopidina e il clopidogrel hanno sulle piastrine sono irreversibili, ma diventano completamente evidenti solo dopo diversi giorni. Dal momento che l'ASA e gli inibitori dell'ADP (adenosina difosfato) raggiungono il loro effetto antiaggregante attraverso meccanismi diversi, la terapia d'associazione ha potenzialmente un effetto additivo.

La ticlopidina è stata utilizzata con successo nella prevenzione secondaria dell'ictus e dell'IM e nella prevenzione dell'occlusione di stent e di bypass. In uno studio clinico (non in cieco) (188), 652 pazienti con UA sono stati randomizzati a ticlopidina 250 mg due volte al giorno vs terapia standard senza ASA. A sei mesi di follow-up, la ticlopidina ha ridotto la frequenza di infarto miocardico fatale e non fatale del 46% (13,6% vs 7,3%, p=0,009). Il beneficio della ticlopidina in questo studio si è reso evidente dopo sole due settimane di trattamento, in accordo con il tempo impiegato dal farmaco per raggiungere la sua piena efficacia.

Gli effetti collaterali che limitano l'uso della ticlopidina sono: disturbi gastrointestinali (diarrea, dolori addominali, nausea e vomito), neutropenia in circa il 2,4% dei pazienti, neutropenia grave nello 0,8% dei pazienti e raramente porpora trombotica trombocitopenica (TTP) (189). La neutropenia di solito si risolve entro 1-3 settimane dalla sospensione della terapia, sebbene molto raramente possa risultare fatale. La TTP – che costituisce anch'essa una complicanza infrequente, che può tuttavia mettere a rischio la sopravvivenza – rende necessaria la plasmaferesi immediata. Nei primi 3 mesi di terapia con ticlopidina è necessario controllare un emocromo con formula ogni 2 settimane.

La maggior parte dell'esperienza clinica che abbiamo con il clopidogrel deriva dallo studio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) (190). Un totale di 19.185 pazienti sono stati randomizzati ad ASA 325 mg al giorno vs clopidogrel 75 mg al giorno. I criteri di inclusione comprendevano una delle seguenti manifestazioni di vasculopatia aterosclerotica: recente ictus ischemico, recente IM, arteriopatia periferica sintomatica. Il follow-up è stato effettuato per 1-3 anni. Il clopidogrel ha ridotto il RR di ictus ischemico, di IM o di morte per cause vascolari dell'8,7%, esattamente dal 5,83% al 5,32% (p=0,043). La terapia con clopidogrel ha provocato un lieve aumento – davvero minimo – dell'incidenza di orticaria e diarrea, mentre la terapia con ASA ha provocato un lieve aumento degli episodi di emorragia. Con il clopidogrel non si è avuto un aumento dell'incidenza di neutropenia, contrariamente a quanto accade con la ticlopidina. I risultati finali hanno dimostrato che il clopidogrel è efficace almeno quanto l'ASA e può essere moderatamente più efficace. In uno studio recente, sono stati descritti 11 casi di TTP grave, tutti entro 14 giorni dall'inizio della terapia con clopidogrel; per 10 pazienti è stata necessaria la plasmaferesi e un paziente è deceduto (191). Questi casi sono stati osservati su oltre 3 milioni di pazienti trattati con il clopidogrel.

La terapia antiaggregante con ticlopidina o clopidogrel è una scelta accettabile nella prevenzione secondaria, con un'efficacia almeno simile a quella dell'ASA. Questi farmaci sono indicati nei pazienti con UA/NSTEMI che non tollerano l'ASA a causa di ipersensibilità o di complicanze gastrointestinali maggiori, principalmente emorragie recenti da ulcera peptica o gastrite. Bisogna valutare attentamente l'utilizzo di questi farmaci nella fase acuta, a causa dell'intervallo di tempo necessario perché essi raggiungano il massimo della loro efficacia come antiaggreganti. Il clopidogrel è preferibile alla ticlopidina in quanto inibisce le piastrine più rapidamente e sembra essere più sicuro. Questo farmaco è stato sperimentato nella fase acuta con una dose di carico di 300 mg, che consente di ottenere un'azione antiaggregante più rapida. L'iniziale somministrazione di eparina (UFH o LMWH) e probabilmente di un inibitore della GP IIb/IIIa è importate soprattutto nei pazienti con UA/NSTEMI trattati con una delle due tienopiridine, dato il ritardo dell'inizio dell'azione rispetto all'ASA.

Sono stati recentemente completati due studi clinici in cui il clopidogrel è stato confrontato con la ticlopidina. In uno studio, 700 pazienti, in cui era stato impiantato con successo uno stent, sono stati randomizzati a 500 mg di ticlopidina vs 75 mg di clopidogrel, in aggiunta a 100 mg di ASA, per 4 settimane (192).

Nei primi 30 giorni i seguenti eventi avversi si sono verificati nel 3,1% dei pazienti in terapia con clopidogrel e nell'1,7% dei pazienti in terapia con ticlopidina (p=0,24): morte cardiaca, rivascolarizzazione urgente del vaso trattato, occlusione trombotica dello stent angiograficamente documentata e infarto miocardico non fatale; nel 4,5% e nel 9,6% dei pazienti, rispettivamente (p=0,01), si sono verificati: morte non cardiaca, ictus, eventi emorragici gravi a livello del distretto vascolare periferico e altri eventi gravi che hanno comportato la sospensione della terapia. Lo studio CLASSICS (CLopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study) (P. Urban, A.H. Gershlick, H.-J. Repprecht, M.E. Bertrands, presentazione orale al Congresso dell'American Heart Association, Atlanta, Georgia, Novembre 1999) è stato condotto su 1020 pazienti. Una dose di carico di 300 mg di clopidogrel, seguita da 75 mg al giorno, è stata confrontata con una dose di 75 mg al giorno senza carico e con una dose di carico di 150 mg di ticlopidina seguita da 150 mg due volte al giorno (i pazienti di ogni gruppo erano trattati anche con ASA). La prima dose è stata somministrata da 1 a 6 ore dopo l'impianto di uno stent, la durata del trattamento è stata di 28 giorni. Lo studio ha dimostrato una maggiore tollerabilità del clopidogrel, con o senza la dose di carico, rispetto alla ticlopidina. Trombosi intrastent e complicanze maggiori hanno avuto la stessa frequenza nei tre gruppi. Il regime terapeutico che prevede una dose di carico (300 mg), seguita dalla dose di mantenimento (75 mg al giorno), è quello utilizzato in uno studio clinico di grandi dimensioni in corso, lo studio CURE (Clopidogrel in Unstable angina to Prevent ischemic Events), che confronta la terapia combinata con clopidogrel + ASA vs ASA in monoterapia nei pazienti con UA/NSTEMI.

Il sulfinpirazone, il dipiridamolo, la prostaciclina e gli analoghi della prostaciclina non si associano con alcun effetto positivo nella UA/NSTEMI e non sono quindi raccomandati. Gli antagonisti della trombossano sintetasi e gli antagonisti recettoriali del trombossano A2 sono stati valutati nelle ACS, ma il loro utilizzo non ha comportato alcun vantaggio rispetto all'ASA. Molti altri farmaci antiaggreganti sono disponibili al momento attuale e altri ancora sono in corso di sperimentazione. Gli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa per via orale sono stati valutati in uno studio di PCI e in tre studi su UA/NSTEMI; questi quattro studi non hanno documentato alcun beneficio e due su quattro hanno mostrato un aumento della mortalità (193, 193 a, 193b).

L'associazione di ASA con un inibitore della GP IIb/IIIa rappresenta la terapia antiaggregante standard nei pazienti con UA/NSTEMI che sono a rischio più elevato. La ticlopidina non è indicata nella fase acuta, poiché impiega alcuni giorni per raggiungere il massimo effetto antipiastrinico.

2. Anticoagulanti. Gli anticoagulanti disponibili per via parenterale comprendono l'UFH, diverse LMWH e l'irudina; per via orale, sono disponibili i farmaci che antagonizzano la vitamina K. Sono in corso di studio pentasaccaridi di sintesi e inibitori diretti della trombina di sintesi (argatroban e bivaluridina), così come inibitori diretti e indiretti della trombina per via orale. L'irudina è approvata come anticoagulante nei pazienti con trombocitopenia indotta da eparina e per la profilassi della trombosi venosa profonda negli interventi di protesi d'anca.

L'eparina svolge la sua azione anticoagulante accelerando l'azione dell'antitrombina circolante, un enzima proteolitico che inattiva il fattore IIa (trombina), il fattore IXa e il fattore Xa. L'eparina impedisce l'estensione del trombo, ma non lisa i trombi già esistenti (194). L'UFH è un insieme eterogeneo di catene polisaccaridiche, con un peso molecolare compreso tra 5000 e 30.000, e ha diversi effetti sui sistemi di anticoagulazione endogena. L'UFH si lega a diverse proteine plasmatiche, a cellule ematiche ed endoteliali. Le LMWH derivano dalla depolimerizzazione chimica o enzimatica delle catene polisaccaridiche di eparina, al fine di ottenere catene con diversi pesi molecolari. Circa il 25-50% delle catene pentasaccaridiche di LMWH contengono più di 18 unità saccaridiche e queste sono capaci di inattivare sia la trombina che il fattore Xa. Tuttavia, le catene di LMWH formate da <18 unità saccaridiche mantengono la capacità di inattivare il fattore Xa, ma non la trombina. Di conseguenza, le LMWH sono relativamente più potenti nell'inibizione del fattore Xa mediata dall'antitrombina, piuttosto che nell'inattivazione della trombina. Evidenti vantaggi delle LMWH rispetto alla UFH sono rappresentati da un minor legame alle proteine plasmatiche e alle cellule endoteliali e da una eliminazione dose-dipendente con un'emivita più lunga, da cui deriva un'anticoagulazione più prevedibile e duratura con una somministrazione sottocutanea una o due volte al giorno. Un importante vantaggio delle LMWH è rappresentato dal fatto che – quando le si utilizza – non è necessario eseguire esami di laboratorio per il monitoraggio del loro effetto. Le caratteristiche farmacodinamiche e farmacocinetiche delle diverse preparazioni commerciali di LMWH variano e il loro peso molecolare medio è compreso tra 4200 e 6000. Di conseguenza, il rapporto tra attività anti-Xa e anti-IIa varia da 1,9 a 3,8 (195).

Al contrario, gli inibitori diretti della trombina bloccano in modo molto specifico gli effetti della trombina senza la necessità di un cofattore come l'antitrombina. L'irudina si lega direttamente al sito anionico e ai siti catalitici della trombina, con un effetto anticoagulante potente e prevedibile (196). Alcuni studi clinici (vedi più avanti) di confronto tra irudina e UFH nell'UA/NSTEMI hanno mostrato una lieve riduzione a breve termine degli eventi morte e IM non fatale con un modesto aumento del rischio di emorragia nei pazienti trattati con irudina. La bivaluridina (Hirulog) è un analogo sintetico dell'irudina che si lega in modo reversibile alla trombina. Questo farmaco è stato confrontato con l'UFH in piccoli studi clinici sull'UA/NSTEMI e PCI, dove ha mostrato una lieve riduzione di endpoint quali morte e IM e un minor rischio di emorragie rispetto alla UFH (197-199).

Eparina non frazionata (UFH)

Sono stati riportati sette studi clinici randomizzati e controllati con placebo sull'UFH (200-205). In uno studio clinico controllato con placebo effettuato da Theroux et al. (177) tra il 1986 e il 1988, è stato valutato il trattamento con ASA rispetto a quello con UFH (bolo ev di 5000 UI, seguito da infusione di 1000 U/h) con un disegno fattoriale 2 × 2. L'UFH ha ridotto il rischio di IM dell'89% e il rischio di angina refrattaria recidivante del 63%. Un'estensione di questo studio ha confrontato l'ASA e l'UFH nell'UA. L'incidenza di un IM (fatale e non

fatale) è stata del 3,7% nei pazienti trattati con ASA e dello 0,8% nei pazienti trattati con UFH (p=0,035) (202).

Lo studio clinico RISC (Research Group in Instability in Coronary Artery Disease) è un trial in doppio cieco, controllato con placebo, con un disegno fattoriale 2 × 2, su pazienti di sesso maschile con UA/NSTEMI (178). In questo studio, l'ASA ha ridotto in maniera significativa il rischio di morte e di IM. L'UFH da sola non ha mostrato benefici, sebbene nel gruppo trattato con l'associazione di ASA + UFH sia stato riscontrato il minor numero di eventi durante i primi cinque giorni. Neri Serneri et al. (203) hanno dimostrato che solo l'infusione di UFH – ma non il bolo di UFH o la somministrazione di ASA – è in grado di prevenire sia episodi sintomatici che silenti di ischemia miocardica nell'UA. Considerati nel loro insieme, questi studi dimostrano che la somministrazione precoce di UFH è associata a una riduzione dell'incidenza di IMA e di ischemia nei pazienti con UA/NSTEMI.

I risultati degli studi che hanno confrontato la terapia combinata con ASA + eparina vs monoterapia con ASA sono mostrati nella Fig. 8. Negli studi in cui è stata somministrata UFH, la riduzione della mortalità e dell'incidenza di IM durante la prima settimana è stata del 54% (p=0,016); negli studi in cui è stata somministrata UFH o LMWH, questa è stata del 63%. Sono state pubblicate due metanalisi che comprendono diversi studi. In una metanalisi di tre studi randomizzati in cui veniva eseguita una valutazione precoce degli endpoint (<5 giorni) (179), la terapia combinata ASA + eparina ha ridotto il rischio di morte e IM del 56% (p=0,03). In una seconda metanalisi di sei studi clinici in cui veniva eseguita una valutazione degli endpoint a 2-12 settimane, si è avuta una riduzione del RR del 33% (p=0,06) (206). La maggior parte dei benefici dei diversi anticoagulanti, tuttavia, è evidente a breve termine e non si mantiene a lungo termine. La riattivazione del processo fisiopatologico di base dopo l'interruzione della terapia anticoagulante può contribuire alla precoce perdita di efficacia che è stata descritta per l'UFH (207), la dalteparina (181) e l'irudina (208-209). La terapia combinata con UFH + ASA sembra in parte attenuare questa riattivazione (207, 210), nonostante il riscontro ematologico di un'aumentata attività della trombina dopo la sospensione della somministrazione di UFH ev, anche in presenza di ASA (211). Osservazioni cliniche non controllate hanno mostrato una riduzione dell'effetto rebound che si ha alla sospensione dell'eparina, se si passa dalla somministrazione endovenosa a quella sottocute per alcuni giorni prima della definitiva interruzione della terapia.

L'UFH ha importanti limiti di natura farmacocinetica, a causa della sua proprietà di legarsi in maniera aspecifica a cellule e proteine. Queste limitazioni farmacocinetiche dell'UFH si traducono in una ridotta biodisponibilità, soprattutto a basse dosi, e in una significativa variabilità della risposta anticoagulante tra i singoli pazienti (212). A causa di queste limitazioni farmacocinetiche, l'effetto anticoagulante dell'eparina deve essere monitorizzato attraverso il tempo di tromboplastina parziale (aPTT), un test che permette di valutare con un'elevata sensibilità l'attività inibitoria della UFH sulla trombina (fattore IIa), sul fattore Xa e sul fattore IXa. Tradizionalmente, molti medici iniziano la terapia eparinica a dose fissa (5000 U in bolo, seguite da un'infusione iniziale di 1000 U/h); studi clinici hanno dimostrato che la somministrazione di eparina a dosi aggiustate in base al peso corporeo produce un livello di anticoagulazione più prevedibile rispetto all'uso di dosi fisse (213-215). Lo schema di trattamento in base al peso corporeo prevede un bolo iniziale di 60-70 U/kg (fino a un massimo di 5000 U), seguito da un'infusione iniziale di 12-15 U kg^{-1} h^{-1} (fino a un massimo di 1000 U/l). Il range terapeutico indicato nei vari nomogrammi differisce a causa della variabilità nelle metodiche di laboratorio utilizzate per determinare l'aPTT. Di conseguenza, l'American College of Chest Physicians consensus conference (212) ha raccomandato aggiustamenti del dosaggio in base a nomogrammi che consentano di mantenere un range terapeutico equivalente a livelli di 0,3-0,7 U/ml di attività antifattore Xa, che equivale a livelli di aPTT tra 60 e 80 sec. Oltre al peso corporeo, altre caratteristiche cliniche possono modificare la risposta all'UFH, tra cui l'età – che si associa a valori di aPTT più alti – e il fumo e il diabete – che si associano a valori di aPTT più bassi (212, 216).

Di conseguenza, anche quando si somministra l'UFH a dosi modificate in base al peso corporeo, è sempre necessario monitorizzare l'aPTT per regolare il dosaggio dell'UFH. A causa della variabilità dei valori basali di aPTT nei diversi ospedali, ogni singola struttura deve stabilire i propri nomogrammi, al fine di mantenere livelli di aPTT compresi in un range di riferimento (per un valore basale di aPTT di 30 sec, il range di riferimento [1,5-2,5 volte il valore basale] è compreso tra 45 e 75 sec). L'aPTT deve essere misurato 6 ore dopo ogni variazione di dosaggio e il valore ottenuto deve essere utilizzato per modificare l'infusione di UFH fino al raggiungimento di livelli terapeutici di aPTT. Quando due valori consecutivi di aPTT sono compresi nel range terapeutico, i controlli possono essere effettuati ogni 24 ore, con successivi aggiustamenti del dosaggio, se necessario. Inoltre, in presenza di variazioni significative delle condizioni cliniche del paziente (recidiva di ischemia, emorragia, ipotensione), deve essere effettuata una determinazione dell'aPTT, seguita – se necessario – da variazioni del dosaggio.

Durante infusione di UFH, devono essere effettuati controlli seriati (almeno una volta al giorno) di emoglobina, ematocrito e conta piastrinica. In caso di emorragie clinicamente rilevanti, recidiva dei sintomi o instabilità emodinamica, questi parametri devono essere controllati immediatamente. Sono necessari controlli frequenti della conta piastrinica per il rilievo di un'eventuale trombocitopenia indotta dall'eparina. Una trombocitopenia di grado lieve è stata osservata nel 10-20% dei pazienti trattati con eparina, mentre una trombocitopenia grave (conta piastrinica <100.000) è stata osservata nell'1-2% dei casi e in genere compare dopo 4-14 giorni di terapia. Una rara ma grave complicanza (incidenza <0,2%) è costituita dalla trombocitopenia autoimmune indotta dall'UFH, con la comparsa di trombosi (217). In presenza di un elevato sospetto clinico, deve essere sospesa qualsiasi terapia eparinica (inclusa l'infusione endovenosa).

Nella maggior parte degli studi clinici che hanno valutato la terapia con UFH nella UA/NSTEMI, l'eparina è stata somministrata per un periodo di 2-5 giorni. È ancora da definire la durata ottimale della terapia.

Eparine a basso peso molecolare (LMWH)

In uno studio pilota non in cieco (open-label), 219 pazienti sono stati randomizzati a: ASA (200 mg/die), ASA + UFH,

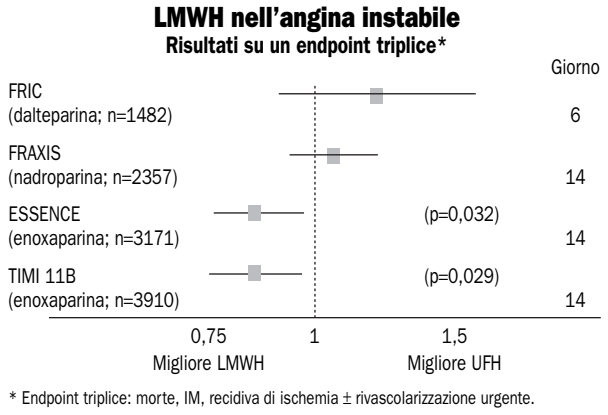


Figura 9. L'utilizzo delle LMWH nell'UA si è dimostrato efficace su un triplice endpoint di morte, IM e recidiva di ischemia con o senza rivascolarizzazione. La figura mostra i risultati precoci (6 giorni) e intermedi di quattro studi clinici di confronto tra LMWH e UFH: ESSENCE (169) TIMI 11B (170) FRIC (218) e FRAXIS (219). Nel FRAXIS, la nadroparina è stata somministrata per 14 giorni.

ASA + nadroparina, una LMWH. La terapia combinata di ASA + LMWH ha ridotto in maniera significativa la frequenza di eventi ischemici totali, la frequenza di recidive di angina e il numero di pazienti per i quali è stato necessario ricorrere a procedure interventistiche (180).

Nello studio FRISC (181), 1506 pazienti con UA o IM non-Q sono stati randomizzati a: dalteparina sottocute (120 UI/kg due volte al giorno) vs placebo per 6 giorni e successivamente una volta al giorno per un periodo variabile da 35 a 45 giorni. La terapia con dalteparina ha comportato una riduzione del rischio di morte e IM del 63% durante i primi 6 giorni (4,8% vs 1,8%, p=0,001), in accordo con l'esperienza positiva osservata con l'UFH. Sebbene sia stato osservato un aumento degli eventi dopo la riduzione del dosaggio a una volta al giorno dopo i primi 6 giorni, a 40 giorni è stata riscontrata una riduzione significativa degli eventi totali di morte, IM e rivascolarizzazione con la dalteparina (23,7% vs 18%, p=0,005), ed è stato rilevato un trend verso una riduzione nella frequenza di morte o IM (10,7% vs 8%, p=0,07).

LMWH vs UFH

Quattro studi randomizzati di grandi dimensioni hanno confrontato direttamente la terapia con LMWH vs UFH (Fig. 9). Nello studio FRIC (FRagmin In unstable Coronary artery disease), 1482 pazienti con UA/NSTEMI hanno ricevuto open-label dalteparina (120 UI/kg sottocute due volte al giorno) o UFH per 6 giorni (218). Al 6° e fino al 45° giorno, i pazienti sono stati randomizzati una seconda volta alla somministrazione in doppio cieco di dalteparina (120 UI/kg sottocute due volte al giorno) vs placebo. Durante la prima parte dello studio, il rischio di morte, IM o recidiva di angina è risultato *aumentato* in maniera non significativa nel gruppo in terapia con la dalteparina (9,3% vs 7,65%, p=0,33) e il rischio di morte e IM è risultato invariato (3,9% vs 3,6%, p=0,8); è stato anche rilevato un trend verso un lieve aumento della mortalità con la dalteparina (1,5% vs 0,4% con UFH, p=0,057). Tra il 6° e il 45° giorno, il rischio di morte, IM e recidiva di angina è risultato simile nel gruppo placebo e nel gruppo in terapia.

Lo studio clinico ESSENCE (169) ha confrontato l'enoxaparina (1 mg/kg due volte al giorno sottocutanee) con l'UFH standard (5000 U in bolo), seguita da un'infusione regolata in modo da mantenere un aPTT compreso tra 55 e 86 sec; la durata del trattamento è stata di 48 ore-8 giorni (durata media in entrambi i gruppi di 2,6 giorni) (169).

Nel braccio in terapia con UFH, solo il 46% dei pazienti ha raggiunto il livello stabilito di aPTT nell'arco di 12-24 ore. Un endpoint composito di morte, IM e recidiva di angina è risultato ridotto del 16,2% a 14 giorni (19,8% UFH vs 16,6% enoxaparina, p=0,019) e del 19% a 30 giorni (23,3% vs 19,8%, p=0,017). La mortalità è rimasta invariata, mentre si è verificata una riduzione dell'incidenza di morte e IM del 29% (p=0,06) a 14 giorni e del 26% (p=0,08) a 30 giorni.

Nello studio TIMI 11B, sono stati randomizzati 3910 pazienti con UA/NSTEMI a enoxaparina (30 mg ev come bolo iniziale, seguiti subito dopo dalla somministrazione sottocutanea di 1 mg/kg ogni 12 ore) vs UFH (70 U/kg in bolo seguiti dall'infusione di 15 U kg^{-1} h^{-1} con un aPTT target compreso tra 1,5 e 2,5 volte i valori di controllo) (170). Alla terapia effettuata in fase acuta, è seguito un periodo di trattamento domiciliare, durante il quale è stata somministrata enoxaparina o placebo ai pazienti inizialmente trattati con UFH, con modalità di somministrazione in doppio cieco due volte al giorno. L'enoxaparina è stata somministrata per un periodo medio di 4,6 giorni e l'UFH per un periodo medio di 3 giorni. Un endpoint composito di morte, IM o necessità di rivascolarizzazione urgente (definita come un episodio di recidiva di angina che rende necessaria l'esecuzione di una procedura di rivascolarizzazione coronarica durante il ricovero o che comporta, dopo la dimissione, un nuovo ricovero e la rivascolarizzazione coronarica) è risultato ridotto dal 14,5% al 12,4% (p=0,048) a 8 giorni e dal 19,6% al 17,3% (p=0,048) a 43 giorni. La frequenza di morte e IM è risultata ridotta dal 6,9% al 5,7% (p=0,114) a 14 giorni e dal 8,9% al 7,9% (p=0,276) a 43 giorni. Nei pazienti trattati a domicilio, non è stato osservato alcun beneficio aggiuntivo, mentre è aumentato in maniera significativa il rischio di emorragie maggiori. Il rischio di emorragie minori è risultato aumentato con l'enoxaparina sia nei pazienti ricoverati che nei pazienti trattati a domicilio.

Lo studio FRAXIS (FRAXiparine in Ischemic Sindrome) è stato effettuato su tre gruppi di pazienti paralleli e ha confrontato la somministrazione della LMWH nadroparina per 6 o 14 giorni vs UFH (219). Sono stati arruolati 3468 pazienti con UA o NSTEMI. Un endpoint composito di morte, IM o angina refrattaria si è verificato nel 18,1% dei pazienti trattati con UFH a 14 giorni, nel 17,8% dei pazienti trattati con nadroparina per 6 giorni e nel 20% dei pazienti trattati con nadroparina per 14 giorni; le percentuali a tre mesi sono state del 22,2%, 22,3% e 26,2% rispettivamente (p<0,03 per il confronto della terapia con nadroparina per 14 giorni rispetto alla terapia con UFH). Un trend verso l'aumento dell'incidenza di morte e di morte e IM è stato osservato in ogni periodo di rilevazione nei pazienti trattati con nadroparina.

Di conseguenza, i 2 studi che hanno utilizzato l'enoxaparina hanno mostrato un beneficio di entità moderata rispetto all'UFH e gli altri 2 studi (1 con dalteparina e 1 con nadroparina) hanno evidenziato un trend verso un effetto neutrale o addirittura sfa-

vorevole. È oggetto di congetture se la variabilità dei risultati possa essere spiegata sulla base di differenze nella popolazione arruolata, nel disegno degli studi, nei dosaggi di eparina utilizzati, nelle differenti proprietà delle singole LMWH – in particolare nelle differenze di peso molecolare e di rapporto attività antifattore-Xa/antifattore-IIa – o in altre caratteristiche non conosciute. Una metanalisi dei 2 studi clinici con l'enoxaparina (7081 pazienti in totale) ha mostrato una riduzione statisticamente significativa di circa il 20% nella frequenza di morte, IM o rivascolarizzazione urgente a 2, 8, 14 e 43 giorni e nella frequenza di morte o IM a 8, 14 e 43 giorni. A 8, 14 e 43 giorni è stato anche riscontrato un trend verso una riduzione della mortalità (171).

Nonostante nella Fig. 9 si sia tentato di confrontare l'efficacia relativa delle diverse LMWH, bisogna riconoscere i limiti di questi confronti indiretti. L'unico metodo valido di confronto tra due trattamenti è quello diretto, in uno studio clinico o in una serie di studi clinici disegnati *ad hoc* in maniera corretta. Il confronto di terapie diverse (per esempio, le varie LMWH) con una terapia comune (UFH) in studi diversi non può dare informazioni conclusive sull'efficacia relativa delle varie LMWH, a causa sia della variabile incidenza di eventi nei gruppi di controllo e nei gruppi in terapia – dovuta a differenze nei protocolli di studio e nelle terapie concomitanti, data la variabilità geografica e temporale degli studi – che del caso. Queste considerazioni sono valide anche a proposito degli studi di confronto tra gli inibitori della GP IIb/IIIa.

Le preparazioni di LMWH sono vantaggiose per la facilità della somministrazione sottocutanea e perché non necessitano di monitoraggio. Inoltre, le LMWH interagiscono con le piastrine in misura minore rispetto alla UFH (220) e provocano meno frequentemente trombocitopenia indotta da eparina (221). Questi farmaci si associano più frequentemente a emorragie *minori, ma non maggiori*. Nello studio ESSENCE, si sono avute emorragie minori nell'11,9% dei pazienti trattati con enoxaparina e nel 7,2% dei pazienti trattati con UFH (p<0,001), mentre si sono verificate emorragie maggiori nel 6,5% e nel 7% dei pazienti, rispettivamente. Nel TIMI 11B, l'incidenza di emorragie *minori* durante la degenza ospedaliera è stata del 9,1% e del 2,5% rispettivamente (p<0,001) e l'incidenza di emorragie *maggiori* è stata dell'1,5% e dell'1% (p=0,143). Nello studio FRISC, si sono avute emorragie maggiori nello 0,8% dei pazienti trattati con dalteparina e nello 0,5% dei pazienti trattati con placebo, mentre si sono avute emorragie minori nell'8,2% (61 dei 746 pazienti) e nello 0,3% (2 dei 760 pazienti) dei pazienti, rispettivamente. La protamina è meno efficace nell'antagonizzare l'anticoagulazione ottenuta con le LMWH rispetto a quella ottenuta con UFH. Inoltre, la somministrazione di LMWH durante PCI non consente il monitoraggio del tempo di anticoagulazione attivato (ACT) per regolare il livello di anticoagulazione. Nell'ESSENCE e nel TIMI 11B, il disegno dello studio prevedeva particolari regole per la sospensione dell'enoxaparina prima di PCI o CABG. L'UFH è stata somministrata durante PCI, fino a ottenere valori di ACT >350 sec. Un'analisi economica dello studio ESSENCE ha dimostrato che l'utilizzo dell'enoxaparina consente un risparmio (222). Sono in corso studi ulteriori per valutare l'efficacia e la sicurezza della somministrazione combinata di LMWH e antagonisti della GP IIb/IIIa e di LMWH e farmaci trombolitici.

Gli studi clinici FRISC, FRIC, TIMI 11B e FRISC II (Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease) hanno valutato il potenziale beneficio della somministrazione protratta di una LMWH dopo la dimissione ospedaliera. I primi tre studi *non* hanno dimostrato alcun beneficio con il prolungamento della terapia oltre la fase acuta. Nello studio FRISC, sono state somministrate dosi ridotte di enoxaparina fra il 6° e il 35°-45° giorno; nel FRIC, i pazienti sono stati randomizzati una seconda volta – dopo il periodo iniziale di trattamento di 6 giorni – a ricevere dalteparina per oltre 40 giorni; la durata del trattamento domiciliare è stata di 5-6 settimane nello studio TIMI 11B e di una settimana nello studio FRAXIS. Nel FRISC II è stato utilizzato un diverso disegno di studio. La dalteparina è stata somministrata a tutti i pazienti per almeno cinque giorni (223). I pazienti sono stati successivamente randomizzati a placebo vs prosecuzione della terapia con dalteparina due volte al giorno per oltre 90 giorni. L'analisi dei risultati ottenuti a partire dal momento della randomizzazione ha dimostrato una riduzione significativa di un endpoint composito di morte e IM con la dalteparina a 30 giorni (3,1% vs 5,9%, p=0,002), ma non a 3 mesi (6,7% vs 8%, p=0,17). Un endpoint composito di morte, IM o rivascolarizzazione durante il periodo totale di trattamento è risultato ridotto (29,1% vs 33,4%, p=0,031) a tre mesi. Il beneficio della somministrazione prolungata di dalteparina è risultato limitato ai pazienti trattati con terapia medica e nei pazienti con elevati livelli di TnT basale. Questi risultati possono giustificare l'uso di una LMWH per un periodo di tempo protratto in pazienti selezionati, che sono trattati con terapia medica o in cui l'esecuzione della coronarografia viene rinviata.

Irudina e altri inibitori diretti della trombina

L'irudina, il prototipo degli inibitori diretti della trombina, è stata studiata ampiamente. Nello studio GUSTO-IIB, 12.142 pazienti sono stati randomizzati a 72 ore di terapia con irudina endovenosa vs UFH (224). I pazienti sono stati stratificati in base alla presenza (4131 pazienti) o assenza (8011 pazienti) di sopraslivellamento del tratto ST all'ECG basale. L'endpoint primario di morte, IM non fatale o reinfarto è stato osservato a 30 giorni nel 9,8% dei pazienti trattati con UFH rispetto all'8,9% dei pazienti in terapia con irudina (odds ratio [OR] 0,89, p=0,058). Nei pazienti che non presentavano sopraslivellamento del tratto ST, l'incidenza di eventi è stata del 9,1% e dell'8,3% rispettivamente (OR 0,90, p=0,22). A 24 ore, il rischio di morte o IM è risultato significativamente inferiore nei pazienti trattati con irudina rispetto a quelli trattati con UFH (2,1% vs 1,3%, p=0,001). Tuttavia, lo studio TIMI 9B (Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9B), che ha valutato l'irudina come terapia aggiuntiva alla trombolisi nei pazienti con STEMI, non ha dimostrato alcun beneficio di questo farmaco rispetto all'UFH, sia durante l'infusione prevista dallo studio che tardivamente (225). Gli studi GUSTO-IIB e TIMI 9B hanno utilizzato dosi di irudina pari a 0,1 mg/kg in bolo e 0,1 mg kg^{-1} h^{-1} in infusione per 3-5 giorni, dopo la dimostrazione di un'aumentata frequenza di emorragie con le dosi più elevate utilizzate negli studi GUSTO-IIA e TIMI 9A (Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction 9A) (0,6 mg/kg in bolo e 0,2 mg/kg^{-1} h^{-1} in infusione) (224, 226).

Il programma di studio OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndrome) ha valutato l'irudina nei pazienti affetti da UA o IM non-Q. L'OASIS 1 (227) è uno studio pilota effettuato su 909 pazienti, che ha messo a confronto l'infusione di irudina a dosi basse (0,1 mg/h) e medie (0,15 mg/h) con l'UFH. La dose media ha fornito i risultati migliori, in quanto ha ridotto l'incidenza di morte, IM e angina refrattaria a 7 giorni (6,5% con UFH vs 3,3% con irudina, p=0,047). Questo dosaggio è stato utilizzato nel grande studio clinico OASIS 2 (228), in cui 10.142 pazienti con UA/NSTEMI sono stati randomizzati a UFH (5000 U in bolo + 15 U kg^{-1} h^{-1}) vs irudina ricombinante (0,4 mg/kg in bolo e 0,15 mg kg^{-1} h^{-1}), in infusione per 72 ore. L'endpoint primario di morte cardiovascolare o nuovo IM a 7 giorni si è verificato nel 4,2% dei pazienti del gruppo in terapia con UFH vs il 3,6% dei pazienti del gruppo trattato con l'irudina (RR 0,84, p=0,064). Un endpoint secondario di morte cardiovascolare, nuovo IM o angina refrattaria a 7 giorni è stato ridotto in maniera significativa dall'irudina (6,7% vs 5,6% RR 0,83, p=0,011). Con l'irudina si è avuto un aumento dell'incidenza di emorragie maggiori, per le quali si sono rese necessarie trasfusioni (1,2% vs 0,7% con eparina, p=0,014), ma non un aumento di emorragie che abbiano messo a rischio la sopravvivenza o di ictus emorragici. È stata eseguita una metanalisi di confronto fra l'irudina e l'eparina, sulla base dei risultati degli studi GUSTO-IIB, TIMI 9B, OASIS 1 e OASIS 2: essa ha mostrato un rischio di morte e IM a 35 giorni relativo all'eparina dopo randomizzazione di 0,90 (p=0,015); il valore di RR è stato di 0,88 (p=0,13) per i pazienti sottoposti a terapia trombolitica e 0,90 (p=0,054) per i pazienti non sottoposti a trombolisi (228). A 72 ore, il RR di morte e IM è stato di 0,78 (p=0,003), 0,89 (p=0,34) e 0,72 (p=0,002), rispettivamente. Sono necessari ulteriori studi sugli inibitori diretti della trombina nell'UA/NSTEMI.

Al momento attuale, l'irudina (lepirudina) è indicata solo come terapia anticoagulante nei pazienti che presentano una trombocitopenia indotta da eparina (221) e per la profilassi della trombosi venosa profonda nei pazienti sottoposti a impianto di protesi d'anca. Deve essere somministrata alla dose di 0,4 mg/kg ev in bolo in 15-20 sec, seguita dall'infusione endovenosa continua di 0,15 mg/kg^{-1} h^{-1}, variando l'infusione fino a raggiungere valori di aPTT 1,5-2,5 volte superiore al valore di riferimento.

Terapia anticoagulante a lungo termine

La somministrazione di warfarin a lungo termine è stata valutata in pochi studi pilota. Williams et al. (201) hanno randomizzato 102 pazienti affetti da UA a UFH per 48 ore, seguita dalla somministrazione di warfarin open-label per 6 mesi e hanno dimostrato una riduzione nella frequenza di IM o recidiva di UA del 65%. Nello studio ATACS (Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes), Cohen et al. (179), hanno randomizzato 214 pazienti con UA/NSTEMI a monoterapia con ASA vs terapia combinata con ASA + UFH, seguita da warfarin. A 14 giorni, la terapia combinata ha provocato la riduzione significativa di un endpoint combinato di morte, IM e recidiva ischemica (27,0% vs 10,5%, p=0,004). In un piccolo studio pilota randomizzato su 57 pazienti, alla terapia con ASA è stato aggiunto warfarin vs placebo; dopo 10 settimane di terapia con warfarin, si è osservata una minore progressione angiografica del grado della lesione responsabile (33% con placebo vs 4% con warfarin) e una maggior riduzione della lesione stessa (229). Lo studio pilota OASIS (230) ha confrontato un dosaggio fisso di 3 mg al giorno di coumadin con un dosaggio moderato, tale da mantenere l'INR tra 2 e 2,5 in 197 pazienti per 7 mesi dopo la fase acuta. Il warfarin a basso dosaggio non ha mostrato alcun beneficio, mentre la terapia anticoagulante a intensità moderata ha ridotto il rischio di morte, IM e angina refrattaria del 58% e la necessità di nuovo ricovero per UA del 58%. Tuttavia, questi risultati non sono stati confermati nel più ampio studio OASIS 2, in cui 3712 pazienti sono stati randomizzati a dosi di warfarin tali da ottenere un'anticoagulazione di intensità moderata vs terapia standard; tutti i pazienti erano trattati con ASA. L'incidenza di morte cardiovascolare, IM e ictus a 5 mesi è stata del 7,65% nei pazienti che assumevano terapia anticoagulante e dell'8,4% nei pazienti che non l'assumevano (p=0,37) (231). Di conseguenza, il ruolo della somministrazione di warfarin a lungo termine nei pazienti con UA/NSTEMI deve ancora essere definito.

Lo studio CARS (Coumadin Aspirin Reinfarction Study), effettuato su pazienti nella fase post-IM, è stato interrotto precocemente a causa dell'assenza di beneficio riscontrata con dosi ridotte di ASA (80 mg al giorno) associate a 1 o 3 mg di warfarin al giorno, rispetto alla monoterapia con ASA alla dose di 160 mg al giorno (232). Lo studio CHAMP (Combination Hemotherapy And Mortality Prevention) non ha documentato alcun beneficio della terapia con warfarin (con INR 1,5-2,5) + 81 mg/die di ASA rispetto a 162 mg/die di ASA, in termini di mortalità totale e cardiovascolare e incidenza di ictus e IM non fatale (follow-up medio di 2,7 anni), dopo un episodio di IMA (233). La terapia anticoagulante a bassa/media intensità, con dosi fisse di warfarin, non è indicata come terapia di routine dopo la dimissione ospedaliera nei pazienti con UA/NSTEMI. Tuttavia, il warfarin deve essere somministrato ai pazienti che presentano un'indicazione già stabilita, come fibrillazione atriale o protesi valvolare meccanica.

3. Antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa. Il recettore GP IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$ integrina) è molto rappresentato sulla superficie delle piastrine. Quando le piastrine sono attivate, questo recettore subisce una modificazione conformazionale, che aumenta la sua affinità di legame con il fibrinogeno e altri ligandi. Il legame del fibrinogeno con recettori appartenenti a diverse piastrine provoca l'aggregazione piastrinica. Questo meccanismo è indipendente dallo stimolo iniziale che ha innescato il meccanismo dell'aggregazione e rappresenta la via finale obbligatoria dell'aggregazione piastrinica (234). Gli antagonisti dei recettori piastrinici GP IIb/IIIa agiscono occupando il recettore e impedendone il legame con il fibrinogeno; bloccano così l'aggregazione piastrinica. Studi clinici e sperimentali hanno dimostrato che il blocco di ⩾80% della popolazione recettoriale e l'inibizione dell'aggregazione piastrinica in presenza di ADP (da 5 a 20 μmol/l) ⩾80% provoca potenti effetti antitrombotici (235). Tuttavia, i vari antagonisti dei recettori GP IIb/IIIa hanno proprietà farmacodinamiche e farmacocinetiche significativamente diverse (236).

L'abciximab è il frammento Fab di un anticorpo chimerico (umano/murino) dotato di una breve emivita, ma di una forte

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

Tabella 16. Endpoint composito di morte e IM negli studi clinici sugli antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa che comprendono più di 1000 pazienti

			Risultati, %						
			Placebo		Antagonista del recettore GP IIb/IIIa				
Studio (anno)	Popolazione studiata	Farmaco	n	%	n	%	RR	IC 95%	p
Studi clinici di PCI									
EPIC (1994)	PTCA ad alto rischio	Abiciximab	72/696	10,3	49/708	6,9*	0,67	0,47-0,95	0,022
EPILOG (1997)	Tutte le PTCA	Abiciximab	85/939	9,1	35/935	3,8*	0,41	0,28-0,61	<0,001
CAPTURE (1997)	UA	Abiciximab	57/635	9,0	30/630	4,8	0,53	0,35-0,81	0,003
IMPACT II (1997)	Tutte le PTCA	Eptifibatide	112/1328	8,4	93/1349	6,9*	0,82	0,63-1,06	0,134
RESTORE (1997)	UA	Tirofiban	69/1070	6,4	54/1071	5,0	0,78	0,55-1,10	0,162
EPISTENT (1998)	Impianto elettivo di stent	Abiciximab	83/809	10,2	38/794	4,8*	0,47	0,32-0,68	<0,000
Sudi clinici su ACS									
PRISM-PLUS (1998)	UA/NQWMI	Tirofiban	95/797	11,9	67/733	8,7*	0,70	0,51-0,96	0,03
PRISM (1998)	UA/NQWMI	Tirofiban	115/1616	7,1	94/1616	5,8	0,80	0,61-1,05	0,11
PURSUIT (1998)	UA/NQWMI	Eptifibatide	744/4739	15,7	67/4722	14,2*	0,91	0,82-1,00	0,042
PARAGON A (1998)	UA/NQWMI	Lamifiban	89/758	11,7	80/755	10,6*†	0,9	0,68-1,20	0,48
Tutti gli studi clinici di PCI			482/5477	8,8	299/5487	5,4	0,62	0,62-0,71	<0,001
Tutti gli studi clinici con ACS			1043/7910	13,2	912/7826	11,7	0,81	0,81-0,96	0,004
Tutti gli studi di PCI e con ACS			1525/13.387	11,4	1211/13.313	9,1	0,80	0,74-0,86	<0,001

NQWMI indica IM non-Q.
* Miglior gruppo di trattamento selezionato per l'analisi.
† Antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa senza eparina.

affinità per il recettore; può occupare il recettore per un periodo di tempo prolungato, dell'ordine di settimane. L'aggregazione piastrinica ritorna gradualmente alla normalità 24-48 ore dopo la sospensione del farmaco. Inoltre, l'abciximab non è specifico per il recettore GP IIb/IIIa, ma inibisce anche il recettore per la vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) delle cellule endoteliali e il recettore MAC dei leucociti (237, 238). L'importanza clinica del blocco di questi recettori non è al momento conosciuta.

L'eptifibatide è un eptapeptide ciclico che contiene le sequenze KGD (Lys-Gly-Asp); il tirofiban e il lamifiban (un farmaco non ancora approvato) sono molecole non peptidiche che mimano le sequenze RDG (Arg-Gly-Asp) del fibrinogeno (236, 239-241). Il blocco recettoriale che si ottiene con questi tre antagonisti di sintesi è in genere in equilibrio con i loro livelli plasmatici. Essi hanno un'emivita di 2-3 ore e sono altamente specifici per il recettore GP IIb/IIIa, non avendo alcun effetto sul recettore della vitronectina ($\alpha_v\beta_3$ integrina). Di conseguenza, la mediana della percentuale di inibizione dell'aggregazione piastrinica per 5 µmol/l di ADP – raggiunta dopo una dose di carico di 0,4 µg kg^{-1} min^{-1} di tirofiban per 30 min – è dell'85%; tale inibizione viene mantenuta con un'infusione di 0,1 µg kg^{-1} min^{-1}. Una dose più elevata (10 µg/kg in 3 min), seguita dall'infusione di 0,15 µg kg^{-1} min^{-1}, provoca un'inibizione del 90% in 5 min. L'aggregazione piastrinica torna alla normalità 48 ore dopo la sospensione del farmaco, come è logico vista l'emivita relativamente breve (242). Gli antagonisti della GP IIb/IIIa possono legarsi a diversi siti del recettore; in conseguenza a questo fatto, possono assumere proprietà di legame differenti, che modificano il loro effetto sulle piastrine fino a provocare un'attivazione paradossa del recettore (243). Sono in corso studi clinici per valutare gli antagonisti orali del recettore, sebbene questi progetti siano stati rallentati dai risultati negativi menzionati in precedenza di 4 ampi studi su questi tre farmaci (193, 193a, 193b).

L'efficacia degli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa nel prevenire le complicanze associate agli interventi percutanei è stata documentata da numerosi studi clinici, molti dei quali sono stati effettuati su gruppi di pazienti per la maggior parte o per la quasi totalità affetti da UA (182, 244-246) (vedi Figg. 13 e 14 della Sezione IV). Due studi clinici con il tirofiban e uno con l'eptifibatide hanno dimostrato l'efficacia di questi farmaci nei pazienti affetti da UA/NSTEMI, solo alcuni dei quali erano stati sottoposti a procedure interventistiche (10, 21). È stato completato uno studio clinico con il lamifiban (183) ed è in corso un altro studio con l'abciximab. Poiché non sono stati eseguiti studi di confronto diretti fra i vari farmaci, la loro efficacia *relativa* non è conosciuta.

L'abciximab è stato valutato inizialmente nei trial di PCI, dove la sua somministrazione ha provocato una riduzione significativa della frequenza di IM e della necessità di rivascolarizzazione urgente (Tab. 16). Nello studio CAPTURE, sono stati arruolati pazienti con UA refrattaria (182). Dopo l'identificazione coronarografica di una lesione colpevole suscettibile di rivascolarizzazione mediante angioplastica, i pazienti sono stati randomizzati ad abciximab vs placebo, somministrato per 20-24 ore prima dell'angioplastica e per 1 ora successivamente. L'incidenza di morte, IM o rivascolarizzazione urgente (endpoint primario) a 30 giorni è risultata ridotta dal 15,9% con il placebo all'11,3% con l'abciximab (RR 0,71, p=0,012). A 6 mesi, morte e IM sono stati rilevati nel 10,6% dei pazienti trattati con placebo e nel 9% dei pazienti trattati con abciximab (p=0,19). La sua maggiore durata d'azione rende l'abciximab meno adatto ai pazienti che potrebbero necessitare di un CABG rispetto al tirofiban o all'eptifibatide, la cui durata d'azione è più breve. L'abciximab è stato approvato per il trattamento dell'UA/NSTEMI in combinazione con un PCI o quando è stato programmato un PCI nelle 24 ore successive.

Il tirofiban è stato valutato nello studio PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management) (184) e nello studio PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms) (21). Il primo studio ha con-

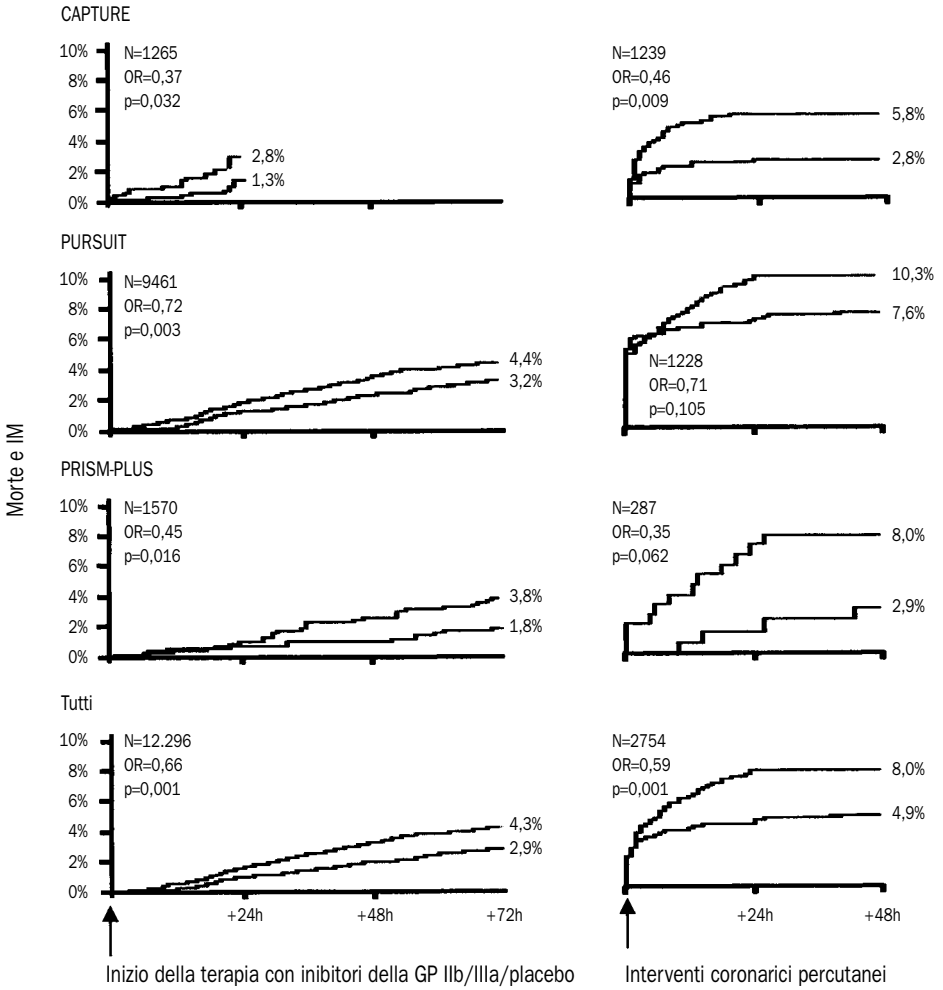


Figura 10. La figura mostra le curve di Kaplan-Meier per l'incidenza combinata di morte e IM in pazienti randomizzati ad antagonisti del recettore GP IIb/IIIa (linea in neretto) vs placebo. I dati mostrati sono relativi agli studi CAPTURE, PURSUIT e PRISM-PLUS (248). A sinistra, sono riportati gli eventi che si sono verificati nel periodo iniziale di terapia medica, fino al momento della rivascolarizzazione (PCI o CABG). Nello studio CAPTURE, l'abciximab è stato somministrato per un periodo di 18-24 ore prima di un PCI a quasi tutti i pazienti, in accordo con il disegno dello studio; l'abciximab è stato poi sospeso 1 ora dopo la procedura. Nell'11,2% dei pazienti dello studio PURSUIT, l'intervento coronarico percutaneo è stato eseguito durante trattamento con eptifibatide, che durava da 72 ore ed è stato proseguito ancora per 24 ore dopo la procedura. Nel 30,2% dei pazienti dello studio PRISM-PLUS, la procedura interventistica è stata effettuata durante trattamento con tirofiban, che durava da 48 ore ed è stato proseguito per 12-24 ore dopo la procedura. A destra, sono riportati gli eventi che si sono verificati durante l'intervento coronarico percutaneo e nelle 48 ore successive (la frequenza di eventi prima della procedura è stata resettata a zero). Il valore di CK e di CK-MB è stato considerato significativo per infarto miocardico quando superava di 2 volte il limite superiore del range della normalità durante terapia medica e quando lo superava di 3 volte nel caso di eventi correlati a PCI. Adattata da: Boersma et al. (248), CAPTURE (182), PURSUIT (10), e PRISM-PLUS (21).

frontato direttamente il tirofiban con l'eparina in 3232 pazienti con angina in crescendo o angina a riposo in presenza di alterazioni del tratto ST o dell'onda T e con rialzo enzimatico, pregresso IM, test provocativo positivo per ischemia o malattia coronarica angiograficamente documentata. L'endpoint primario combinato (morte, IM e angina refrattaria dopo 48 ore di terapia infusionale) è risultato ridotto dal 5,6% con l'UFH al 3,8% con il tirofiban (RR 0,67, p=0,01). A 30 giorni, l'incidenza di eventi totali è risultata simile nei due gruppi (17,1% nel gruppo UFH vs 15,9% nel gruppo tirofiban, p=0,34), ma nel gruppo trattato con il tirofiban è stata documentata una tendenza verso una riduzione dell'incidenza di morte e IM (7,1% vs 5,8%, p=0,11) ed è stata altresì documentata una riduzione significativa della mortalità (3,6% vs 2,3%, p=0,02). Gli effetti positivi del tirofiban sono stati rilevati soprattutto nei pazienti che presentavano elevati livelli di TnI e TnT basali (90).

Nello studio clinico PRISM-PLUS sono stati arruolati 1915 pazienti con UA clinicamente manifesta nelle 24 ore precedenti, in presenza di modificazioni ischemiche del tratto ST-ondaT o modificazioni dei livelli di CK o di CK-MB. I pazienti sono stati randomizzati a monoterapia con tirofiban, monoterapia con UFH o terapia combinata per un periodo variabile da 48 a 108 ore. La monoterapia con tirofiban è stata interrotta precocemente per il rilievo di un aumento della mortalità. La terapia combinata con tirofiban e UFH – rispetto alla monoterapia con UFH – ha ridotto l'endpoint primario combinato di morte, IM e ischemia refrattaria a 7 giorni dal 17,9% al 12,9% (RR 0,68, p=0,004). È stata rilevata una riduzione significativa degli eventi suddetti anche a 30 giorni (22%, p=0,03) e a 6 mesi (19%, p=0,02). L'incidenza di morte e di IM non fatale è risultata ridotta del 43% a 7 giorni (p=0,006), del 30% a 30 giorni (p=0,03) e del 22% a 6 mesi (p=0,06). L'analisi computerizzata della coronarografia eseguita dopo 48 ore di terapia nei 1491 pazienti dello studio PRISM-PLUS ha mostrato una significativa riduzione dell'entità del trombo a livello della lesione responsabile dell'instabilità e un miglioramento del flusso coronarico, valutato secondo la classificazione TIMI, nei pazienti che trattati con tirofiban e UFH (247). La terapia combinata di tirofiban ed eparina è stata approvata nel trattamento dei pazienti con ACS, sia nei pazienti trattati in maniera conservativa che in quelli sottoposti a PCI.

L'eptifibatide è stato valutato nello studio PURSUIT, in cui sono stati arruolati 10.948 pazienti con dolore toracico a riposo nelle precedenti 24 ore e modificazioni del tratto ST-onda T o aumento delle CK-MB (10). L'eptifibatide è stato aggiunto al trattamento standard fino alla dimissione ospedaliera o per 72 ore, sebbene pazienti con coronarie normali o altre caratteristiche di basso rischio abbiano ricevuto periodi più brevi di infusione. L'infusione poteva essere proseguita per 24 ore, se veniva

effettuata una procedura di rivascolarizzazione verso la fine delle 72 ore programmate. L'incidenza dell'endpoint primario di morte e IM non fatale a 30 giorni è risultata ridotta dal 15,7% al 14,2% con l'eptifibatide (RR 0,91, p=0,042). È stata rilevata una considerevole efficacia del trattamento nelle prime 96 ore (9,1% vs 7,6%, p=0,01). I benefici sono stati mantenuti a 6 mesi di follow-up. L'eptifibatide è stato approvato nel trattamento dei pazienti con ACS (UA/NSTEMI), sia nei pazienti trattati in maniera conservativa che in quelli sottoposti a PCI. Viene solitamente somministrato in associazione con ASA ed eparina.

L'incidenza complessiva di eventi durante la fase di terapia medica e al momento di un PCI negli studi CAPTURE, PRISM-PLUS e PURSUIT è illustrata nella Fig. 10 (248). Come previsto dal disegno dello studio, tutti i pazienti arruolati nel CAPTURE sono stati sottoposti a PCI. Nello studio PRISM-PLUS, era raccomandata l'esecuzione della coronarografia. Un intervento di rivascolarizzazione percutanea è stato effettuato nel 30,5% dei pazienti arruolati nello studio PRISM-PLUS e nel 13% dei pazienti dello studio PURSUIT. Ognuno di questi studi ha mostrato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di morte e IM durante la fase di terapia medica; la riduzione dell'incidenza di eventi veniva amplificata al momento dell'esecuzione di un intervento.

Nonostante sia stato fatto il tentativo di valutare gli effetti del farmaco confrontando pazienti sottoposti a una procedura interventistica con pazienti non sottoposti a PCI, questo tipo di analisi non è appropriato. Tra i pazienti che non vengono sottoposti a procedure interventistiche, ci sono molti pazienti a basso rischio, pazienti che muoiono prima dell'intervento e pazienti con un decorso clinico non complicato in Paesi dove la scelta del trattamento è guidata dalla presenza di ischemia; non c'è alcun modo per correggere i risultati sulla base di queste differenze. In accordo con quanto detto, la Fig. 10 mostra l'incidenza di eventi in tutti i pazienti trattati con terapia medica. Si è poi proceduto a una nuova analisi, partendo da zero, nei pazienti sottoposti a PCI al momento della coronarografia, mentre erano trattati con il farmaco o stavano ricevendo il placebo. Se si considerano complessivamente i risultati di tutti questi studi, il messaggio è chiaro: gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa sono efficaci nel ridurre l'incidenza di eventi durante la fase acuta del trattamento medico nei pazienti con UA/NSTEMI e questa efficacia risulta amplificata nei pazienti che vengono sottoposti a un PCI. Di conseguenza, si raccomanda l'utilizzo degli inibitori del recettore GP IIb/IIIa in associazione ad ASA e UFH nei pazienti affetti da UA/NSTEMI con ischemia in atto o altre caratteristiche di elevato rischio mostrate in Tab. 6.

Nonostante sia stato fatto il tentativo di confrontare i risultati ottenuti con ogni singolo inibitore recettoriale GP IIb/IIIa vs placebo per valutare l'efficacia relativa di questi farmaci, questo tipo di analisi comporta degli errori. Ogni studio ha differenti criteri di arruolamento, diversi approcci alla valutazione angiografica, differenze nella valutazione degli eventi finali e ciascuno studio è stato effettuato in un luogo diverso in un particolare periodo di tempo. A causa di queste differenze, non si può effettuare un confronto indiretto. Per trarre conclusioni circa l'efficacia relativa di farmaci diversi, si devono eseguire studi di confronto diretto tra i vari agenti.

Il trattamento con gli antagonisti del recettore GP IIb/IIIa aumenta il rischio di emorragie, che si verificano tipicamente a livello di cute e mucose o coinvolge il sito di accesso degli interventi percutanei. Purtroppo, in ogni studio è stata riportata una diversa definizione di emorragia e sono stati considerati a parte gli eventi emorragici secondari al CABG. Nello studio PRISM, in assenza di procedure invasive, si è avuta un'incidenza di emorragie maggiori (escluse quelle legate al CABG) dello 0,4% nei pazienti trattati con tirofiban e dello 0,4% nei pazienti trattati con UFH. Nello studio PRISM-PLUS, si sono verificati episodi di emorragia maggiore, secondo i criteri TIMI, nell'1,4% dei pazienti trattati con tirofiban e nello 0,8% dei pazienti trattati con placebo (p=0,23), mentre nel PURSUIT la frequenza di emorragie maggiori è stata dello 10,6% nei pazienti trattati con eptifibatide e del 9,1% nei pazienti trattati con placebo (p=0,02). Nello studio PURSUIT, escludendo i pazienti sottoposti a CABG, l'incidenza è stata del 3% con eptifibatide e dell'1,3% con placebo (p<0,001). Nessuno studio ha dimostrato un aumento degli episodi di emorragia endocranica con gli inibitori della GP IIb/IIIa. Come per i dati relativi all'efficacia, non si può effettuare un confronto indiretto fra i diversi agenti, a causa della differenza dei protocolli, delle circostanze e delle definizioni utilizzate nei diversi studi.

In tutti gli studi citati, l'ASA è stata somministrata insieme agli inibitori del recettore GP IIb/IIIa per via endovenosa. Ci sono anche dati a favore del trattamento combinato con eparina + inibitori del recettore GP IIb/IIIa. Nello studio PRISM-PLUS, il braccio che prevedeva terapia con tirofiban in assenza di UFH è stato interrotto precocemente per un eccesso di mortalità. Inoltre, nello studio PURSUIT, è stata riportata una frequenza di eventi più elevata nell'11% dei pazienti a cui non veniva somministrata contemporaneamente l'eparina (10). Al momento attuale, si raccomanda la terapia combinata di eparina e inibitori del recettore GP IIb/IIIa. È stata osservata un'interazione tra eparina e inibitori del recettore GP IIb/IIIa, con un aumento dei valori di ACT nella terapia combinata; è quindi necessario ridurre la dose di eparina solitamente indicata per ottenere il risultato migliore negli interventi di PCI. Sono in corso di valutazione l'efficacia e la sicurezza dell'associazione terapeutica tra LMWH e inibitori recettoriali GP IIb/IIIa.

Quando si utilizzano gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa, si devono effettuare controlli frequenti dell'emoglobina ematica e della conta piastrinica e i pazienti devono essere valutati quotidianamente per il rischio di emorragia. La trombocitopenia costituisce una complicanza poco frequente di questa categoria di farmaci. Una trombocitopenia grave (definita come conta piastrinica al nadir <50.000 ml^{-1}) è stata osservata nello 0,5% dei pazienti trattati, e una trombocitopenia estrema (conta piastrinica al nadir <20.000 ml^{-1}) è stata osservata nello 0,2% dei pazienti trattati. Sebbene sia reversibile, la trombocitopenia si associa a un aumento del rischio di emorragie (249, 250).

Trombolisi

Negli studi clinici TIMI IIIB, ISIS-2 e GISSI-1 (Gruppo Italiano per la Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-1) (19, 251, 252), è stato inequivocabilmente dimostrato il fallimento della terapia trombolitica endovenosa nel migliorare la prognosi in assenza di

IMA con sopraslivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra. Una metanalisi sulla terapia trombolitica nei pazienti affetti da UA ha dimostrato che questo trattamento non ha alcun effetto positivo rispetto alla terapia standard nel ridurre la frequenza di IMA (19). Di conseguenza, questa terapia non è indicata nel trattamento dei pazienti con ACS che non presentano sopraslivellamento del tratto ST, IM della parete posteriore o blocco di branca sinistra di nuova comparsa (vedi linee guida ACC/AHA per il trattamento dei pazienti con infarto miocardico acuto ACC/AHA [5]).

C. Stratificazione del rischio

Raccomandazioni

Classe I

1. **Test provocativo non invasivo nei pazienti a basso rischio (Tab. 6), che non presentano ischemia a riposo o per sforzi lievi e CHF da almeno 12-24 ore. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Test provocativo non invasivo nei pazienti a rischio intermedio (Tab. 6), che non presentano ischemia a riposo o per sforzi lievi e CHF da almeno 2-3 giorni. *(Livello di evidenza: C)***
3. **La scelta del test provocativo si basa sulle caratteristiche dell'ECG di base, sulla capacità del paziente di effettuare uno sforzo, sulla disponibilità di personale in grado di eseguire l'una o l'altra metodica e sulla disponibilità tecnica. È possibile effettuare un test ergometrico nei pazienti con un ECG basale che non mostri anomalie del tratto ST, blocco di branca sinistra, ipertrofia del LV, difetti di conduzione intraventricolare, ritmo da pacemaker, preeccitazione o modificazioni da effetto digitalico. *(Livello di evidenza: C)***
4. **Associazione di una metodica di imaging al test da sforzo nei pazienti con sottoslivellamento del tratto ST (⩾0,10 mV), ipertrofia del LV, blocco di branca sinistra, difetti di conduzione intraventricolare, ritmo da pacemaker, preeccitazione o modificazioni da effetto digitalico, che sono in grado di effettuare un esercizio fisico. Nei pazienti che vengono sottoposti a un test ergometrico a basso carico, l'associazione di una metodica di imaging può aumentare la sensibilità dell'esame. *(Livello di evidenza: C)***
5. **Test provocativo farmacologico associato a una metodica di imaging in presenza di limitazioni fisiche (per esempio, artrite, amputazione di un arto, arteriopatia periferica grave, COPD grave, paziente defedato) che impediscono l'esecuzione di un test da sforzo adeguato. *(Livello di evidenza: B)***
6. **Esecuzione diretta dell'angiografia, senza stratificazione del rischio mediante test non invasivi, nei pazienti che non si riesce a stabilizzare nonostante terapia medica intensiva. *(Livello di evidenza: B)***

Classe IIa

1. **Test non invasivo (ecocardiogramma o angioscintigrafia cardiaca) per valutare la funzione ventricolare sinistra nei pazienti con diagnosi di ACS per i quali non è stata programmata la coronarografia e la ventricolografia sinistra. *(Livello di evidenza: C)***

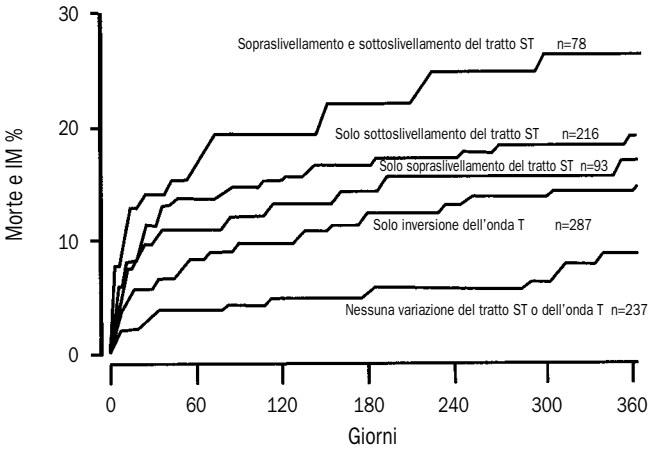


Figura 11. Frequenza di eventi avversi in relazione al quadro elettrocardiografico iniziale nelle ACS. Adattata da The RISC Study Group. J Intern Med 1993;234:293-301.

Nel trattamento dei pazienti con ACS, è necessaria una continua stratificazione del rischio. Importanti informazioni prognostiche derivano da un'attenta valutazione iniziale, dall'osservazione del decorso clinico durante i primi giorni di terapia e dalla risposta del paziente alla terapia antiischemica e antitrombotica. La classificazione di Braunwald (8, 111a) è stata validata in modo prospettico e rappresenta valido strumento clinico nella valutazione della prognosi (253). È stato dimostrato che la presenza di angina a riposo nelle ultime 48 ore – in assenza di condizioni scatenanti extracardiache (UA primaria) (classe di Braunwald III) – e di UA postinfartuale precoce (classe di Braunwald C), insieme con l'età, il sesso maschile, l'ipertensione e il trattamento massimale endovenoso antiischemico e antitrombotico, costituiscono fattori predittivi indipendenti di morte e IM non fatale. Nel registro TIMI III, le caratteristiche dell'elettrocardiogramma basale eseguito al momento della presentazione clinica del paziente si sono dimostrate estremamente utili per la stratificazione del rischio (60). Per esempio, i pazienti che presentano un sottoslivellamento del tratto ST ⩾0,1 mV hanno un'incidenza di morte e IM non fatale a un anno dell'11%; quelli con BBsin hanno un'incidenza di tali eventi del 22,9%. La maggior parte dei pazienti non presentano modificazioni ECG o hanno solo variazioni isolate dell'onda T; in tali casi è stata riscontrata un'incidenza di morte e IM non fatale a un anno del 6,8% e dell'8,2%, rispettivamente. In un altro studio clinico sempre su pazienti con ACS, l'incidenza di morte e IM correlata a queste caratteristiche elettrocardiografiche iniziali è risultata ancora più elevata (254) (Fig. 11). In molti casi, l'esecuzione di un test provocativo non invasivo aggiunge informazioni utili alla stratificazione del rischio effettuata solo sulla base di dati clinici. Inoltre, come sottolineato in precedenza, le troponine sono molto utili nella stratificazione del rischio.

Tuttavia, alcuni pazienti hanno un rischio di eventi avversi così elevato che è altamente improbabile identificare fra loro – mediante una stratificazione non invasiva del rischio – un sottogruppo con un rischio sufficientemente basso, da non sotto-

Tabella 17. Stratificazione non invasiva del rischio

Alto rischio (mortalità annua >3%)
1. Grave disfunzione del LV a riposo (LVEF <0,35)
2. Punteggio di alto rischio al test su treadmill (punteggio ≤–11)
3. Grave disfunzione del LV da sforzo (LVEF sotto sforzo <0,35)
4. Difetto di perfusione di ampie dimensioni indotto dallo sforzo o da uno stress farmacologico (specialmente se anteriore)
5. Difetti di perfusione multipli di dimensioni moderate indotti dallo sforzo o da uno stress farmacologico
6. Difetto di perfusione fisso di ampie dimensioni in presenza di dilatazione del LV o di aumentato uptake polmonare (tallio-201)
7. Difetto di perfusione di dimensioni moderate indotto dallo sforzo o da uno stress farmacologico in presenza di dilatazione del LV o di aumentato uptake polmonare (tallio-201)
8. Anomalie della cinetica regionale all'ecocardiogramma (coinvolgente >2 segmenti) che compaiono a basse dosi di dobutamina (≤10 $mg \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$) o a una frequenza cardiaca ridotta (<120 bpm)
9. Evidenza di un'estesa area ischemica a un ecocardiogramma da stress

Rischio intermedio (mortalità annua 1-3%)
1. Disfunzione del LV a riposo di entità lieve/moderata (LVEF 0,35-0,49)
2. Punteggio di rischio intermedio al test su treadmill (–11 <punteggio <5)
3. Difetto di perfusione di dimensioni moderate indotto dallo sforzo o da uno stress farmacologico in assenza di dilatazione del LV o di aumentato uptake polmonare (tallio-201)
4. Rilievo – a un ecocardiogramma da stress – di ischemia di dimensioni limitate, con anomalie della cinetica regionale solo alle dosi più alte di dobutamina (coinvolgente ≤2 segmenti)

Rischio basso (mortalità annua <1%)
1. Punteggio di basso rischio al test su treadmill (punteggio ≥5)
2. Normale perfusione miocardica o difetto di perfusione di piccole dimensioni a riposo o indotto dallo sforzo o da uno stress farmacologico
3. Normale cinetica regionale a un ecocardiogramma da stress o nessuna modificazione durante stress di un'anomalia cinetica di dimensioni limitate presente a riposo

Da Tab. 23 in Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999;33:2092-197.

porre alla coronarografia al fine di valutare la possibilità di una procedura di rivascolarizzazione. Questi pazienti comprendono quelli che – nonostante terapia medica intensiva – presentano angina recidivante, compromissione emodinamica o grave disfunzione ventricolare sinistra. In questi pazienti, deve essere presa in considerazione l'esecuzione diretta della coronarografia sin dalle prime fasi del ricovero, senza test provocativi. Tuttavia, non è ragionevole eseguire una coronarografia nei pazienti che non vogliono effettuare un intervento di rivascolarizzazione o nei pazienti affetti da patologie molto gravi che precludono la possibilità di una procedura di rivascolarizzazione. Altri pazienti possono presentare una probabilità molto bassa di CAD dopo la valutazione clinica iniziale, con un rischio di eventi avversi così basso che è probabile che nessun rilievo patologico a un test possa comportare provvedimenti terapeutici finalizzati a ridurre il rischio già molto basso di eventi avversi (per esempio, una donna di 35 anni senza fattori di rischio per CAD). Questi pazienti non devono effettuare la coronarografia, né una procedura di rivascolarizzazione, a meno che la diagnosi non risulti chiara. I pazienti che non rientrano in queste categorie sono candidati a una stratificazione del rischio mediante test non invasivi.

Tabella 18. Risultati di test non invasivi che predicono un rischio elevato di prognosi sfavorevole (metodiche di imaging del LV)

Angioscintigrafia cardiaca da sforzo	Ecocardiografia da stress
EF sotto sforzo ≤0,50	EF a riposo ≤0,35
EF a riposo ≤0,35	Indice di punteggio della cinetica regionale >1
Riduzione della EF ≥0,10	

Adattata da O'Rourke RA, Chatterjee K, Dodge HT, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging, December 1986: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Nuclear Imaging). J Am Coll Cardiol 1986;8:1471-83; and Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. Circulation 1997;95:1686-744.

Tabella 19. Risultati di test non invasivi che predicono un rischio elevato di prognosi sfavorevole (metodiche scintigrafiche di imaging della perfusione miocardica sotto sforzo o sotto stress farmacologico)

- Distribuzione anormale del tracciante miocardico in >1 regione coronarica a riposo o sotto sforzo/stress farmacologico, oppure difetto in sede anteriore di ampie dimensioni, con evidenza di riperfusione
- Distribuzione anormale del tracciante miocardico in presenza di aumentato uptake polmonare
- Dilatazione cardiaca

Adattata da O'Rourke RA, Chatterjee K, Dodge HT, et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging, December 1986: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Cardiovascular Procedures (Subcommittee on Nuclear Imaging). J Am Coll Cardiol 1986;8:1471-83.

1. Obiettivi dei test non invasivi. Gli obiettivi dei test non invasivi sono: 1) stabilire la presenza o l'assenza di ischemia nei pazienti con una bassa probabilità di coronaropatia e 2) valutare la prognosi. Si tratta di informazioni cruciali per poter procedere nell'iter diagnostico e per adottare provvedimenti terapeutici adeguati.

Una discussione dettagliata sui test provocativi non invasivi nella CAD viene presentata nelle linee guida dell'ACC/AHA sul test ergometrico, nelle linee guida dell'ACC/AHA per l'utilizzo clinico dell'imaging scintigrafico cardiaco e nelle linee guida dell'ACC/AHA per l'applicazione clinica dell'ecocardiografia (255-257) (Tabb. 17-19). In sintesi, il rilievo di ischemia a basso carico di lavoro, per esempio ≤6,5 equivalenti metabolici (METs), e un punteggio di alto rischio al test ergometrico su treadmill (≥11) (258) implicano la presenza di un importante deficit dei meccanismi che consentono di aumentare il flusso ematico coronarico. Questo è di solito il risultato di una grave ostruzione coronarica e si associa a un rischio elevato di prognosi negativa e/o di angina grave dopo la dimissione. A meno che non ci siano controindicazioni alla rivascolarizzazione, questi pazienti vengono generalmente indirizzati all'esecuzione precoce di un'angiografia coronarica, per essere poi avviati a una procedura di rivascolarizzazione, se possibile. Al contrario, il raggiungimento di un carico di lavoro elevato (per esempio >6,5 METs) senza evidenza di ischemia, punteggio di basso rischio al test ergometrico su treadmill (≥5) (258) si associa alla presenza di un'ostruzione coronarica meno grave dal punto di vista funzionale. Questi pazienti hanno una prognosi migliore e spesso possono essere trattati in maniera conservativa senza rischi. L'ischemia che si sviluppa a un carico >6,5 METs può essere associata a una grave ostruzione coronarica, ma – a meno che non ci siano altre caratteristiche di alto rischio (sottoslivellamento o sopraslivellamento del tratto ST >0,2 mV, calo pressorio, slivellamenti del tratto ST in diverse derivazioni che riflettono regioni irrorate da diverse coronarie o recupero lento [>6 min degli slivellamenti del tratto ST]) – anche questa categoria di pazienti può essere trattata in maniera conservativa senza rischi (Tab. 17).

L'angioscintigrafia cardiaca da sforzo e l'ecocardiografia da stress (Tab. 18) costituiscono alternative importanti al test ergometrico classico. L'imaging della perfusione miocardica durante stress farmacologico (Tab. 19) è particolarmente utile nei pazienti che

non possono eseguire un esercizio fisico. Il valore prognostico dei test provocativi farmacologici sembra essere simile a quello del test da sforzo associato a metodiche di imaging, sebbene ci siano pochi studi di confronto diretto fra le due metodiche.

2. Scelta del test non invasivo. Non ci sono dati conclusivi per stabilire se – nella valutazione della prognosi – sia superiore la valutazione della funzione del LV o della perfusione miocardica a riposo e durante sforzo o durante stress farmacologico. Sia l'estensione della CAD che il grado di disfunzione del LV sono importanti nella scelta della terapia appropriata. Gli studi che confrontano in maniera diretta le informazioni prognostiche ricavate da diversi test non invasivi atti a rilevare la presenza di ischemia nei pazienti che sono stati stabilizzati dopo una UA sono limitati dalle dimensioni limitate del campione studiato. Un'eccezione può essere la risposta bifasica all'eco-stress con dobutamina: la funzione del LV migliora all'inizio dell'infusione del farmaco, per poi peggiorare alle alte dosi di dobutamina (256). Nei pazienti dotati di una buona finestra ecocardiografica, questo test è particolarmente utile, in quanto consente di valutate sia la funzione del LV a riposo che le conseguenze funzionali di una stenosi coronarica.

Lo studio RISC ha valutato l'esecuzione di un test da sforzo su cicloergometro limitato dai sintomi pre-dimissione in 740 uomini con UA/NSTEMI (259). L'analisi multivariata ha dimostrato che l'estensione del sottoslivellamento del tratto ST – espressa come numero di derivazioni che hanno mostrato ischemia a un carico di lavoro massimale basso – era correlata negativamente – in maniera indipendente – con le percentuali di sopravvivenza in assenza di infarto a un anno. Questo e altri studi più piccoli permettono un confronto dell'efficacia del semplice ECG da sforzo con la scintigrafia al dipiridamolo con tallio-201 per la stratificazione del rischio. Tutti questi test non invasivi mostrano un'accuratezza simile nell'individuazione – nell'ambito della popolazione generale – di due sottogruppi, uno a basso rischio e l'altro ad alto rischio.

La scelta del test provocativo non invasivo dovrebbe essere basata principalmente sulle caratteristiche del paziente, sulla disponibilità del luogo in cui si opera e sulla competenza che si ha nell'interpretazione dei risultati (260). Per la semplicità, il più basso costo e l'ampia familiarità che i cardiologi hanno con la sua esecuzione e interpretazione, l'ECG da sforzo standard con un protocollo che comporti un basso carico di lavoro rimane il test più ragionevole per i pazienti che sono in grado di sostenere uno sforzo fisico e che hanno un ECG a riposo interpretabile per quanto riguarda slivellamenti del tratto ST. I pazienti che presentano un ECG a riposo che non consente una chiara interpretazione del tratto ST dovrebbero essere sottoposti al test da sforzo associato con una metodica di imaging. I pazienti che non possono sostenere uno sforzo fisico adeguato devono essere sottoposti a test provocativi farmacologici associati a una metodica di imaging. I pazienti a basso rischio (Tab. 6) che sono rimasti asintomatici nelle 12-24 ore precedenti possono essere sottoposti a un test da sforzo a basso carico (per esempio, fino al completamento del II stadio di Bruce). I pazienti che non presentano alcuna evidenza di ischemia nei 7-10 giorni precedenti possono essere sottoposti a un test limitato dai sintomi.

Nelle donne la strategia diagnostica ottimale è meno ben definita che negli uomini *(vedi Sezione VI, A)*, ma ci sono prove che gli studi di imaging sono superiori al semplice ECG da sforzo (260, 261). È stato riportato che – ai fini della diagnosi – il test da sforzo è meno accurato nelle donne. La minore accuratezza rilevata deriva – almeno in parte – da una probabilità pretest più bassa di CAD nelle donne rispetto agli uomini.

In 189 pazienti sono stati messi a confronto i risultati di un test da sforzo limitato dai sintomi eseguito da 3 a 7 giorni dopo una UA/NSTEMI con i risultati di un test condotto un mese più tardi (262). Il valore diagnostico e prognostico dei due test era simile, ma il test più precoce ha identificato i pazienti che hanno sviluppato eventi avversi durante il primo mese: si trattava di circa la metà di tutti gli eventi verificatisi durante il primo mese. Questi dati dimostrano quindi l'importanza di eseguire test non invasivi *precoci* per la stratificazione del rischio.

Il trial VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital) ha utilizzato una scintigrafia miocardica da sforzo limitata dai sintomi, eseguita con tallio-201 su treadmill a 3-5 giorni, per identificare la necessità di angiografia nei 442 pazienti con IM non-Q randomizzati alla strategia conservativa precoce (263). Questa strategia comportava il tentativo di individuare la presenza di ischemia mediante test non invasivi: si intendeva verificare che il risultato positivo di questi test fosse associato a un rischio elevato di prognosi sfavorevole. Le percentuali cumulative dei decessi fra i 238 pazienti randomizzati alla strategia conservativa e indirizzati all'angiografia sulla base della presenza di una recidiva dell'ischemia o di risultati ad alto rischio dei test provocativi erano 3%, 10% e 13% a 1, 6 e 12 mesi rispettivamente, mentre le percentuali corrispondenti nei pazienti che non erano stati indirizzati all'angiografia (perché non presentavano recidive di ischemia o risultati ad alto rischio dei test provocativi) erano dell'1%, 3% e 6%. Questi risultati supportano l'idea che i test provocativi non invasivi possono essere utilizzati con successo per identificare un sottogruppo di pazienti ad alto rischio che potrebbe essere indirizzato all'esecuzione di un'angiografia coronarica. È improbabile che una qualunque strategia di rivascolarizzazione precoce guidata dall'angiografia possa alterare le percentuali molto basse di eventi precoci osservate nei pazienti che non presentano un test da sforzo ad alto rischio.

I test non invasivi sono molto utili per prendere decisioni strategiche circa la gestione del paziente, quando il rischio può essere stabilito in termini di eventi nel tempo. Si deve studiare un'ampia popolazione di pazienti per ottenere e testare le equazioni necessarie a predire in maniera accurata il rischio individuale del singolo paziente. Non sono stati eseguiti studi non invasivi su un numero sufficiente di pazienti stabilizzati dopo una fase di UA tanto da consentire di mettere a punto e testare l'accuratezza di un'equazione a più variabili che consenta di utilizzare i risultati del test per stabilire il rischio assoluto. Di conseguenza, si devono utilizzare i dati di studi eseguiti su pazienti con angina stabile per poter parlare di rischio come eventi nel tempo. Sebbene il processo patologico che provoca l'ischemia possa essere diverso nelle due forme di angina, è probabile che l'uso dei nomogrammi prognostici messi a punto sulla base dei dati tratti da studi su pazienti con angina stabile sia predittivo del rischio anche nei pazienti con UA recente stabilizzata. Sulla base di que-

sta ipotesi – tuttavia non dimostrata – l'amplissima letteratura esistente su popolazioni miste, che comprendono sia pazienti con angina stabile che pazienti con angina instabile, fornisce equazioni per la stratificazione del rischio che permettono di convertire le modificazioni di parametri fisiologici osservate durante i test non invasivi in indicatori di rischio, espressi come eventi nel tempo.

3. Selezione dei pazienti per l'angiografia coronarica. Al contrario dei test non invasivi, l'angiografia coronarica fornisce informazioni anatomiche dettagliate, che permettono una valutazione prognostica e forniscono la guida per una gestione appropriata. Quando viene effettuata in combinazione con la ventricolografia sinistra, permette anche di valutare la funzione ventricolare sinistra globale e regionale. Le indicazioni all'angiografia coronarica sono strettamente correlate alle indicazioni a possibili interventi terapeutici, come PCI o CABG. Le linee guida dell'ACC/AHA per l'angiografia coronarica, revisionate di recente, presentano più ampi dettagli su questo argomento (264).

L'angiografia coronarica è solitamente indicata nei pazienti con UA/NSTEMI che presentano sintomi o segni di ischemia recidivante nonostante terapia medica adeguata e nei pazienti classificati ad alto rischio sulla base di alcune caratteristiche cliniche (CHF, aritmie ventricolari maligne) o sulla base di alcuni dati tratti dai test non invasivi (disfunzione ventricolare sinistra significativa: frazione d'eiezione [EF] <0,35, difetti di perfusione estesi in sede anteriore o multipli) (Tabb. 17-19), come discusso nella Sezione III, B. Anche nei pazienti con UA che sono stati sottoposti in passato a PCI o a CABG dovrebbe, in generale, essere presa in considerazione l'esecuzione precoce dell'angiografia coronarica, a meno che angiografie coronariche precedenti non indichino che un'ulteriore rivascolarizzazione sarebbe verosimilmente impossibile. L'impianto di un IABP può essere utile nei pazienti con ischemia recidivante nonostante terapia medica massimale, così come nei pazienti che presentano instabilità emodinamica, fino a che non sono stati completati l'angiografia coronarica e la procedura di rivascolarizzazione. Anche i pazienti con sospetta angina variante di Prinzmetal sono candidati all'angiografia coronarica *(vedi Sezione VI, F)*.

In tutti i casi, le indicazioni generali all'angiografia coronarica e alla rivascolarizzazione vanno sempre adattate alle caratteristiche e alle preferenze dei singoli pazienti. Il giudizio del paziente e del medico a proposito dei rischi e dei benefici di tale procedura sono particolarmente importanti nel caso di pazienti che possono non essere candidati alla rivascolarizzazione coronarica, come pazienti anziani in condizioni scadute e pazienti con una grave comorbilità (per es.: insufficienza epatica, polmonare o renale grave; cancro in fase attiva o inoperabile).

4. Rapporto medico-paziente. I risultati dei test vanno discussi con il paziente, con la sua famiglia e/o con il suo legale rappresentante in un linguaggio comprensibile. I risultati dei test devono essere usati per stabilire l'utilità dell'angiografia coronarica, la necessità di modifiche del regime terapeutico e la necessità di misure di prevenzione secondaria *(vedi Sezione V)*.

D. Strategia conservativa precoce contro strategia invasiva precoce

1. Principi generali. Per i pazienti con UA/NSTEMI sono state sviluppate due differenti strategie di trattamento, chiamate "conservativa precoce" e "invasiva precoce". Nella *strategia conservativa precoce*, l'angiografia coronarica è riservata ai pazienti che presentano evidenza di ischemia recidivante (angina a riposo o da minima attività fisica o modificazioni reversibili del tratto ST) o che hanno un test da sforzo fortemente positivo, nonostante terapia medica massimale. Nella *strategia invasiva precoce*, in assenza di chiare controindicazioni cliniche alla rivascolarizzazione coronarica, è sempre raccomandata l'esecuzione dell'angiografia coronarica e – se possibile – di una procedura di rivascolarizzazione guidata dai risultati dell'angiografia.

Raccomandazioni

Classe I

1. **Strategia invasiva precoce nei pazienti con UA/NSTEMI e uno dei seguenti indicatori di alto rischio: *(Livello di evidenza: B)***
   a) **Pazienti con angina/ischemia recidivante a riposo o a basso carico di lavoro nonostante terapia antiischemica intensiva**
   b) **Angina/ischemia recidivante con sintomi di CHF, galoppo da S_3, edema polmonare, rantoli ingravescenti o MR di nuova comparsa o ingravescente**
   c) **Risultati ad alto rischio di un test provocativo non invasivo**
   d) **Funzione sistolica del ventricolo sinistro depressa (per esempio, EF <0,40 rilevata mediante un test non invasivo)**
   e) **Instabilità emodinamica**
   f) **Tachicardia ventricolare sostenuta**
   g) **PCI entro 6 mesi**
   h) **Pregresso CABG**
2. **In assenza di questi rilievi, nei pazienti ospedalizzati che non presentano controindicazioni a procedure di rivascolarizzazione, si può utilizzare sia la strategia conservativa precoce che quella invasiva precoce. (*Livello di evidenza: B*)**

Classe IIa

1. **Strategia invasiva precoce nei pazienti che sono giunti più volte all'osservazione medica per ACS, nonostante terapia, e non hanno tuttavia evidenza di ischemia in atto o di alto rischio. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Strategia invasiva precoce nei pazienti >65 anni e nei pazienti che presentano un sottoslivellamento del tratto ST o marker cardiaci elevati e non hanno alcuna controindicazione alla rivascolarizzazione. *(Livello di evidenza: C)***

Classe III

1. **Strategia invasiva precoce nei pazienti con comorbilità importante (per esempio: insufficienza epatica o polmonare, cancro), nei quali i rischi di una procedura di rivascolarizzazione probabilmente non superano i benefici. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Strategia invasiva precoce nei pazienti con dolore toracico acuto e bassa probabilità di ACS *(Livello di evidenza: C)***

3. **Strategia invasiva precoce nei pazienti che non accettano un intervento di rivascolarizzazione, indipendentemente dal risultato dell'angiografia.** ***(Livello di evidenza: C)***

Razionale della strategia conservativa precoce

Tre studi multicentrici hanno dimostrato che si ottengono risultati simili, sia con la strategia terapeutica conservativa precoce che con quella invasiva precoce (19, 265, 266). La strategia conservativa non prevede il ricorso in tutti i pazienti alle procedure invasive, con i loro rischi e i loro costi. Studi recenti (266, 267) hanno sottolineato il rischio precoce che si associa all'esecuzione di procedure di rivascolarizzazione. Quando viene scelta la strategia conservativa precoce, è necessario un piano di valutazione non invasiva, finalizzato a rilevare un'eventuale ischemia grave a riposo o a bassa soglia per poi indirizzare rapidamente questi pazienti all'esecuzione di un'angiografia coronarica e, se possibile, di una procedura di rivascolarizzazione. Inoltre, come per lo STEMI (268), si deve prendere in considerazione l'esecuzione di un'ecocardiogramma piuttosto precocemente, al fine di identificare i pazienti che presentano una significativa disfunzione del ventricolo sinistro (per esempio, EF <0,40). Un tale rilievo impone di prendere in considerazione l'esecuzione dell'angiografia, per poter identificare la presenza di una CAD del tronco comune o multivasale: i pazienti con malattia multivasale e disfunzione del ventricolo sinistro, infatti, sono ad alto rischio e possono ottenere un beneficio in termini di sopravvivenza con l'intervento di bypass (269, 270). Inoltre, si raccomanda l'esecuzione – prima della dimissione o subito dopo – di un test provocativo (per esempio, test ergometrico o da stress farmacologico) per valutare la presenza di ischemia, in modo da identificare un'altra categoria di pazienti che può trarre beneficio da una procedura di rivascolarizzazione. L'uso delle LMWH o degli antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa ha ridotto l'incidenza di eventi avversi nei pazienti trattati in maniera conservativa *(vedi Sezione III, B)* (10, 169-171, 182, 184, 247, 248), indicando che la strategia conservativa precoce può essere vantaggiosa, in quanto oggi si possono evitare procedure invasive costose in un numero ancora maggiore di pazienti.

Razionale della strategia invasiva precoce

Nei pazienti con UA/NSTEMI che non presentano recidive di ischemia nelle prime 24 ore, eseguire precocemente l'angiografia significa avere un approccio invasivo alla stratificazione del rischio. L'angiografia consente di identificare il 10-15% dei pazienti che non presentano stenosi coronariche significative e il ≈20% dei pazienti con malattia dei tre vasi e disfunzione del ventricolo sinistro o CAD del tronco comune. Quest'ultimo gruppo di pazienti può trarre un beneficio prognostico in termini di sopravvivenza dall'esecuzione dell'intervento di bypass *(vedi Sezione IV)*. Inoltre, la rivascolarizzazione percutanea precoce della lesione coronarica colpevole – rispetto alla strategia conservativa precoce – ha la potenzialità di ridurre il rischio di un successivo ricovero ospedaliero, nonché il rischio di una terapia antianginosa complessa, a base di molti farmaci diversi (TIMI IIIB) (19).

I progressi che sono stati compiuti nella terapia antitrombotica, con l'utilizzo di routine delle LMWH e/o degli antagonisti del recettore piastrinico GP IIb/IIIa, ha migliorato la prognosi dei pazienti trattati seguendo la strategia conservativa precoce, ma ha contemporaneamente reso più invitante l'approccio invasivo precoce, in quanto ha ridotto i rischi precoci degli interventi percutanei. La disponibilità degli inibitori del recettore GP IIb/IIIa ha portato a due alternative, per quanto riguarda l'approccio invasivo: angiografia immediata o angiografia differita.

Esecuzione immediata dell'angiografia

Alcuni ritengono che procedere immediatamente all'angiografia sia un approccio efficiente nei pazienti con ACS. I pazienti cui non viene diagnosticata una CAD possono essere dimessi rapidamente o possono passare a una diversa strategia di gestione. Nei pazienti che presentano una chiara lesione colpevole suscettibile di rivascolarizzazione tramite una procedura percutanea, questa può essere eseguita immediatamente, accelerando così la dimissione del paziente. I pazienti con CAD del tronco comune e i pazienti con malattia multivasale e disfunzione del ventricolo sinistro possono essere indirizzati rapidamente all'esecuzione di un intervento di bypass, evitando quindi un periodo di attesa rischioso. Tuttavia, un solo studio osservazionale (271) ha affrontato questo problema direttamente e i risultati non sono definitivi.

Differimento dell'esecuzione dell'angiografia

Nella maggior parte dei lavori che in cui è stata utilizzata la strategia invasiva precoce, l'angiografia è stata rimandata di 12-48 ore; in questo intervallo di tempo, venivano intensificate le terapie antitrombotiche e antiischemiche. Diversi studi osservazionali (272) hanno rilevato una percentuale di complicanze minore nei pazienti sottoposti a intervento percutaneo >48 ore dopo l'accettazione; a differenza dei pazienti sottoposti all'intervento in una fase precoce, questi pazienti erano stati sottoposti a terapia con eparina e ASA. Va tuttavia notato che il valore di una fase di stabilizzazione mediante terapia medica prima dell'esecuzione dell'angiografia non è mai stato stabilito formalmente.

2. Obiettivi finali della strategia di cura. L'obiettivo finale nel trattamento del paziente è la messa a punto di una strategia che abbia le maggiori potenzialità per produrre il miglior risultato clinico. Lo scopo dell'angiografia coronarica è quello di fornire informazioni dettagliate circa le dimensioni e la distribuzione dei vasi coronarici, la sede e l'estensione dell'ostruzione aterosclerotica e l'idoneità del quadro anatomico a una procedura di rivascolarizzazione. L'angiogramma del ventricolo sinistro, che viene di solito eseguito insieme all'arteriogramma coronarico, fornisce una valutazione dell'entità della disfunzione del ventricolo sinistro, globale e segmentaria, nonché della presenza e della gravità di eventuali alterazioni coesistenti (per esempio, patologie valvolari o congenite). Una discussione dettagliata sulle procedure di rivascolarizzazione viene presentata nella Sezione IV di queste linee guida, come pure nelle linee guida dell'ACC/AHA per l'angioplastica coronarica transluminale percutanea (273) e per l'intervento di bypass aorto-coronarico (274). Sebbene si possano proporre linee guida generali, la scelta della procedura appropriata e la decisione di indirizzare il paziente a un intervento di rivascolarizzazione richiedono sia una valutazione clinica attenta e ragionata che un dialogo aperto con il paziente e i suoi fami-

liari sui rischi e sui benefici attesi. In questo processo decisionale, è importante tenere presente che gli ampi registri e i dati controllati degli studi clinici su pazienti con UA/NSTEMI in genere non mostrano alcuna evidenza, oppure mostrano solo una limitata evidenza, di riduzione della mortalità e della frequenza di IM quando si ricorre all'esecuzione precoce dell'angiografia coronarica, seguita da una procedura di rivascolarizzazione di routine e in maniera non selezionata.

Poiché la base dell'ischemia acuta è la rottura/erosione della placca e/o una CAD ostruttiva grave, si è ipotizzato che una procedura di rivascolarizzazione precoce possa migliorare la prognosi. Quest'idea ha portato – negli anni '70 – a investire molte energie in ricerche su pazienti con sindromi coronariche stabili così come con IMA. In particolari circostanze, la rivascolarizzazione mediante CABG sembra essere associata a una morbilità e a una mortalità inferiori rispetto all'utilizzo di strategie più conservative. Queste circostanze particolari consistono nella documentazione di ischemia grave (all'ECG di base o come risultato di test non invasivi) o del substrato potenziale per la comparsa di ischemia grave (stenosi del tronco comune o CAD multivasale grave con riduzione della funzione del LV). Questi dati, tuttavia, sono limitati, in quanto negli ultimi due decenni sono stati compiuti progressi notevoli sia nella terapia medica che in quella chirurgica e la popolazione di pazienti con CAD oggi è cambiata (per esempio, maggiore percentuale di donne, anziani, minoranze e diabetici).

Due studi recenti, sebbene non siano stati condotti su pazienti con UA/NSTEMI, hanno affrontato il problema del valore del test da sforzo per guidare la terapia. Il DANAMI (DANish trial in Acute Myocardial Infarction) ha studiato 503 pazienti con ischemia inducibile (cioè test da sforzo positivo) dopo aver ricevuto terapia trombolitica per il loro primo IM e ha confrontato una strategia invasiva guidata dalla presenza di ischemia con una strategia conservativa (275). L'utilizzo della strategia invasiva nei pazienti post-IMA con ischemia inducibile ha comportato la riduzione dell'incidenza di reinfarto, di ricoveri per UA e angina stabile. In maniera simile, nello studio ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) (276, 277), 558 pazienti clinicamente stabili con ischemia al test da sforzo e durante la vita quotidiana (sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo su treadmill o anomalie di perfusione alla scintigrafia da stress farmacologico, se il paziente non era in grado di eseguire uno sforzo fisico, oltre a sottoslivellamento del tratto ST all'ECG dinamico secondo Holter) – la maggior parte dei quali riferiva angina nelle 6 settimane precedenti – sono stati randomizzati a una delle seguenti tre strategie iniziali di trattamento: terapia medica guidata dai sintomi, terapia medica guidata dall'ischemia e rivascolarizzazione. Oltre un terzo di questi pazienti presentava stenosi "complesse" all'angiografia. A 12 settimane, nei pazienti randomizzati alla rivascolarizzazione precoce si è avuto un minor riscontro di ischemia all'Holter rispetto ai pazienti randomizzati alla terapia medica iniziale, in cui la rivascolarizzazione veniva ritardata ed era guidata dai sintomi.

Nei pazienti con una ACS tipo UA/NSTEMI, lo scopo dei test non invasivi è quello di identificare la presenza di ischemia, così come di identificare i candidati ad alto rischio di prognosi sfavorevole e di indirizzarli all'esecuzione dell'angiografia coronarica e di una procedura di rivascolarizzazione, quando questa è possibile. Tuttavia, sia i trial randomizzati (19, 265, 266, 278) che i dati tratti da studi osservazionali (279-281) non supportano in maniera uniforme la superiorità dell'uso routinario dell'angiografia coronarica precoce e della rivascolarizzazione. Infatti il trial VANQWISH suggerisce che una strategia conservativa precoce, in cui i candidati all'angiografia coronarica e alla rivascolarizzazione vengono individuati in base ai risultati di test non invasivi guidati dall'ischemia, può essere associata a un minor numero di decessi. Di conseguenza, la decisione su quale strategia seguire per un dato paziente dovrebbe essere basata sul rischio di eventi stimato in base ai dati clinici e ai risultati dei test non invasivi, sulla disponibilità delle strutture, sulle statistiche circa i risultati dei precedenti interventi di rivascolarizzazione eseguiti dal gruppo di medici che si ha a disposizione e presso l'istituzione in cui il paziente è ricoverato, e sulla preferenza del paziente.

L'angiografia coronarica precoce può migliorare la stratificazione prognostica. Quest'informazione può essere utilizzata per guidare la terapia medica, così come per pianificare una procedura di rivascolarizzazione, ma è importante sottolineare che la prognosi sfavorevole nelle ACS dipende in maniera determinante dal tempo e che – dopo che sono trascorsi 1 o 2 mesi – il rischio di prognosi sfavorevole è essenzialmente lo stesso che per i pazienti con angina cronica stabile a basso rischio (Fig. 3). Inoltre, numerosi studi eseguiti su pazienti con angina stabile, compreso il RITA-2 (Research Group in Instability in Coronary Artery Disease-2) (267), hanno documentato il significativo rischio precoce di morte o IM che si ha con la strategia interventistica rispetto alla terapia medica da sola. Pertanto, la scelta del momento giusto per eseguire l'angiografia coronarica e una procedura di rivascolarizzazione è critica, se devono beneficiarne i pazienti ad alto rischio. Sfortunatamente, il numero totale di complicanze operatorie aumenta quando le procedure di rivascolarizzazione sono eseguite *routinariamente*, perché alcuni pazienti che non necessitano di rivascolarizzazione verranno esposti ai rischi di queste procedure.

La popolazione dei pazienti con UA/NSTEMI comprende un sottogruppo ad alto rischio di prognosi sfavorevole (vale a dire pazienti con stenosi del tronco comune o stenosi multivasali in presenza di una ridotta funzione del ventricolo sinistro) e quindi con un'elevata probabilità di trarre beneficio dalla rivascolarizzazione. La valutazione clinica e i test non invasivi aiuteranno a identificare la maggior parte di questi pazienti ad alto rischio, che presentano marcatori di alto rischio quali età avanzata (>70 anni), pregresso IM o intervento di rivascolarizzazione, slivellamento del tratto ST, CHF o funzione del ventricolo sinistro a riposo depressa (cioè EF <0,40) in studi non invasivi, o risultati di un test provocativo non invasivo suggestivi di ischemia grave *(vedi Sezione III, C)*. Tuttavia, il sottogruppo rimanente di pazienti – più ampio – non presenta caratteristiche che lo pongono ad alto rischio di prognosi sfavorevole. Di conseguenza, è improbabile che questi pazienti ricevano un beneficio dall'esecuzione routinaria di una procedura di rivascolarizzazione e l'esecuzione di uno studio invasivo non è quindi mandatoria in questo caso, ma può essere rimandata senza rischi, in attesa di ulteriori sviluppi clinici. Le decisioni riguardanti l'angiografia coronarica in pazienti che *non* sono ad alto rischio in base ai risul-

tati dell'esame clinico e dei test non invasivi possono essere personalizzate, sulla base delle preferenze del paziente.

I dati che sono alla base di queste raccomandazioni provengono da 4 trial randomizzati: TIMI IIIB (19), VANQWISH (266), MATE (Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion) (265) e FRISC II (278); da un ampio registro prospettico multinazionale, il registro OASIS (279), e da 2 analisi retrospettive (280, 281).

Nel TIMI IIIB, 1473 pazienti con UA (67%) o NSTEMI (33%) con dolore toracico di durata <24 ore sono stati randomizzati a strategia invasiva o conservativa precoce. A 42 giorni, il 16,2% dei pazienti assegnati alla strategia invasiva precoce era morto, aveva avuto un IM non fatale o aveva un test da sforzo fortemente positivo, contro il 18,1% dei pazienti assegnati alla strategia conservativa precoce (p=0,33). In maniera simile, in un confronto fra le diverse strategie di trattamento non c'era differenza circa la mortalità e l'incidenza di IM (4, 282). Nel TIMI IIIB, un'analisi dei fattori associati al fallimento della terapia medica consentiva di individuare i pazienti che potevano essere indirizzati a una strategia più invasiva ottenendo un miglior rapporto costo-beneficio. Tra i 733 pazienti randomizzati alla strategia conservativa, i fattori che predicevano in maniera indipendente il fallimento della terapia medica includevano la presenza di un sottoslivellamento del tratto ST all'ECG della fase critica, precedente terapia con ASA ed età più avanzata. Per la maggior parte dei pazienti con ⩾3 di tali fattori di rischio, la terapia medica è risultata fallimentare, come dimostrato dagli eventi che sono stati registrati a 6 settimane (decessi, IM, episodi di angina a riposo o test provocativi marcatamente positivi). Nella selezione dei pazienti da indirizzare subito all'esecuzione di un'angiografia e di una procedura di rivascolarizzazione, si deve prendere in considerazione una combinazione di fattori (282).

Il NSTEMI rappresenta una sindrome ischemica acuta ad alto rischio. I ricercatori del VANQWISH hanno randomizzato 920 pazienti con NSTEMI definito sulla base del valore di CK-MB a trattamento invasivo precoce (462 pazienti) versus trattamento conservativo precoce (458 pazienti) entro 72 ore dall'insorgenza del NSTEMI (266). Al momento della dimissione, il numero dei pazienti deceduti o che avevano presentato una recidiva di IM non fatale e il numero dei decessi era più elevato nel gruppo trattato in maniera invasiva (36 vs 15 pazienti, p=0,004 per morte o IM non fatale; 21 vs 6, p=0,007 per morte) e queste differenze persistevano a un mese e a un anno. Anche la mortalità durante i quasi due anni di follow-up mostrava una netta tendenza verso la riduzione nei pazienti trattati in maniera conservativa, rispetto ai pazienti trattati in maniera invasiva (rapporto di rischio, 0,72; intervallo di confidenza [IC] al 95%, 0,51-1,01). I ricercatori hanno concluso che la maggior parte dei pazienti con NSTEMI *non* trae beneficio dal trattamento invasivo precoce di routine e che un approccio iniziale conservativo guidato dall'ischemia è sia sicuro che efficace, anche nella popolazione maschile prevalentemente ad alto rischio del VANQWISH.

Il trial MATE (265) ha randomizzato 201 pazienti con diverse tipologie di ACS, che non potevano essere sottoposti a terapia trombolitica, a una strategia invasiva precoce versus una strategia conservativa precoce. Sebbene l'incidenza di eventi ischemici totali intraospedalieri fosse più bassa nel gruppo sottoposto alla strategia invasiva precoce, non c'erano differenze tra i due gruppi nell'incidenza di morte e reinfarto. Il follow-up a una mediana di 21 mesi non mostrava differenze significative nell'incidenza cumulativa di morte, IM, nuovo ricovero ospedaliero o intervento di rivascolarizzazione.

Più recentemente, nello studio FRISC II, 3048 pazienti con ACS sono stati trattati con dalteparina per un periodo di 5-7 giorni (278). Di questi pazienti, 2457 non presentavano problemi acuti e non erano ad alto rischio per l'esecuzione di una procedura di rivascolarizzazione (per esempio, non avevano un'età >75 anni e non avevano subito un pregresso intervento di CABG); essi sono stati randomizzati (con un disegno fattoriale 2×2) a proseguire la terapia con dalteparina versus placebo (doppio cieco) e a una strategia invasiva versus non invasiva. Questi ultimi pazienti sono stati rivascolarizzati solo in presenza di sintomi refrattari o recidivanti nonostante terapia medica massimale, o in presenza di ischemia grave (sottoslivellamento del tratto ST ⩾0,3 mV) a un test da sforzo limitato dai sintomi o ancora in presenza di IMA. A 6 mesi non c'erano differenze tra la prosecuzione della terapia con dalteparina e il placebo. Tuttavia, il 9,4% dei pazienti assegnati alla strategia invasiva e il 12,1% di quelli assegnati alla strategia non invasiva (p<0,031) sono andati incontro a morte o IM. A un anno, la mortalità nel gruppo trattato in maniera invasiva era del 2,2%, rispetto al 3,9% del gruppo trattato in maniera non invasiva (p=0,016) (278a). Sulla base dei risultati del FRISC II, si può concludere che i pazienti con UA/NSTEMI che non presentano un rischio molto elevato per l'esecuzione di procedure di rivascolarizzazione e che inizialmente sono sottoposti a terapia con LMWH, ASA, nitrati e β-bloccanti per un periodo medio di 6 giorni hanno una prognosi migliore a 6 mesi quando vengono trattati con una strategia invasiva di routine (con angiografia differita) rispetto a una strategia conservativa di routine.

L'analisi retrospettiva di questi trial ha consentito l'identificazione di 2 gruppi di pazienti che sembrano beneficiare di una strategia invasiva precoce: pazienti che presentano sottoslivellamento del tratto ST e pazienti d'età >65 anni. I pazienti di questo tipo che sono stati assegnati al braccio conservativo del TIMI IIIB hanno presentato un rischio più elevato di fallimento della terapia medica (282) e – nel FRISC II – è stato dimostrato che essi traggono decisamente beneficio dall'utilizzo della strategia invasiva (278).

È importante notare le differenze che esistono tra questi trial randomizzati. L'analisi delle caratteristiche di base dei pazienti indica che il rischio era più elevato nel VANQWISH, in cui venivano arruolati solo i pazienti con NSTEMI, mentre era più basso nel FRISC II, che comprendeva un minor numero di fumatori, di pazienti con pregresso IM, ipertensione o diabete e di pazienti con NSTEMI (rispetto a UA). Il FRISC II ha escluso i pazienti con un'età >75 anni e con pregresso CABG e ha sottoposto tutti i pazienti a terapia con LMWH per una mediana di 6 giorni, prima dell'avvio della strategia invasiva. Il FRISC II prevedeva inoltre i criteri in assoluto più restrittivi per l'utilizzo di una procedura di rivascolarizzazione nei pazienti randomizzati alla strategia conservativa: era necessario che fosse presente un sottoslivellamento del tratto ST ⩾0,3 mV al test da sforzo. I pazienti del TIMI IIIB sembrano essere a rischio intermedio ma,

di nuovo, il sottogruppo con NSTEMI ha presentato un rischio più elevato di morte e di reinfarto. Altre differenze possono essere legate alla minore mortalità rilevata dopo un intervento di rivascolarizzazione mediante bypass nel FRISC II rispetto al VANQWISH. Di conseguenza, la prognosi negativa rilevata nel braccio invasivo del VANQWISH si riferisce a pazienti ad alto rischio, che venivano sottoposti a un intervento di rivascolarizzazione in una fase precoce; la prognosi favorevole rilevata nel braccio invasivo del FRISC II si riferisce a pazienti a rischio decisamente inferiore, in cui l'intervento veniva eseguito da 5 a 7 giorni dopo. Il FRISC II, inoltre, prevedeva il ricorso a centri di eccellenza per l'esecuzione del CABG e aveva una percentuale molto bassa di mortalità perioperatoria.

I dati di studi osservazionali recenti supportano la conclusione che una strategia invasiva precoce non riduce gli endpoint "pesanti" di morte e IM, mentre riduce la recidiva di sintomi nell'angina stabile e nella UA. I ricercatori del registro OASIS (279) hanno studiato prospetticamente la relazione tra la percentuale di angiografie e di procedure di rivascolarizzazione da una parte e la percentuale di morte cardiovascolare, IM non fatale, ictus, angina refrattaria ed emorragie maggiori dall'altra, in uno studio prospettico basato sui dati di questo registro in 6 Paesi diversi con percentuali molto diverse di procedure invasive. Sono stati reclutati 7987 pazienti con UA/NSTEMI in 95 ospedali; essi sono poi stati seguiti fino a 6 mesi. Le percentuali di ricorso a procedure invasive erano più elevate negli Stati Uniti e in Brasile, intermedie in Canada e Australia e più basse in Ungheria e Polonia. Non c'erano differenze significative tra questi Paesi per quanto riguarda morte o IM. Non c'erano differenze nelle percentuali di morte o IM nei Paesi con le percentuali più elevate di procedure invasive (59%) rispetto ai Paesi restanti (21%). Le percentuali più elevate di procedure invasive e di interventi di rivascolarizzazione si associavano con le più basse percentuali di angina e di nuovo ricovero per UA, ma con un'aumentata incidenza di ictus.

Sebbene si siano aperte prospettive nuove per la cardiologia invasiva con la messa a punto degli stent e la disponibilità degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa, l'uso di questi farmaci è stato anche associato a una ridotta necessità di procedure di rivascolarizzazione nelle ACS non associate a sopraslivellamento del tratto ST (10, 21). A questo proposito, un'analisi dei dati tratti dai trial GUSTO-IIB e PURSUIT su pazienti che venivano sottoposti ad angiografia coronarica durante l'iniziale ricovero per una ACS senza sopraslivellamento del tratto ST ha mostrato che la strategia conservativa guidata dall'ischemia si associava con una prognosi migliore rispetto alla strategia invasiva di routine (OR aggiustato per morte e IM, invasiva vs conservativa: 6,61 a 30 giorni e 1,98 a 6 mesi) (281). La prognosi a un anno, tuttavia, era simile.

Sebbene non siano disponibili dati che permettano un'analisi formale del rapporto costo-beneficio di queste strategie alternative, qualsiasi risparmio realizzato inizialmente nel gruppo non sottoposto ad angiografia coronarica e a rivascolarizzazione rischia di essere controbilanciato dal bisogno di un ricovero iniziale più lungo e di trattamenti successivi, come osservato nel TIMI IIIB (4, 19, 282). Tuttavia, i risultati del VANQWISH hanno mostrato una durata significativamente più lunga del ricovero in caso di strategia invasiva (266).

Sulla base di questi dati, è difficile giustificare una strategia invasiva *precoce di routine*, con l'esecuzione immediata di angiografia e rivascolarizzazione. I dati del FRISC II suggeriscono che una strategia invasiva *ritardata*, dopo un periodo di 5-7 giorni di terapia con LMWH e β-bloccanti in pazienti selezionati (<75 anni e non pregresso CABG), può costituire un approccio utile, ma il ritardo di 6 giorni per l'esecuzione dell'angiografia limita uno dei vantaggi della strategia invasiva. L'uso precoce dell'angiografia in pazienti giudicati ad alto rischio sulla base dei dati clinici e del risultato dei test non invasivi sembra un approccio accettabile.

Alcuni punti particolari di questa discussione richiedono un commento ulteriore. In un paziente con UA, una storia di *pregresso PCI* nei 6 mesi precedenti suggerisce la presenza di restenosi, che spesso può essere trattata efficacemente ripetendo l'intervento coronarico percutaneo. In questa circostanza, è generalmente indicata l'esecuzione dell'angiografia coronarica, senza un precedente test funzionale. I pazienti con *pregresso CABG* rappresentano un altro sottogruppo per il quale viene di solito indicata una strategia invasiva precoce. È difficile chiarire mediante test non invasivi la complessa interazione tra la progressione della malattia aterosclerotica a livello delle coronarie native e lo sviluppo di aterosclerosi sui graft, con ulcerazione ed embolizzazione; tutti sostengono l'esecuzione di un'angiografia coronarica precoce in questa circostanza. Inoltre, i pazienti con una *ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro* provata o sospetta – inclusi i pazienti con un pregresso IM anteriore con onda Q, quelli con un precedente rilievo quantitativo di ridotta funzione del ventricolo sinistro e quelli con CHF – presentano un rischio tale da meritare l'esecuzione di un'angiografia coronarica precoce, senza test funzionali precedenti; essi, infatti, hanno un'elevata probabilità di trarre beneficio da una procedura di rivascolarizzazione.

Nei pazienti con UA/NSTEMI, l'angiografia coronarica mostra tipicamente il profilo seguente: 1) assenza di stenosi grave a livello delle coronarie epicardiche nel 10-20% dei casi; 2) stenosi di un vaso coronarico nel 30-35%; 3) stenosi multivasale nel 40-50%; e 4) stenosi significativa (>50%) del tronco comune nel 4-10%. Nei pazienti del TIMI IIIB trattati secondo la strategia invasiva precoce, non è stata rilevata alcuna ostruzione critica (<60% in diametro) nel 19% dei casi; è stata rilevata stenosi di un vaso coronarico nel 38% dei casi, stenosi di due vasi nel 29%, stenosi di 3 vasi nel 15% e stenosi del tronco comune (>50%) nel 4%. Di solito si ritiene che le placche complesse siano responsabili delle lesioni colpevoli. Queste di solito sono eccentriche e qualche volta hanno bordi irregolari; sono inoltre correlate con la presenza di trombi intracoronarici e con un aumentato rischio di ischemia recidivante a riposo, IM e morte cardiaca (283). Nel trial VANQWISH, sono state rilevate caratteristiche simili in >80% dei pazienti e >1 lesione complessa è stata trovata nella maggior parte dei pazienti (284). È interessante notare che nel TIMI IIIB molti dei pazienti in cui non si rilevava una stenosi grave presentavano una ridotta clearance del mezzo di contrasto. Ciò suggerisce la presenza di una disfunzione microvascolare (285), che può contribuire a danneggiare la perfusione miocardica.

Nei pazienti con stenosi grave di 3 vasi e funzione ventricolare sinistra ridotta e nei pazienti con stenosi del tronco comune, deve essere presa in considerazione l'esecuzione precoce di un intervento di CABG *(vedi Sezione IV)*. Quando si sceglie invece la strategia

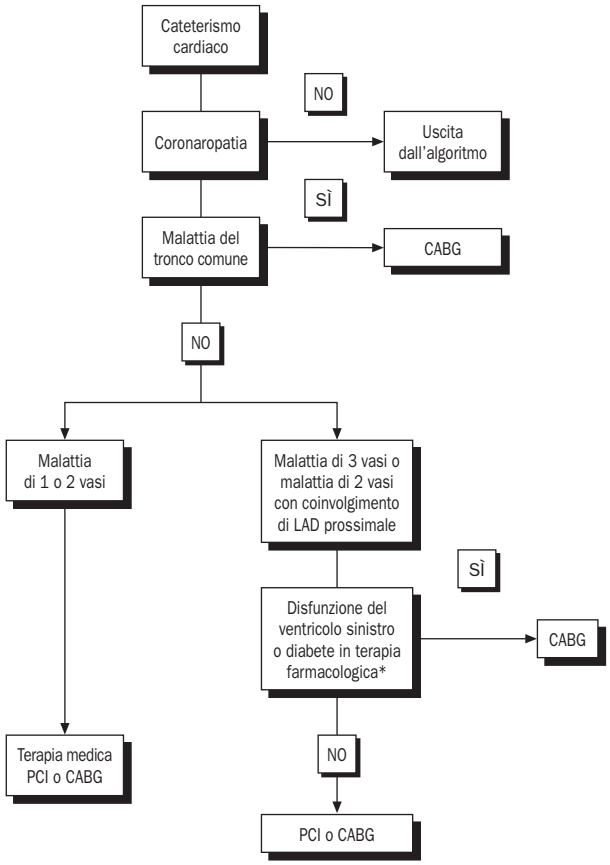


Figura 12. Strategia di rivascolarizzazione in UA/NSTEMI.
* Ci sono informazioni contrastanti circa questi pazienti. La maggior parte degli autori considera il CABG preferibile a un PCI.

di trattamento per i pazienti a basso rischio, va data soprattutto importanza alla qualità della vita e alle preferenze del paziente. Nei pazienti a basso rischio, i cui sintomi non rispondono bene alla terapia medica massimale e che riferiscono una qualità della vita scadente e uno stato funzionale ridotto e sono preparati ad accettare i rischi della rivascolarizzazione, va presa in considerazione l'esecuzione di una procedura di rivascolarizzazione.

La scoperta che un paziente non ha una CAD ostruttiva significativa può aiutare a impedire che egli venga "etichettato" in maniera impropria come ischemico e può spingere verso la ricerca della vera causa dei sintomi. Sfortunatamente, molti di questi pazienti continuano a presentare sintomi recidivanti, che diventano spesso invalidanti; vengono ricoverati ripetutamente e costituiscono comunque un motivo di dispendio delle risorse sanitarie, anche quando si ripete l'angiografia coronarica (286, 287).

Al momento attuale, non è possibile definire il grado di comorbilità che in ogni caso rende inappropriato l'indirizzo verso una strategia invasiva. Il paziente ad alto rischio che presenta una comorbilità significativa necessita di una discussione attenta tra medico, paziente, familiari e/o legale rappresentante del paziente. La decisione pro o contro la procedura di rivascolarizzazione va presa caso per caso.

Esempi di una comorbilità grave, che di solito preclude la rivascolarizzazione, includono: 1) neoplasia in fase avanzata o metastatizzata con un'attesa di vita ≤1 anno; 2) patologia endocranica che controindica l'uso della terapia anticoagulante per via sistemica o causa gravi disturbi cognitivi (per esempio, morbo di Alzheimer) o limitazioni fisiche importanti; 3) cirrosi in fase terminale, con ipertensione portale sintomatica (per esempio, encefalopatia, emorragia viscerale); e 4) CAD già giudicata non suscettibile di intervento di rivascolarizzazione sulla base di un'angiografia precedente. Questa lista non intende essere onnicomprensiva. È più difficile prendere una decisione sul destino dei pazienti che presentano comorbilità non così gravi come quelle elencate: gli esempi comprendono pazienti con insufficienza renale moderata o grave, ma stabili in dialisi.

Prima di eseguire l'angiografia coronarica, è consigliabile eseguire un consulto con un cardiologo interventista e un cardiochirurgo, per poter definire le opzioni tecniche e i probabili rischi e benefici. Gli operatori che eseguono l'angiografia coronarica e la rivascolarizzazione e la struttura in cui vengono eseguite queste procedure sono fattori importanti, in quanto è essenziale avere a disposizione cardiologi interventisti e cardiochirurghi esperti nel trattamento di pazienti ad alto rischio e complessi. In linea generale, i potenziali benefici dell'angiografia coronarica e degli interventi di rivascolarizzazione vanno attentamente soppesati contro i rischi di tali procedure e i risultati contrastanti di studi e di registri clinici.

IV. PROCEDURE DI RIVASCOLARIZZAZIONE CORONARICA

A. Principi generali

Come discusso nella Sezione III, l'angiografia coronarica è utile per definire l'anatomia coronarica nei pazienti con UA/NSTEMI e per identificare sottogruppi di pazienti ad alto rischio che possono trarre beneficio dalla rivascolarizzazione precoce. Le procedure di rivascolarizzazione coronarica (PCI o CABG) vengono eseguite per migliorare la prognosi, alleviare i sintomi, prevenire complicanze ischemiche e migliorare la capacità funzionale. La decisione di procedere dall'angiografia diagnostica alla rivascolarizzazione è influenzata non solo dall'anatomia coronarica ma anche da diversi fattori aggiuntivi, inclusi l'aspettativa di vita presunta, la funzione ventricolare, la comorbilità, la capacità funzionale, la gravità dei sintomi e la quantità di miocardio vitale a rischio. Queste sono tutte variabili importanti da prendere in considerazione prima di consigliare l'esecuzione di una procedura di rivascolarizzazione. Per esempio, è improbabile che i pazienti con lesioni coronariche ostruttive distali o quelli con quantità estese di miocardio danneggiato in maniera irreversibile traggano beneficio dalla rivascolarizzazione, specialmente se possono essere stabilizzati con terapia medica. È probabile che i pazienti con un'anatomia coronarica ad alto rischio traggano beneficio dalla rivascolarizzazione, in termini sia di miglioramento dei sintomi che di sopravvivenza a lungo termine (Fig. 12). Le indicazioni all'esecuzione di una procedura di rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con UA/NSTEMI sono simili a quelle utilizzate nei pazienti con angina cronica stabile e sono presentate più in dettaglio nelle linee guida ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile (26) e nelle linee guida ACC/AHA per l'intervento di bypass aorto-coronarico (274).

La rottura della placca, seguita dall'aggregazione piastrinica e dalla formazione del trombo, costituisce molto spesso la causa

Tabella 20. Modalità di rivascolarizzazione coronarica per UA/NSTEMI

Estensione della malattia	Trattamento	Classe/livello di evidenza
Malattia del tronco comune*, idonea al CABG	CABG	I/A
	PCI	III/C
Malattia del tronco comune, non idonea al CABG	PCI	IIb/C
Malattia di tre vasi con EF <0,50	CABG	I/A
Malattia multivasale che coinvolge la LAD prossimale, con EF <0,50 o diabete in tp farmacologica	CABG o PCI	I/A IIb/B
Malattia multivasale con EF >0,50 e senza diabete	PCI	I/A
Malattia di 1 o 2 vasi che non coinvolge la LAD prossimale, ma con estese aree di ischemia miocardica o criteri di alto rischio ai test non invasivi (vedi Tab. 17)	CABG o PCI I/B	
Malattia di 1 vaso che coinvolge la LAD prossimale	CABG o PCI	IIa/B†
Malattia di 1 o 2 vasi che non coinvolge la LAD prossimale, con una piccola area di ischemia o senza ischemia ai test non invasivi	CABG o PCI III/C†	
Stenosi coronariche non significative	CABG o PCI	III/C

* Stenosi ≥50% in diametro.
† Classe/livello di evidenza I/A se persiste angina grave nonostante terapia medica.

fisiopatologica alla base dell'UA (1, 18). Il trattamento di molti pazienti con UA/NSTEMI comporta spesso la rivascolarizzazione della CAD sottostante mediante PCI o CABG. La scelta della strategia di rivascolarizzazione appropriata dipende spesso da fattori clinici, dall'esperienza dell'operatore e dall'estensione della CAD sottostante. Molti pazienti con UA/NSTEMI presentano una coronaropatia che può essere trattata con entrambe le procedure. Tuttavia, alcuni pazienti presentano caratteristiche di alto rischio, come una ridotta funzione del ventricolo sinistro; essi costituiscono un gruppo di pazienti che – grazie all'intervento di CABG – avrà un chiaro miglioramento della sopravvivenza a lungo termine. In altri pazienti, può non essere possibile ottenere un'adeguata rivascolarizzazione mediante PCI, oppure ancora un PCI potrebbe portare a un risultato non ottimale: il CABG costituisce in questo caso la scelta migliore.

Sulla base dei dati tratti dai grandi registri di pazienti con CAD, sembra che le modalità della presentazione clinica abbiano una scarsa influenza sulla successiva strategia di rivascolarizzazione. In una serie di 9263 pazienti con CAD, una diagnosi di ammissione di UA (vs angina cronica stabile) non aveva influenza sulle percentuali di sopravvivenza a 5 anni dopo CABG, PTCA (angioplastica coronarica percutanea transluminale) o terapia medica (288). Ancora, una diagnosi iniziale di UA non influenzava la sopravvivenza a 3 anni dopo CABG o PTCA in 59.576 pazienti trattati nello Stato di New York (289). Inoltre, le percentuali di sopravvivenza a lungo termine dopo CABG sono simili nei pazienti con UA che presentano angina a riposo, angina ingravescente, angina di recente insorgenza o angina post-IM (290). Queste osservazioni suggeriscono che i dati della letteratura che mettono a confronto le strategie di trattamento per i pazienti che presentano diverse manifestazioni cliniche di CAD possono essere utilizzati per guidare le decisioni circa il trattamento dei pazienti che presentano UA/NSTEMI. Di conseguenza, le indicazioni alla rivascolarizzazione coronarica nei pazienti con UA/NSTEMI sono in genere simili a quelle dei pazienti con angina stabile. La differenza principale sta nel fatto che l'incentivo verso una procedura di rivascolarizzazione è più forte nei pazienti con UA/NSTEMI, proprio per la natura dei sintomi di presentazione (290).

Raccomandazioni per la rivascolarizzazione coronarica mediante PCI o CABG nei pazienti con UA/NSTEMI (vedi Tab. 20)

Classe I

1. **CABG nei pazienti che presentano una CAD significativa del tronco comune. *(Livello di evidenza: A)***
2. **CABG nei pazienti che presentano una malattia di tre vasi; il beneficio in termini di sopravvivenza è maggiore nei pazienti con ridotta funzione del ventricolo sinistro (EF <0,50). *(Livello di evidenza: A)***
3. **CABG nei pazienti che presentano una malattia di 2 vasi con una CAD significativa della LAD sinistra prossimale e una ridotta funzione del ventricolo sinistro (EF <0,50) o un'ischemia dimostrabile mediante un test non invasivo. *(Livello di evidenza: A)***
4. **PCI o CABG nei pazienti che presentano una CAD di 1 o 2 vasi senza CAD significativa della discendente anteriore sinistra prossimale, ma con un'ampia area di miocardio vitale e criteri di alto rischio a un test non invasivo. *(Livello di evidenza: B)***
5. **PCI nei pazienti che presentano una coronaropatia multivasale con anatomia coronarica idonea, con una normale funzione del ventricolo sinistro e non diabetici. *(Livello di evidenza: A)***
6. **Somministrazione endovenosa di un inibitore della GP IIb/IIIa piastrinica nei pazienti con UA/NSTEMI che devono essere sottoposti a un PCI. *(Livello di evidenza: A)***

Classe IIa

1. **Reintervento di CABG nei pazienti con stenosi multiple di graft in vena safena (SVG), specialmente se si ha una stenosi significativa a carico di un graft che fornisce sangue alla LAD. *(Livello di evidenza: C)***
2. **PCI in caso di lesioni focali del SVG o di stenosi multiple in pazienti che non sono candidati a un reintervento. *(Livello di evidenza: C)***
3. **PCI o CABG nei pazienti che presentano una CAD di 1 o 2 vasi senza CAD significativa della discendente anteriore sinistra prossimale, ma con un'area modera-**

ta di miocardio vitale e ischemia a un test non invasivo. ***(Livello di evidenza: B)***

4. **PCI o CABG nei pazienti con malattia di 1 vaso con CAD significativa della discendente anteriore sinistra prossimale.** ***(Livello di evidenza: B)***
5. **CABG in arteria mammaria interna nei pazienti con malattia multivasale e diabete mellito in terapia farmacologica.** ***(Livello di evidenza: B)***

Classe IIb

1. **PCI nei pazienti che presentano una malattia di 2 o 3 vasi con CAD significativa della discendente anteriore sinistra prossimale, con diabete in terapia farmacologica o ridotta funzione del ventricolo sinistro e con anatomia idonea a un trattamento transcatetere.** ***(Livello di evidenza: B)***

Classe III

1. **PCI o CABG nei pazienti che presentano una CAD di 1 o 2 vasi senza significativa CAD della discendente anteriore sinistra prossimale o con sintomi lievi o sintomi che probabilmente non sono dovuti a ischemia del miocardio o pazienti in cui non sia stata provata un'adeguata terapia medica e che non hanno un'ischemia dimostrabile mediante test non invasivi.** ***(Livello di evidenza: C)***
2. **PCI o CABG nei pazienti che presentano una stenosi coronarica non significativa (<50% in diametro).** ***(Livello di evidenza: C)***
3. **PCI nei pazienti che presentano una coronaropatia significativa del tronco comune e sono candidati al CABG.** ***(Livello di evidenza: B)***

B. Interventi coronarici percutanei (PCI)

In anni recenti, i progressi tecnologici compiuti, insieme alle alte percentuali di successo e alle ridotte percentuali di complicanze, hanno incrementato l'uso di procedure transcatetere nei pazienti con UA/NSTEMI. Lo stenting e l'uso degli inibitori della GP IIb/IIIa piastrinica hanno ulteriormente allargato l'uso dei PCI, migliorando la sicurezza e riducendo la durata di queste procedure.

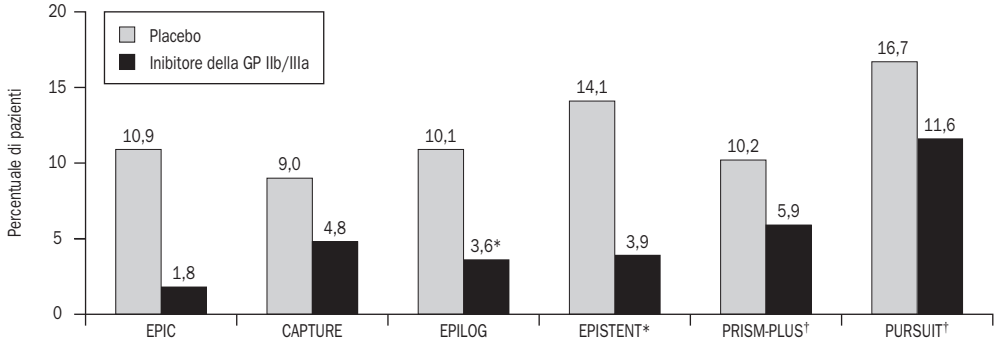
In queste linee guida le strategie di rivascolarizzazione coronarica percutanea vengono indicate con l'acronimo "PCI" (Percutaneous Coronary Intervention). Questo termine si riferisce a una famiglia di tecniche percutanee, compresa l'angioplastica classica con palloncino (PTCA*: questa sigla viene usata in riferimento a studi in cui questa era la forma più importante di PCI, prima che diventasse molto diffuso l'uso dello stent), l'impianto di stent intracoronarici e le tecnologie che prevedono l'asportazione dell'ateroma (per esempio, aterectomia, trombectomia, laser). La maggioranza di PCI attualmente utilizzati include la dilatazione mediante palloncino e l'impianto di uno stent coronarico (stenting). Lo stenting ha contribuito in maniera determinante al progresso delle procedure di rivascolarizzazione transcatetere, riducendo sia il rischio di occlusione acuta del vaso che di restenosi tardiva. Sebbene lo stenting sia diventato la tecnica percutanea più ampiamente usata, e nel 1998 sia stata usata in ≈525.000 su 750.000 PCI, altri dispositivi continuano a essere usati in presenza di lesioni specifiche e in particolari sottogruppi di pazienti. Sebbene la sicurezza e l'efficacia delle tecniche di asportazione dell'ateroma e della trombectomia siano state dimostrate, sono disponibili dati limitati sull'esito di queste nuove strategie, in particolare nei pazienti con UA/NSTEMI (291).

In assenza di un trombo in fase attiva, l'aterectomia rotazionale è utile per ripulire le arterie che contengono ampie aree ateromatose e per modificare le placche in preparazione a un trattamento più definitivo come l'angioplastica con palloncino o stenting. Questo approccio è particolarmente efficace in presenza di lesioni dure, calcifiche, in cui di preferenza rimuove il tessuto non elastico. L'aterectomia rotazionale, perfino nei pazienti con angina stabile, può provocare il rilascio dell'isoenzima CK-MB, anche dopo procedure apparentemente non complicate. Questo spesso è il risultato dell'embolizzazione distale di particelle microscopiche e dell'attivazione piastrinica; la prognosi clinica è stata correlata con l'entità dell'aumento della CK-MB (292). Le dimensioni e la frequenza di una necrosi miocardica postprocedurale evidenziata dall'aumento dell'enzima CK-MB possono essere ridotte somministrando contemporaneamente un inibitore della GP IIb/IIIa piastrinica (293, 294).

Sono in corso di valutazione nuove tecniche e nuovi dispositivi per il trattamento di trombi visibili all'interno della coronaria, come l'uso della trombectomia Angiojet e dell'aterectomia a estrazione (cateteri a estrazione transluminale) (295). Inoltre, ci sono prove che l'aterectomia a estrazione può essere usata per trattare la malattia dei SVG, mediante la rimozione del materiale degenerato del graft e del trombo (296). In questa situazione, viene spesso usata in aggiunta al trattamento più definitivo, che consiste nell'esecuzione dell'angioplastica con palloncino e stent.

L'efficacia clinica degli interventi coronarici percutanei nella UA/NSTEMI riportata in letteratura è cambiata. Questo è attribuibile probabilmente a differenze nel disegno degli studi, nelle strategie di trattamento, nella selezione dei pazienti e nell'esperienza degli operatori. Tuttavia, la percentuale di successo degli interventi coronarici percutanei nei pazienti con UA/NSTEMI è spesso piuttosto alta. Nel TIMI IIIB, per esempio, nel 96% dei pazienti con UA/NSTEMI sottoposti ad angioplastica con palloncino si è avuto un buon risultato angiografico. Sulla base di criteri clinici, si è verificato un IM periprocedurale nel 2,7% dei pazienti, è stato necessario un intervento di bypass d'emergenza nell'1,4% dei casi e la percentuale di morte a seguito della procedura è stata dello 0,5% (4, 19, 297).

L'uso dell'angioplastica con palloncino in pazienti con UA vs angina stabile è stato valutato in molti altri trial (298-303). Un vasto studio retrospettivo ha confrontato i risultati dell'angioplastica nei pazienti con angina stabile rispetto ai risultati ottenuti nei pazienti con UA (299). Dopo un tentativo di controllare mediante terapia medica i pazienti con UA, è stata eseguita una PTCA in media 15 giorni dopo l'ammissione in ospedale. Rispetto ai pazienti con angina stabile, quelli con UA non hanno mostrato percentuali significativamente differenti di successo clinico primario (92% per UA vs 94% per angina stabile), di mortalità intraospedaliera (0,3% vs 0,1%) o di eventi sfavorevoli al follow-up a 6 mesi (299). Questi risultati suggeriscono che la PTCA comporta una prognosi immediata e a 6 mesi confrontabile nei pazienti con angina stabile e in quelli con UA. Inoltre, in un'analisi retrospettiva, i risultati ottenuti nei pazienti con UA



	EPIC	CAPTURE	EPILOG	EPISTENT*	PRISM-PLUS†	PURSUIT†
	p=0,001	p=0,003	p<0,001	p=0,001	p=N/A**	p=0,01
Riduzione relativa	83%	47%	64%	72%	42%	31%
Riduzione assoluta	9,1%	4,2%	6,5%	10,2%	4,3%	5,1%
Numerosità del campione N	321	1265	1328	335	475	1228
Durata tp (ore)	12	18-25	12	12	57-95	72-96
Inibitore di GP IIb/IIIa	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Tirofiban	Eptifibatide

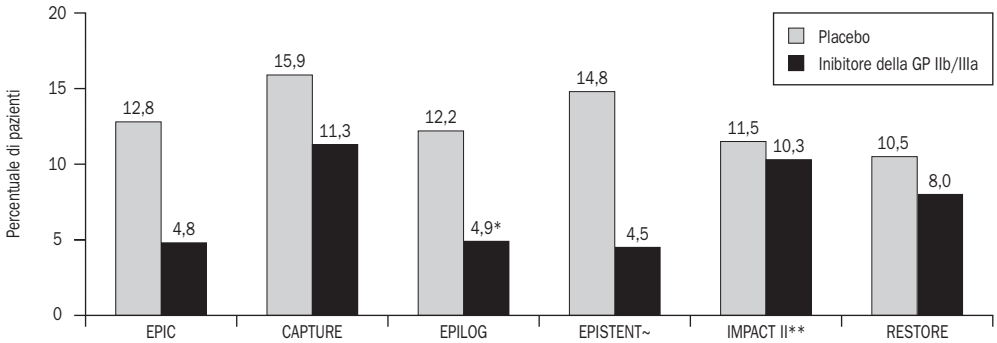
* Bracci combinati di abciximab; ~ Stent ± abciximab; ** Intervallo di confidenza (0,29-1,09); † Pazienti che sono passati a PCI.

Figura 13. Decessi e IM a 30 giorni dopo un PCI in pazienti con ACS: studi con inibitori di GP IIb/IIIa. I trial EPIC (315), CAPTURE (182), EPILOG (dati interni, Centocor) ed EPISTENT (dati interni, Centocor) erano studi di intervento in PRISM-PLUS (21) e PURSUIT (10); l'intervento coronarico percutaneo è stato eseguito a discrezione del medico.

erano simili, indipendentemente dal timing della procedura (prima di 48 ore o dopo 48 ore).

Sebbene altri studi precedenti (principalmente degli anni '80) abbiano suggerito che i pazienti con UA che vengono sottoposti a PTCA con palloncino presentano percentuali più elevate di IM e restenosi rispetto ai pazienti con angina stabile (300-304), le procedure di rivascolarizzazione transcatetere odierne spesso comportano l'impianto di uno stent coronarico e l'utilizzo degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa, che probabilmente influiscono sia sul successo immediato che su quello a lungo termine (246). Storicamente, la PTCA è stata limitata dall'occlusione acuta del vaso che si verifica nel ≈5% dei pazienti e dalla restenosi coronarica, che si verifica nel ≈35-45% delle lesioni trattate a 6 mesi. Lo stenting coronarico offre un'alternativa importante alla PTCA, grazie alla sua associazione sia con una riduzione marcata del rischio di occlusione acuta che con percentuali più basse di restenosi. Prevenendo l'occlusione acuta e il rischio di restenosi, lo stenting riduce l'incidenza di STEMI connesso alla procedura e il bisogno di intervento di bypass d'urgenza e può anche prevenire altre complicanze ischemiche.

In uno studio di confronto sull'uso dello stent coronarico Palmaz-Schatz in pazienti con angina stabile e con UA non sono state trovate differenze significative, per quanto riguarda gli eventi intraospedalieri o le percentuali di restenosi (305). Un altro studio ha trovato percentuali simili di successo angiografico iniziale e di complicanze intraospedaliere maggiori in pazienti con UA e in pazienti con angina cronica stabile sottoposti a impianto di stent (306). Anche l'incidenza di eventi avversi cardiaci maggiori a 6 mesi era simile tra i due gruppi, mentre la percentuale di ripetizione dell'intervento percutaneo e di nuova



	EPIC	CAPTURE	EPILOG	EPISTENT~	IMPACT II**	RESTORE
	p=0,012	p=0,012	p<0,001	p=0,003	p=NS†	p=0,052‡
Riduzione relativa	63%	28,9%	60%	70%	10,4%	24%
Riduzione assoluta	8,0%	4,6%	7,3%	10,3%	1,2%	2,5%
Numerosità del campione N	321	1265	1328	335	1653	2141
Durata tp (ore)	12	18-24	12	12	20-24	36
Inibitore di GP IIb/IIIa	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Abciximab	Eptifibatide	Tirofiban

* Bracci combinati di abciximab; ~ Stent ± abciximab; ** Bracci combinati di eptifibatide; † IMPACT II 92% UA, 8% IMA;
‡ RESTORE 67% UA, 26% IMA (intervento percutaneo non in fase acuta), 7% IMA (PTCA primaria).

Figura 14. Decessi, IM e interventi percutanei urgenti a 30 giorni dopo un PCI in pazienti con ACS: studi con inibitori di GP IIb/IIIa. I dati provengono dagli studi EPIC (315), CAPTURE (182), EPILOG (dati interni, Centocor), EPISTENT (dati interni, Centocor) IMPACT II (316), e RESTORE (312).

rivascolarizzazione del vaso target era effettivamente inferiore nel gruppo con UA. D'altra parte, altri dati recenti hanno suggerito che la presenza di UA aumenta l'incidenza di eventi ischemici nei pazienti che vengono sottoposti a impianto di stent coronario, nonostante terapia con ticlopidina e ASA; ciò suggerisce il bisogno di ricorrere a una terapia antipiastrinica più potente in questa popolazione di pazienti (307, 308).

1. Inibitori piastrinici e rivascolarizzazione percutanea. L'introduzione degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa ha costituito un progresso importante nel trattamento dei pazienti con UA/NSTEMI che vengono sottoposti a PCI *(vedi Sezione III, B)* (10, 18, 21, 244-246, 309-311). I vantaggi legati a questa terapia sono dovuti al fatto che le piastrine giocano un ruolo importante nello sviluppo delle complicanze ischemiche che possono verificarsi nei pazienti con UA/NSTEMI e durante le procedure di rivascolarizzazione coronarica. Attualmente 3 inibitori della GP piastrinica IIb/IIIa sono approvati dalla Food and Drug Administration sulla base dei risultati di vari studi clinici: l'abciximab, il tirofiban e l'eptifibatide. L'uso dell'abciximab è stato valutato nei trial EPIC (Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications), EPILOG (Evaluation of PTCA and Improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa receptor blockade), CAPTURE ed EPISTENT (Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENTing); il tirofiban è stato studiato nei trial PRISM, PRISM-PLUS e RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis). L'uso dell'eptifibatide (Figg. 13 e 14) è stato valutato nei trial IMPACT (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis) e PURSUIT. Tutti e 3 questi farmaci interferiscono con la via finale comune dell'aggregazione piastrinica. Tutti si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di complicanze ischemiche nei pazienti con UA (Fig. 10, Tab. 16).

Nello studio EPIC, i pazienti ad alto rischio che venivano sottoposti ad angioplastica con palloncino o aterectomia direzionale sono stati randomizzati a uno dei tre seguenti schemi terapeutici: bolo di placebo seguito da infusione di placebo per 12 ore; bolo di abciximab regolato in base al peso corporeo (0,25 mg/kg) e infusione di placebo per 12 ore; bolo di abciximab regolato in base al peso corporeo e infusione di 12 ore (10 µg/min) (244, 309). In questo studio, si parlava di alto rischio in presenza di UA grave, IM in evoluzione o anatomia coronarica ad alto rischio al cateterismo cardiaco. La somministrazione di bolo e infusione continua di abciximab ha ridotto la percentuale di complicanze ischemiche (morte, IM, rivascolarizzazione) del 35% a 30 giorni (12,8 vs 8,3%, p=0,0008), del 23% a 6 mesi e del 13% a 3 anni (244, 309, 310). L'effetto favorevole a lungo termine era dovuto principalmente alla riduzione della necessità di un intervento di bypass o della ripetizione di un PCI nei pazienti in cui la procedura iniziale era riuscita.

Nel trial EPIC, la somministrazione di abciximab era associata con un aumento del rischio di emorragie e della necessità di trasfusioni. Nel successivo trial EPILOG, in cui la concomitante terapia eparinica veniva somministrata a un dosaggio aggiustato in base al peso corporeo, l'incidenza di emorragie maggiori e di trasfusioni associate alla terapia con abciximab ed eparina a basso dosaggio in base al peso (70 U/kg) era simile a quella che si aveva con il placebo (245). Nel trial EPILOG, nella coorte di pazienti con UA che venivano sottoposti a PCI, la somministrazione di abciximab rispetto al placebo (eparina a dose standard regolata in base al peso corporeo) provocava una riduzione del 64% (10,1% al 3,6%, p=0,001) di un endpoint composito di morte, IM o rivascolarizzazione urgente a 30 giorni.

Il trial RESTORE è uno studio randomizzato in doppio cieco che ha valutato l'uso del tirofiban vs placebo in 2139 pazienti con UA o IMA, inclusi i pazienti con IM non-Q che venivano sottoposti a PCI (PTCA con palloncino o aterectomia direzionale) entro 72 ore dal ricovero (312). Il trial era disegnato per valutare sia gli eventi clinici che la restenosi. Sebbene l'infusione di tirofiban (bolo di 10 µg/kg seguito da un'infusione di 0,15 µg kg^{-1} min^{-1} per 36 ore) non avesse un effetto significativo sulla riduzione dell'incidenza di restenosi a 6 mesi, è stata osservata una tendenza alla riduzione dell'endpoint clinico combinato di morte/IM, CABG d'urgenza, impianto di stent non previsto per occlusione acuta del vaso o minaccia di occlusione e ischemia ricorrente a 6 mesi rispetto al placebo (27,1% vs 24,1%, p=0,11).

L'efficacia clinica del tirofiban è stata ulteriormente valutata nel trial PRISM-PLUS, che ha arruolato pazienti con UA/NSTEMI entro 12 ore dalla presentazione clinica (21) *(vedi Sezione III)*. Tra i pazienti sottoposti a PCI, l'incidenza a 30 giorni di morte, IM, ischemia refrattaria e nuovo ricovero per UA era del 15,3% nel gruppo che riceveva solamente eparina, rispetto all'8,8% nel gruppo trattato con tirofiban ed eparina. Dopo un PCI, si aveva una percentuale di decessi e di IM non fatale del 10,2% nei pazienti che ricevevano eparina vs il 5,9% in quelli trattati con tirofiban.

Nei pazienti con ACS, è stato utilizzato anche l'eptifibatide, un inibitore eptapeptidico ciclico della GP IIb/IIIa. Nel trial PURSUIT, quasi 11.000 pazienti che presentavano una ACS sono stati randomizzati a ricevere UFH e ASA vs eptifibatide, UFH e ASA (10). Nei pazienti che sono stati sottoposti a PCI entro 72 ore dalla randomizzazione, la somministrazione di eptifibatide ha provocato una riduzione del 31% di un endpoint combinato di IM non fatale e morte a 30 giorni (17,7% vs 11,6%, p=0,01).

Il trial EPISTENT è stato disegnato per valutare l'efficacia dell'abciximab in aggiunta allo stenting coronarico elettivo (246, 313). Dei quasi 2400 pazienti randomizzati, il 20% di quelli che hanno ricevuto l'impianto di uno stent presentava UA entro 48 ore dalla procedura. I pazienti erano stati randomizzati a: stent + placebo, stent + abciximab, PTCA + abciximab. Nel 19% dei pazienti randomizzati all'esecuzione della PTCA è stato necessario impiantare uno stent coronarico, in quanto l'angioplastica aveva raggiunto un risultato subottimale. Tutti i pazienti con stent di questo trial ricevevano ASA per os (325 mg) e ticlopidina per os (250 mg due volte al giorno per 1 mese). La somministrazione aggiuntiva dell'abciximab era associata con una riduzione significativa di un endpoint clinico composito di morte, IM e rivascolarizzazione urgente. A 30 giorni, si aveva un'incidenza dell'endpoint primario del 10,8% nel gruppo stent + placebo, del 5,3% nel gruppo stent + abciximab e del 6,9% nel gruppo PTCA + abciximab. La maggior parte dei benefici dell'abciximab era dovuta alla riduzione dell'incidenza di IM di dimensioni ampie/moderate (CK >5 volte il limite superiore

del normale o IM con onde Q); questa riduzione si aveva nel 5,8% dei pazienti del gruppo stent + placebo, nel 2,6% del gruppo angioplastica con palloncino + abciximab e nel 2,0% del gruppo stent + abciximab.

Al follow-up a un anno, nei pazienti con stent che erano stati trattati con bolo e infusione di abciximab si aveva una mortalità ridotta rispetto ai pazienti che avevano ricevuto l'impianto di uno stent senza abciximab (1,0% vs 2,4%, che rappresenta una riduzione del rischio del 57%; p=0,037) (314). In presenza di diabete, la percentuale di rivascolarizzazione del vaso target a 6 mesi appariva ridotta in maniera marcata e significativa (51%, p=0,02) nei pazienti con stent che avevano ricevuto terapia con abciximab rispetto a quelli che non erano stati trattati con questo farmaco. Sebbene si avesse un trend simile anche nei pazienti non diabetici, questo tuttavia non raggiungeva la significatività statistica.

In breve, sia i dati tratti da osservazioni retrospettive che quelli provenienti da studi clinici randomizzati indicano che l'esecuzione di una procedura coronaria invasiva può avere successo nella maggior parte dei pazienti con UA/NSTEMI (Figg. 13 e 14). La sicurezza di queste procedure in questa categoria di pazienti è aumentata dall'aggiunta degli inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa per via endovenosa al regime terapeutico standard di ASA, eparina e farmaci antiischemici.

C. Rivascolarizzazione chirurgica

La terapia medica e quella chirurgica dell'UA sono state confrontate in due trial randomizzati condotti negli anni in cui si iniziava a utilizzare il CABG. Il National Cooperative Study Group ha randomizzato 288 pazienti in 9 centri tra il 1972 e il 1976 (317). Il Veterans Administration (VA) Cooperative Study ha randomizzato 468 pazienti tra il 1976 e il 1982 in 12 ospedali (269, 319-321). Entrambi i trial hanno incluso pazienti con angina ingravescente o angina a riposo accompagnata da variazioni del tratto ST/onda T. Sono stati esclusi i pazienti >70 anni d'età e quelli con un IM recente; lo studio VA ha incluso solo individui di sesso maschile. Nel National Cooperative Study, la mortalità ospedaliera era del 3% per i pazienti in terapia medica e del 5% dopo CABG (p=NS). Il follow-up a 30 mesi non mostrava differenze nelle percentuali di sopravvivenza tra i due gruppi. Nel VA Cooperative Study, le percentuali di sopravvivenza a 2 anni dopo terapia medica e dopo CABG erano simili, sia globalmente che in sottogruppi di pazienti definiti in base al numero di vasi malati. Tuttavia, un'analisi post-hoc dei pazienti che presentavano una ridotta funzione del LV ha mostrato un vantaggio significativo in termini di sopravvivenza con il CABG, indipendentemente dal numero dei vasi bypassati (321).

Tutti i trial randomizzati di confronto CABG vs terapia medica (inclusi quelli su pazienti con angina stabile) hanno riportato un miglioramento della sintomatologia e della capacità funzionale con il CABG. Tuttavia, il follow-up a lungo termine di questi studi ha suggerito che – entro 10 anni – si ha una significativa attenuazione degli effetti positivi inizialmente ottenuti con il CABG, sia per quanto riguarda i sintomi che circa la sopravvivenza; va comunque ricordato che questi trial randomizzati riflettono un'era ormai remota sia per il trattamento chirurgico che per la terapia medica. I risultati di questi trial non tengono conto dei progressi compiuti nelle procedure anestesiologiche e chirurgiche, compreso il bypass su LAD in arteria mammaria interna e il miglioramento delle tecniche di protezione del miocardico durante l'intervento mediante cardioplegia fredda con potassio. Inoltre, l'uso di routine di eparina e ASA nella terapia medica della fase acuta e la vasta gamma di agenti terapeutici aggiuntivi ora disponibili (per esempio, LMWH, inibitori della GP IIb/IIIa) costituiscono delle differenze significative della pratica medica attuale rispetto all'epoca in cui sono stati condotti questi trial.

È stata eseguita una metanalisi dei risultati di 6 trial condotti tra il 1972 e il 1978, al fine di mettere a confronto la sopravvivenza a lungo termine dei pazienti affetti da CAD sottoposti a terapia medica vs CABG (142). È stato dimostrato un chiaro vantaggio in termini di sopravvivenza del CABG nei pazienti con coronaropatia del tronco comune e di 3 vasi, indipendente dalla funzione del LV. Non è stata provata alcuna differenza di sopravvivenza tra le due strategie nei pazienti con malattia di 1 o 2 vasi.

Pocock et al. (322) hanno eseguito una metanalisi sui risultati di 8 trial randomizzati completati tra il 1986 e il 1993 e hanno confrontato i risultati di CABG e PTCA in 3371 pazienti con CAD multivasale prima che si diffondesse l'uso dello stent. Molti di questi pazienti presentavano una UA. Al follow-up a un anno, non è stata rilevata alcuna differenza tra i due trattamenti per quanto riguarda morte o IM, ma il CABG si associava a una ridotta incidenza di angina e di necessità di nuovo intervento di rivascolarizzazione.

Il trial BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) è lo studio di confronto randomizzato fra CABG e PTCA più ampio al momento attuale e ha arruolato 1829 pazienti con CAD di 2 o 3 vasi (323, 324). Nel 64% dei pazienti la diagnosi di ammissione era UA e il 19% dei pazienti era affetto da diabete in terapia farmacologica. A 7 anni dall'inizio dello studio, è risultato evidente un vantaggio statisticamente significativo per il CABG rispetto agli interventi coronarici percutanei (PCI) in termini di sopravvivenza senza IM (84,4% vs 80,9%, p=0,04) nell'intero gruppo di pazienti arruolati; questo dato non aveva alcuna relazione con la gravità dei sintomi d'esordio (325). Tuttavia, l'analisi per sottogruppi ha dimostrato che il beneficio in termini di sopravvivenza ottenuto con il CABG era limitato ai pazienti diabetici trattati con insulina o ipoglicemizzanti orali (p=0,001). A 7 anni, la sopravvivenza nei pazienti diabetici era del 76,4% con il CABG, rispetto al 55,7% dei pazienti sottoposti a PTCA (p=0,001). Nei pazienti non affetti da diabete, le percentuali di sopravvivenza erano virtualmente identiche (CABG vs PTCA, 86,4% vs 86,8%, p=0,71). Anche un'analisi successiva dei risultati del trial CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation) ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per il CABG rispetto alla PTCA nei pazienti diabetici con CAD multivasale (326). Queste osservazioni sono state confermate da uno studio dell'Emory University, che ha dimostrato che – se si fanno le dovute correzioni in base alle differenze basali dei pazienti – si hanno percentuali di sopravvivenza migliori nei pazienti in terapia insulinica con malattia multivasale rivascolarizzati mediante CABG piuttosto che mediante PTCA (327) *(vedi Sezione VI, C)*.

Altri studi hanno confrontato CABG, PTCA e terapia medica, mediante analisi non randomizzate. In un ampio registro di

9263 pazienti consecutivi con CAD, sono state confrontate le percentuali di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati con terapia medica e di quelli sottoposti a PTCA o a CABG tra il 1984 e il 1990, dopo aver eseguito un aggiustamento statistico in base alle differenze delle loro caratteristiche basali (288). I pazienti con malattia di 3 o 2 vasi con una stenosi prossimale severa della LAD (⩾95%) avevano percentuali di sopravvivenza a 5 anni migliori se venivano sottoposti a CABG, piuttosto che a terapia medica o a PTCA. Nei pazienti con CAD di due vasi meno severa o con CAD di un vaso, entrambe le forme di rivascolarizzazione miglioravano la sopravvivenza rispetto alla terapia medica. Le due procedure di rivascolarizzazione erano equivalenti per i pazienti con malattia di due vasi non grave. La PTCA garantiva percentuali di sopravvivenza migliori rispetto al CABG nei pazienti con malattia di un vaso, tranne che in presenza di una stenosi prossimale grave della LAD; in questo caso, le due strategie di rivascolarizzazione erano equivalenti. Nei pazienti con malattia di un vaso, tuttavia, tutte le terapie erano associate a elevate percentuali di sopravvivenza a 5 anni e le differenze tra i gruppi di trattamento erano molto piccole.

Hannan et al. (289) hanno confrontato le percentuali di sopravvivenza a 3 anni aggiustate in base al rischio basale dei pazienti in coloro che venivano sottoposti a intervento di rivascolarizzazione nello Stato di New York nel 1993. I 29.646 pazienti sottoposti a CABG e i 29.930 sottoposti a PTCA avevano caratteristiche basali e angiografiche diverse, valutate mediante i modelli a diverse variabili di Cox. L'estensione anatomica della malattia era l'unica variabile che interagiva con la procedura specifica di rivascolarizzazione a determinare la sopravvivenza a lungo termine. Sebbene debbano essere riconosciuti i limiti di tali studi osservazionali, è interessante notare che la presenza di UA o diabete non comportava differenze correlate al tipo di procedura nella sopravvivenza a lungo termine. I pazienti con malattia di un vaso che non coinvolgeva la LAD o con stenosi della LAD <70% avevano percentuali di sopravvivenza aggiustate a 3 anni più alte in modo statisticamente significativo con la PTCA (95,3%) piuttosto che con il CABG (92,4%). I pazienti con stenosi prossimale della LAD ⩾70% avevano percentuali di sopravvivenza aggiustate a 3 anni più alte in modo statisticamente significativo con il CABG piuttosto che con la PTCA, indipendentemente dal numero di vasi coronarici malati. I pazienti con malattia di 3 vasi avevano percentuali di sopravvivenza aggiustate a 3 anni più alte in modo statisticamente significativo con il CABG, indipendentemente dalla malattia della LAD prossimale. I pazienti con malattia di 1 o 2 vasi non presentavano differenze nelle percentuali di sopravvivenza connesse al trattamento.

Di conseguenza, gli studi con un'ampia coorte sottoposti ad aggiustamenti statistici, hanno dimostrato che le differenze di sopravvivenza tra CABG e PTCA erano connesse all'estensione anatomica della malattia, al contrario dei trial randomizzati su pazienti con malattia multivasale, che non hanno mostrato differenze. Questo può essere dovuto al minor numero di pazienti dei trial randomizzati e, quindi, alla loro più bassa potenza statistica e al fatto che un'ampia gamma di caratteristiche angiografiche non erano incluse nei trial randomizzati, rispetto agli studi di coorte. Il livello di una stenosi coronarica della LAD, specialmente se essa è grave e prossimale, sembra essere una caratteristica associata a una mortalità più elevata e, quindi, a un esito più favorevole con il CABG. Come già notato, le conclusioni dei trial randomizzati BARI e CABRI, in cui il diabete sembrava identificare un sottogruppo di pazienti che otteneva risultati migliori con il CABG piuttosto che con la PTCA, non sono state confermate nei due studi di coorte (323, 324, 326). Nella definizione del disegno dello studio, né nel trial BARI, né nel CABRI era stata proposta l'analisi del sottogruppo dei diabetici. Inoltre, questo effetto connesso al trattamento non era stato riprodotto nella popolazione del registro del BARI (328). Una spiegazione ragionevole è che – negli studi di coorte – i medici possono essere in grado di riconoscere alcune caratteristiche delle coronarie dei pazienti diabetici che permettano loro di indirizzare i pazienti con più sicurezza all'una o all'altra procedura di rivascolarizzazione. Tuttavia, quando tutti i pazienti diabetici vengono randomizzati a CABG vs PCI senza il discernimento aggiuntivo del giudizio clinico, appare evidente un vantaggio con il CABG. Fino a che ulteriori studi di confronto fra i dispositivi percutanei più recenti (in particolare gli stent) e le tecniche chirurgiche non risponderanno più chiaramente a questo quesito, è ragionevole considerare il CABG come la strategia di rivascolarizzazione d'elezione nella maggior parte dei pazienti con malattia di 3 vasi (specialmente se coinvolge la LAD prossimale) e per i pazienti con malattia multivasale e diabete in terapia farmacologica o disfunzione del LV. In alternativa, sarebbe incauto negare i vantaggi di un intervento coronario percutaneo a un paziente con diabete e coronaropatia meno grave sulla base delle informazioni attuali.

Una considerazione importante nel confronto di diverse strategie di rivascolarizzazione è che nessuno dei grandi trial randomizzati considera la pratica corrente della cardiologia interventistica che include l'uso di routine di stent e l'uso crescente di inibitori dei recettori piastrinici. Lo stenting coronarico aumenta la sicurezza della procedura e riduce l'incidenza di restenosi rispetto alla semplice PTCA. Anche l'uso aggiuntivo di inibitori piastrinici, particolarmente nei pazienti ad alto rischio, si associa a una maggiore percentuale di successo a breve e medio termine. Sebbene sia assolutamente verosimile che l'utilizzo dello stenting coronarico e degli inibitori della GP piastrinica IIb/IIIa migliorino i risultati degli interventi coronarici percutanei, il loro beneficio aggiuntivo rispetto al CABG non può essere valutato sulla base dei trial randomizzati o dei registri riportati in precedenza. Un miglioramento delle tecniche chirurgiche – con bypass in mammaria interna destra, bypass in arteria radiale, retroperfusione e metodologie meno invasive – potrebbe ridurre le percentuali di morbilità dovuta a CABG, ma nessun progresso recente ha comportato un miglioramento della sopravvivenza a lungo termine rispetto alla tecnica chirurgica standard attuale. Di conseguenza, le decisioni riguardanti la strategia di rivascolarizzazione dovranno in futuro essere prese sulla base di informazioni che confrontino l'esito a lungo termine di queste due tecniche e gli effetti della terapia farmacologica aggiuntiva.

D. Conclusioni

In generale, le indicazioni a PCI e CABG nell'UA/NSTEMI sono simili a quelle per l'angina stabile (324, 329-333). Il CABG va preso in considerazione nei pazienti ad alto rischio con disfun-

zione sistolica del LV, nei pazienti con diabete mellito e in quelli con malattia di 2 vasi con coinvolgimento grave della LAD prossimale o malattia grave di 3 vasi o del tronco comune (Fig. 12). Molti altri pazienti avranno una CAD meno grave e non avranno un alto rischio di morte cardiaca. Tuttavia, anche una malattia meno grave può avere un impatto sostanziale negativo sulla qualità della vita. Rispetto ai pazienti ad alto rischio, quelli a basso rischio avranno un aumento non rilevabile o molto modesto della sopravvivenza a lungo termine con il CABG. Di conseguenza, nei pazienti a basso rischio – quando si sceglie la strategia di trattamento – si dà più peso alla qualità della vita e alle preferenze del paziente rispetto agli esiti clinici statistici. L'intervento di rivascolarizzazione va preso in considerazione nei pazienti a basso rischio i cui sintomi non rispondono bene alla terapia medica massimale e in cui la qualità della vita e lo stato funzionale sono danneggiati in maniera significativa dallo stato di malattia. I pazienti di questo gruppo che sono restii ad accettare i rischi procedurali a breve termine per avere benefici a lungo termine, o che sono soddisfatti della loro capacità funzionale, dovrebbero essere trattati inizialmente con la terapia medica e seguiti attentamente in ambulatorio. Un'altra tipologia di pazienti, disposta ad accettare i rischi della rivascolarizzazione e desiderosa di migliorare la propria capacità funzionale e di eliminare la sintomatologia, può essere considerata candidata alla rivascolarizzazione precoce.

V. DIMISSIONE DALL'OSPEDALE E TRATTAMENTO SUCCESSIVO

La fase acuta dell'UA/NSTEMI termina in genere entro 2 mesi. Il rischio di progressione verso un IM, verso una recidiva di IM o verso la morte è massimo in questo arco di tempo. Da 1 a 3 mesi dopo la fase acuta, la maggior parte dei pazienti riprende un decorso clinico simile a quello dei pazienti con cardiopatia ischemica cronica stabile (Fig. 3).

L'obiettivo generale della fase di dimissione dall'ospedale, come viene descritto in questa sezione, è duplice: 1) preparare il paziente alle normali attività della vita quotidiana, per quanto possibile e 2) usare l'evento acuto come opportunità per rivalutare la terapia a lungo termine, in particolare lo stile di vita e la modificazione dei fattori di rischio. Una modificazione aggressiva dei fattori di rischio è il cardine della gestione a lungo termine della CAD stabile. I pazienti che sono stati sottoposti con successo a PCI con un decorso privo di complicanze vengono dimessi di solito il giorno successivo alla procedura; quelli che vengono sottoposti a CABG, in assenza di complicanze, sono generalmente dimessi da 4 a 7 giorni dopo l'intervento. La gestione medica dei pazienti a basso rischio dopo l'esecuzione di un test provocativo non invasivo e dell'arteriografia coronarica comporta la dimissione il giorno stesso dell'esame o il giorno successivo. La gestione medica di un gruppo di pazienti ad alto rischio, inadatti o non disposti a sottoporsi a una procedura di rivascolarizzazione, può richiedere un periodo prolungato di ricovero per controllare i sintomi in maniera adeguata e minimizzazione il rischio di eventi cardiaci successivi.

A. Regime terapeutico

Nella maggior parte dei casi, il regime farmacologico antiischemico utilizzato durante la fase non intensiva del ricovero (a parte NTG endovena) dovrebbe proseguire dopo la dimissione, e i farmaci antipiastrinici/anticoagulanti dovrebbero essere prescritti secondo un regime ambulatoriale. Gli obiettivi della terapia medica dopo la dimissione sono connessi ai potenziali benefici prognostici (dimostrati soprattutto per ASA, β-bloccanti, ipocolesterolemizzanti e ACE-inibitori, specialmente per EF <0,40), al controllo dei sintomi ischemici (nitrati, β-bloccanti e calcioantagonisti) e al trattamento dei fattori di rischio maggiori, come ipertensione, fumo, iperlipidemia e diabete mellito (vedi più avanti). Di conseguenza, la scelta del regime terapeutico va individualizzata per soddisfare i bisogni specifici di ciascun paziente, sulla base dei rilievi diagnostici e degli eventi che si sono avuti durante il ricovero, dei fattori di rischio per CAD, della tolleranza ai farmaci e del tipo di procedura eventualmente eseguita di recente. La regola mnemonica ABCDE (Aspirina e farmaci Antianginosi; β-bloccanti e "blood pressure", pressione arteriosa; Colesterolo e "Cigarettes", sigarette; Dieta e Diabete; Educazione [nel senso di regole di vita, *NdT*] ed Esercizio) si è rivelata utile nel guidare la terapia (26).

Per preparare adeguatamente il paziente alla dimissione è spesso necessario lo sforzo di tutto il personale (medici, infermieri, dietisti, farmacisti, specialisti della riabilitazione, fisioterapisti e terapisti dell'occupazione). Sia il paziente che la sua famiglia devono ricevere istruzioni su cosa fare se in futuro si dovessero ripresentare i sintomi (333a). L'istruzione diretta del paziente è importante e dovrebbe essere rafforzata e documentata con istruzioni scritte. L'arruolamento in un programma di riabilitazione cardiaca dopo la dimissione può aumentare la motivazione del paziente alla correzione del proprio stile di vita e favorire la sua adesione al regime terapeutico.

Raccomandazioni

Classe I

1. **I farmaci necessari in ospedale per controllare l'ischemia devono essere continuati dopo la dimissione nei pazienti che non vengono sottoposti a una procedura di rivascolarizzazione coronarica, in quelli in cui la procedura di rivascolarizzazione non è riuscita e in quelli con sintomi recidivanti dopo la rivascolarizzazione. Può essere necessario aumentare o ridurre gradualmente il dosaggio dei farmaci. *(Livello di evidenza: C)***
2. **A tutti i pazienti deve essere prescritta la NTG per via sublinguale o spray e devono essere fornite istruzioni sul suo uso. *(Livello di evidenza: C)***
3. **Prima della dimissione, i pazienti devono essere informati sui sintomi dell'IMA e devono essere istruiti su come cercare aiuto nel caso in cui dovessero avvertire tali sintomi. *(Livello di evidenza: C)***

1. Terapia medica a lungo termine. Molti pazienti con UA/NSTEMI hanno angina cronica stabile alla dimissione dall'ospedale. La gestione di un paziente con CAD stabile è esposta in maniera dettagliata nelle linee guida di ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile. Seguono le raccomandazioni per la terapia farmacologica al fine di prevenire morte e IM.

Tabella 21. Farmaci usati per UA/NSTEMI stabilizzati

Antiischemici e antitrombotici/ Agenti antiaggreganti	Azione del farmaco	Classe/Livello di evidenza
Aspirina	Antiaggregante	I/A
Clopidogrel* o ticlopidina	Antiaggregante quando è controindicata l'aspirina	I/B
β-bloccanti	Antiischemico	I/A
ACE-inibitori	EF <0,40 o CHF	I/A
	EF >0,40	IIa/B
Nitrati	Antianginosa	I/C Per i sintomi ischemici
Calcioantagonisti (le diidropiridine ad azione breve devono essere evitate)	Antianginosa	I per i sintomi ischemici Quando i β-bloccanti non hanno successo (livello di evidenza: B) O sono controindicati o causano effetti collaterali non accettabili (livello di evidenza: C)
Warfarin a bassa intensità con o senza aspirina	Antitrombotica	IIb/B
Dipiridamolo	Antiaggregante	III/A
Agente	**Fattore di rischio**	**Classe/Livello di evidenza**
Inibitori della HMG-CoA reduttasi	Colesterolo LDL >130 mg/dl	I/A
Inibitori della HMG-CoA reduttasi	Colesterolo LDL 100-130 mg/dl	IIa/C
Gemfibrozil	Colesterolo HDL <40 mg/d	IIa/B
Niacina	Colesterolo HDL <40 mg/dl	IIa/B
Niacina o gemfibrozil	Trigliceridi >200 mg/dl	IIa/B
Folati	Omocisteina elevata	IIb/C
Antidepressivi	Trattamento della depressione	IIb/C
Trattamento dell'ipertensione	Pressione arteriosa >135/85 mmHg	I/A
HRT (inizio)†	Postmenopausa	III/B
HRT (continuazione)†	Postmenopausa	IIa/C

* Preferito a ticlopidina.
† Per ridurre il rischio di CAD.

Raccomandazioni

Classe I

1. **Aspirina (da 75 a 325 mg/die) in assenza di controindicazioni. *(Livello di evidenza: A)***
2. **Clopidogrel 75 mg al giorno per i pazienti che presentano controindicazioni all'ASA. *(Livello di evidenza: B)***
3. **β-bloccanti in assenza di controindicazioni. (*Livello di evidenza: B)***
4. **Ipolipemizzanti e dieta nei pazienti post-ACS, inclusi i pazienti che sono stati sottoposti a una procedura di rivascolarizzazione, in presenza di valori di colesterolo LDL (low-density lipoprotein) >130 mg/dl. *(Livello di evidenza: A)***
5. **Ipolipemizzanti in presenza di valori di colesterolo LDL dopo la dieta >100 mg/dl. *(Livello di evidenza: C)***
6. **ACE-inibitori per pazienti con CHF, disfunzione del LV (EF <0,40), ipertensione o diabete. *(Livello di evidenza: A)***

Nello studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) (163), l'uso a lungo termine di un ACE-inibitore ha comportato una riduzione della mortalità e degli eventi vascolari nei pazienti con CAD a rischio moderato, molti dei quali presentavano una funzione LV conservata, come pure nei pazienti ad alto rischio di sviluppare CAD. Altri farmaci che possono essere usati nei pazienti con CAD cronica sono elencati nella Tab. 21 e sono discussi in dettaglio nelle linee guida di ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile (26).

Sebbene i dati di studi osservazionali suggeriscano un effetto protettivo della terapia ormonale sostitutiva (HRT) nei confronti degli eventi coronarici, l'unico trial randomizzato riguardante la HRT nella prevenzione secondaria di morte e IM che è stato completato (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study [HERS]) non è riuscito a dimostrare un effetto positivo della HRT (334). Si è avuto un aumento del rischio di morte e IM subito dopo l'inizio della HRT. È consigliabile che le donne in postmenopausa che sono già in terapia sostitutiva la proseguano; si raccomanda altresì che la HRT *non* venga iniziata per la prevenzione secondaria degli eventi coronarici. Tuttavia, le donne in postmenopausa possono presentare altre indicazioni alla HRT (per esempio, prevenzione di vampate, osteoporosi).

B. Follow-up dopo la dimissione

Raccomandazioni

Classe I

1. **Le istruzioni alla dimissione devono includere un appuntamento per il follow-up. I pazienti a basso rischio in terapia medica e i pazienti sottoposti a una procedura di rivascolarizzazione devono ritornare da 2 a 6 settimane dopo la dimissione e i pazienti a più alto rischio devono ritornare da 1 a 2 settimane dopo. *(Livello di evidenza: C)***
2. **I pazienti trattati inizialmente con una strategia conservativa che vanno incontro ad angina instabile recidivante o ad angina cronica stabile grave (CCS Classe III) nonostante la terapia medica e che sono idonei a una procedura di rivascolarizzazione devono sottoporsi ad arteriografia coronarica. *(Livello di evidenza: B)***
3. **I pazienti che presentano un'angina stabile poco sintomatica o nessun sintomo anginoso alle visite di fol-**

low-up devono essere gestiti in terapia medica a lungo termine per CAD stabile. ***(Livello di evidenza: B)***

Il rischio di morte nel primo anno può essere predetto sulla base delle informazioni cliniche e del quadro ECG. In 515 pazienti sopravvissuti al ricovero per NSTEMI, si è visto che i fattori di rischio includono sottoslivellamento persistente del tratto ST, CHF, età avanzata e sopraslivellamento del tratto ST alla dimissione (335). I pazienti che presentavano tutti i marcatori di alto rischio avevano una mortalità 14 volte più elevata dei pazienti con tutti i marcatori assenti. È stato dimostrato che anche livelli elevati di TnT cardiaca forniscono un'informazione prognostica indipendente per eventi cardiaci a 1-2 anni. In un sottostudio del GUSTO-IIa, per i pazienti con ACS, età, sopraslivellamento del tratto ST all'ingresso, pregresso CABG, TnT, insufficienza renale e COPD grave erano associati in maniera indipendente al rischio di morte a un anno (100, 336). Per i pazienti con UA/NSTEMI, la presenza di pregresso IM, TnT positiva, angina ingravescente prima del ricovero e dolore recidivante o modificazioni elettrocardiografiche era associata in maniera indipendente al rischio di morte a 2 anni. Nei pazienti trattati inizialmente con una strategia conservativa (vedi Sezione III), durante le visite di controllo va rivalutata l'indicazione al cateterismo cardiaco e a un'eventuale procedura di rivascolarizzazione. In particolare, vanno accertate presenza e gravità dell'angina. È stato riportato che le percentuali di rivascolarizzazione durante il primo anno sono elevate (337). Il follow-up a lungo termine (7 anni) di 282 pazienti con UA ha dimostrato percentuali elevate di eventi durante il primo anno (IM 11%, morte 6%, PTCA 30%, CABG 27%). Tuttavia, dopo il primo anno le percentuali di eventi sono basse. Fattori di rischio indipendenti per morte/IM erano età >70, diabete e sesso maschile. È stato riportato che anche la depressione mentale è un fattore di rischio indipendente per eventi cardiaci dopo un IM, e coinvolge fino al 25% di tali pazienti (338). I pazienti riconosciuti ad alto rischio di eventi cardiaci dopo la dimissione meritano un follow-up precoce e più frequente dei pazienti a basso rischio.

Il rischio complessivo a lungo termine di morte o IM 2 mesi dopo un episodio di UA/NSTEMI è simile a quello degli altri pazienti con CAD con caratteristiche simili. Van Domburg et al. (337) hanno riportato percentuali basse di ricovero per recidiva di dolore toracico (5%, 4%, 3%, e 2% a 1, 3, 5, e 7 anni, rispettivamente). Quando il paziente è tornato nelle sue condizioni basali, di solito 6 o 8 settimane dopo il ricovero, devono essere presi accordi per visite di follow-up regolari a lungo termine, come per la CAD stabile. Il cateterismo cardiaco con angiografia coronarica è raccomandato nelle seguenti situazioni: 1) aumento significativo dei sintomi anginosi, inclusa recidiva di UA; 2) caratteristiche di alto rischio (per esempio, sottoslivellamento del tratto ST ⩾2 mm, riduzione della pressione sistolica di ⩾10 mmHg) al test da sforzo; 3) CHF; 4) angina per sforzi lievi (impossibilità di completare il II stadio del protocollo di Bruce per angina) e 5) pazienti rianimati dopo un episodio di morte cardiaca improvvisa. La rivascolarizzazione viene raccomandata sulla base dell'anatomia coronarica e della funzione ventricolare (vedi *Sezione IV* e linee guida ACC/AHA/ACP-ASIM per il trattamento dei pazienti con angina cronica stabile [26]).

C. Uso dei farmaci

Raccomandazioni

Classe I

1. **Prima della dimissione dall'ospedale, il paziente e/o chi si prende cura di lui deve ricevere istruzioni comprensibili riguardo al tipo di farmaco, allo scopo della terapia, alle dosi, alla frequenza delle somministrazioni e agli effetti collaterali.** ***(Livello di evidenza: C)***
2. **Una durata del dolore anginoso >2 o 3 minuti deve indurre il paziente a interrompere l'attività fisica o rimuovere la circostanza stressante correlata all'insorgenza dei sintomi. Se il dolore non si riduce immediatamente, il paziente va istruito ad assumere NTG. Se la prima compressa o il primo spray non danno sollievo entro 5 minuti, il paziente deve assumere una seconda e una terza dose a intervalli di 5 minuti l'una dall'altra. Un dolore che duri da 15 a 20 minuti o un dolore persistente nonostante 3 dosi di NTG deve indurre il paziente a cercare assistenza medica immediata chiamando il 9-1-1 (in Italia, il 118, *NdT)* e recandosi al più vicino Pronto Soccorso/DEA, preferibilmente in ambulanza o con l'alternativa disponibile più velocemente.** ***(Livello di evidenza: C)***
3. **Se l'andamento dei sintomi anginosi cambia (per esempio, il dolore è più frequente o intenso o si presenta per sforzi minori o a riposo), il paziente deve contattare il medico per stabilire la necessità di un potenziamento della terapia o di un ulteriore test diagnostico.** ***(Livello di evidenza: C)***

Un follow-up telefonico formale o informale può essere utile a rinforzare le istruzioni ricevute in ospedale, fornire rassicurazioni e rispondere alle domande del paziente (339). Se sono disponibili personale e risorse economiche, il gruppo di sanitari può prendere in considerazione la messa a punto di un sistema di follow-up in cui gli infermieri chiamano i pazienti al telefono circa una volta alla settimana per le prime 4 settimane dopo la dimissione. Questo programma strutturato può stimare i progressi nel processo di recupero del paziente, rinforzare le raccomandazioni sulla CAD fornite al paziente in ospedale, rispondere a domande e preoccupazioni del paziente e monitorizzare i progressi compiuti nella modificazione dei fattori di rischio.

D. Modificazione dei fattori di rischio

Raccomandazioni

Classe I

1. **Devono essere date istruzioni specifiche su:**
   a) **Sospensione dell'abitudine del fumo e raggiungimento o mantenimento del peso ottimale, esercizio fisico quotidiano e dieta.** ***(Livello di evidenza: B)***
   b) **Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi per valori di colesterolo LDL >130 mg/dl.** ***(Livello di evidenza: A)***
   c) **Ipolipemizzanti se il colesterolo LDL dopo la dieta è >100 mg/dl.** ***(Livello di evidenza: B)***
   d) **Controllo dell'ipertensione fino a una pressione arteriosa <130/85 mmHg.** ***(Livello di evidenza: A)***

e) **Stretto controllo dell'iperglicemia nel diabete.** ***(Livello di evidenza: B)***

2. **Considerare l'inserimento dei pazienti fumatori in un programma o in una clinica per la cessazione del fumo e/o in un programma ambulatoriale di riabilitazione cardiaca.** ***(Livello di evidenza: B)***

Classe IIa

1. **Gemfibrozil o niacina nei pazienti con colesterolo HDL <40 mg/dl e trigliceridi >200 mg/dl.** ***(Livello di evidenza: B)***

Il team di sanitari deve lavorare con i pazienti e con le loro famiglie per educarli a proposito di obiettivi specifici, come colesterolo LDL, pressione arteriosa, peso ed esercizio fisico. La famiglia può essere in grado di sostenere ulteriormente il paziente, apportando modifiche ai comportamenti a rischio (per esempio, cucinare pasti a basso contenuto di grassi per l'intera famiglia, fare esercizio fisico insieme). Questo è particolarmente importante quando lo screening dei membri familiari rivela fattori di rischio comuni, come iperlipidemia, ipertensione e obesità.

Esistono molteplici prove che la terapia ipocolesterolemizzante nei pazienti con CAD e ipercolesterolemia (340) e nei pazienti con lieve aumento del colesterolo (media 209-218 mg/dl) dopo IM e UA riduce l'incidenza di eventi vascolari e la mortalità (341, 342). I pazienti devono essere educati alla riduzione del colesterolo e vanno loro riferiti i livelli che presentano e i livelli target di colesterolo. I pazienti che sono stati sottoposti a PTCA o a CABG traggono un beneficio dalla riduzione dei livelli di colesterolo (343) e meritano raccomandazioni speciali affinché non pensino erroneamente che la rivascolarizzazione eviti la necessità di un cambiamento dello stile di vita. NCEP 2 (National Cholesterol Education Program) raccomanda un livello target di colesterolo LDL <100 mg/dl, una dieta con ridotti livelli di grassi saturi per le persone con colesterolo LDL >100 mg/dl e l'aggiunta di farmaci per i soggetti con colesterolo LDL >130 mg/dl (343a, 343b). Il trattamento dell'ipertrigliceridemia e di ridotti livelli di colesterolo HDL (<35 mg/dl) con gemfibrozil ha comportato la riduzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti di sesso maschile con coronaropatia (217). Niacina o gemfibrozil possono essere aggiunti alla dieta quando la trigliceridemia a digiuno supera i 200 mg/dl (5).

Nonostante l'evidenza schiacciante dei benefici della terapia con statine nei pazienti con elevati livelli di colesterolo LDL, quasi non esistono dati circa il momento migliore per l'inizio di tale terapia nell'ACS. Meno di 300 pazienti entro 4 mesi dall'ACS sono stati registrati nei trial attualmente completati. Questi trial hanno escluso i pazienti con ACS in fase acuta a causa di diverse preoccupazioni. Nella fase acuta, il livello di colesterolo LDL si riduce e non sono quindi chiare le implicazioni di una ulteriore riduzione acuta. Si potrebbe ipotizzare che l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce vascolari da parte delle statine potrebbe impedire la stabilizzazione della placca e che gli effetti benefici della terapia con statine non sono stati osservati nei primi mesi di terapia nei trial a lungo termine. Queste preoccupazioni teoriche vanno di certo prese in considerazione, ma vanno anche soppesate con l'evidenza sostanziale che la terapia ipolipemizzante – quando non viene iniziata nella fase acuta – viene dimenticata. Un altro beneficio potenziale del trattamento precoce con le statine è il rapido miglioramento della funzione endoteliale da esso indotto. Prima di iniziare una terapia farmacologica per ridurre i livelli di LDL, si devono fare delle misurazioni basali di 2 o 3 lipoproteine a digiuno; prima di iniziare tale terapia, si deve raggiungere la stabilità metabolica (343c).

Il controllo della pressione arteriosa è un obiettivo importante e i pazienti ipertesi devono essere educati a ciò (344). I valori di pressione arteriosa sistolica e diastolica dovrebbero essere nel range normale (sistolica <135 mmHg, diastolica <85 mmHg). Deve essere dedicata particolare attenzione alla cessazione del fumo. Daly et al. (345) hanno quantificato gli effetti a lungo termine del fumo sui pazienti con ACS. Gli uomini con età <60 anni che hanno continuato a fumare hanno presentato una mortalità totale di 5,4 volte superiore rispetto a quella degli uomini che hanno smesso di fumare ($p<0,05$). Si raccomandano l'assegnazione a un programma di cessazione del fumo e l'uso di cerotti o gomme a base di nicotina (346). Il bupropione, farmaco ansiolitico e debole inibitore dell'uptake neuronale di neurotrasmettitori, è risultato efficace in aggiunta a brevi incontri esplicativi per aiutare i pazienti a smettere di fumare. Il trattamento di 615 soggetti per 7 settimane ha portato a percentuali di cessazione del fumo del 28,8% con dosi di 100 mg/die e del 44,2% con dosi di 300 mg/die rispetto al 19,6% nei pazienti assegnati al placebo ($p<0,001$). La percentuale di astinenza dal fumo a un anno era del 23% per i soggetti trattati con 300 mg/die di bupropione vs 12,4% per i pazienti che ricevevano placebo (346). I membri familiari che vivono nella stessa casa devono essere incoraggiati a smettere di fumare, per rafforzare la motivazione dei pazienti e per ridurre il rischio del fumo secondario per tutti.

È stato dimostrato che uno stretto controllo dei valori glicemici nei pazienti diabetici durante e dopo un IM (studio DIGAMI) riduce la mortalità in acuto e a un anno nelle ACS (347). Un controllo stretto della glicemia (HbA1c <7,0%) riduce la malattia microvascolare (348, 349) ed è fortemente raccomandato. Il recente studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) (349-351) ha dimostrato che il controllo della glicemia riduce l'incidenza degli eventi connessi al diabete, incluso l'IM (riduzione del 16%, $p=0,052$), nei pazienti in cui viene diagnosticato per la prima volta un diabete di tipo 2, di età compresa tra i 25 e i 65 anni e che non presentano una malattia macrovascolare sintomatica.

I pazienti sovrappeso devono essere istruiti a ridurre il proprio peso corporeo, sottolineando l'importanza dell'esercizio fisico regolare e di un regime dietetico equilibrato, da portare avanti per tutta la vita.

Sebbene sia stata rilevata un'associazione tra elevati livelli ematici di omocisteina e CAD, non è stato ancora dimostrato che una riduzione dei livelli di omocisteina mediante la somministrazione di folati riduca il rischio degli eventi legati alla CAD (352, 353).

Molto spesso i pazienti non chiedono al proprio medico o ad altri sanitari informazioni sulla ripresa dell'attività sessuale dopo la dimissione. Quando appropriato, i pazienti hanno bisogno di essere rassicurati sul fatto che l'attività sessuale è ancora possibile. La ripresa dell'attività sessuale può avvenire tipicamente entro 7-10 giorni nei pazienti stabili. Nitrati e sildenafil non devono essere assunti insieme nell'arco di 24 ore. I pazienti devono evi-

tare di assumere il sildenafil quando i sintomi di angina o di CHF sono aumentati nei giorni precedenti (134).

Raccomandazione

Classe I

1. **Oltre alle istruzioni per l'esercizio fisico quotidiano, i pazienti hanno bisogno di istruzioni specifiche sulle attività (per esempio, sollevamento di oggetti pesanti, fare le scale, giardinaggio, attività domestiche) che sono permesse e su quelle che vanno invece evitate. Una menzione specifica deve essere fatta riguardo alla ripresa della guida e al ritorno a lavoro. *(Livello di evidenza: C)***

Il paziente può essere incoraggiato a compiere passeggiate quotidiane subito dopo la dimissione. Le regole riguardo alla guida variano a seconda degli stati. Di solito i pazienti possono incominciare a guidare una settimana dopo la dimissione, ma devono attenersi a tutte le restrizioni stabilite dalla legge, che possono comprendere la necessità di essere accompagnati e di evitare circostanze stressanti come le ore di punta, condizioni atmosferiche inclementi, guida notturna, guida di mezzi pesanti e alta velocità. I pazienti *stabili* (che non abbiano paura di volare) possono intraprendere un viaggio in aereo entro le prime 2 settimane dalla dimissione, purché viaggino in compagnia, portino con sé NTG sublinguale e chiedano l'assistenza adeguata per il trasporto in aeroporto per evitare di affrettarsi.

E. Cartella ambulatoriale del paziente

La cartella del paziente dal momento della dimissione dall'ospedale deve indicare il regime terapeutico di dimissione, le istruzioni più importanti su attività fisica e riabilitazione post-dimissione e deve altresì riportare il grado di comprensione da parte del paziente circa la sua condizione e il programma specifico formulato per seguire le raccomandazioni ricevute dai medici. Dopo la risoluzione della fase acuta di UA/NSTEMI, la cartella deve riassumere gli eventi cardiaci, i sintomi attuali e le modifiche della terapia dalla dimissione o dall'ultima visita ambulatoriale; sulla cartella, deve anche essere riportato il piano per il trattamento futuro del paziente.

(Questo paragrafo si riferisce a una cartella ambulatoriale, che deve essere aperta al momento della dimissione dall'ospedale e deve essere poi sempre aggiornata a ogni visita di follow-up del paziente; implica che il paziente continui a essere seguito molto da vicino sempre nella medesima struttura, *NdT*).

VI. GRUPPI SPECIALI

A. Donne

Raccomandazione

Classe I

1. **Le donne con UA/NSTEMI devono essere trattate in modo simile agli uomini. In particolare, le donne, come gli uomini con UA/NSTEMI, devono essere trattate con ASA. Le indicazioni all'esecuzione di test non invasivi e invasivi sono simili nelle donne e negli uomini. *(Livello di evidenza: B)***

Sebbene a ogni età le donne presentino un'incidenza minore di CAD rispetto agli uomini, esse costituiscono una proporzione considerevole dei pazienti con UA/NSTEMI; UA/NSTEMI è una condizione seria e comune tra le donne. È importante superare l'opinione da lungo tempo consolidata che le manifestazioni coronariche gravi sono infrequenti in questa popolazione. Le donne, tuttavia, possono manifestare la CAD in maniera in qualche modo diversa rispetto agli uomini. Nelle donne che presentano dolore toracico, è più probabile – rispetto agli uomini – che non vengano riscontrate cause cardiache, così come che vengano riscontrate cause cardiache non aterosclerotiche, come per esempio il vasospasmo coronarico (354-356). Le donne con CAD sono in media più anziane degli uomini e hanno una maggiore probabilità di presentare comorbilità quali ipertensione, diabete e CHF (32, 357-359), di presentare angina piuttosto che IMA e – tra i pazienti con angina e IMA – di riferire sintomi atipici.

1. Test provocativi. In generale, il test da sforzo è meno predittivo nelle donne che negli uomini (261, 360-362), principalmente a causa della più bassa probabilità pre-test di CAD. L'attenuazione dovuta alla mammella può costituire un problema per la scintigrafia miocardica al tallio-201, ma non per l'ecocardiografia con dobutamina. L'ecocardiografia da stress (dobutamina o esercizio) è quindi una tecnica accurata, ed è dotata di un buon rapporto costo-beneficio per la diagnosi di CAD nelle donne (261). Le raccomandazioni circa l'utilizzo degli esami diagnostici non invasivi nelle donne sono le stesse che negli uomini (vedi Sezione III) (26, 363). Uno studio eseguito su 976 donne sottoposte a test ergometrico al treadmill ha suggerito che il Duke Treadmill Score (DTS) fornisce informazioni diagnostiche e prognostiche accurate sia nelle donne che negli uomini (364). Il DTS in effetti funziona meglio per le donne che per gli uomini nell'esclusione della CAD. In questo studio, un minor numero di donne a basso rischio rispetto agli uomini presentava una CAD significativa (⩾1 vaso con stenosi ⩾75%: 20% nelle donne vs 47% negli uomini, $p<0,001$).

Per quanto riguarda l'ecocardiografia da stress con dobutamina, i dati della fase pilota dello studio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) (365) hanno mostrato che nelle donne il test permette di rilevare con attendibilità la presenza di una malattia multivasale (sensibilità 81,8%, simile agli uomini), ma non di una malattia monovasale. Diversi studi hanno mostrato che la presenza di un test provocativo positivo nelle donne non comporta il ricorso a una strategia così aggressiva come quella utilizzata negli uomini (366).

2. Trattamento. I vari studi condotti sull'ampio spettro delle manifestazioni cliniche della CAD hanno evidenziato che le donne ricevono una terapia farmacologica tendenzialmente meno intensiva rispetto agli uomini (357); ciò è forse legato in parte all'idea che la CAD ha un impatto meno grave nelle donne. Sebbene i particolari riguardo alla somministrazione di β-bloccanti e di altri farmaci varino in letteratura (32, 357, 366), un dato costante (e piuttosto preoccupante) è la minore frequenza con cui vengono prescritti ASA e altri agenti antitrombotici alle donne rispetto agli uomini (32).

Sebbene in passato si sia diffusamente ritenuto che PCI e CABG abbiano un successo inferiore nelle donne a causa di fattori tecnici (per esempio, minori dimensioni delle arterie, età più

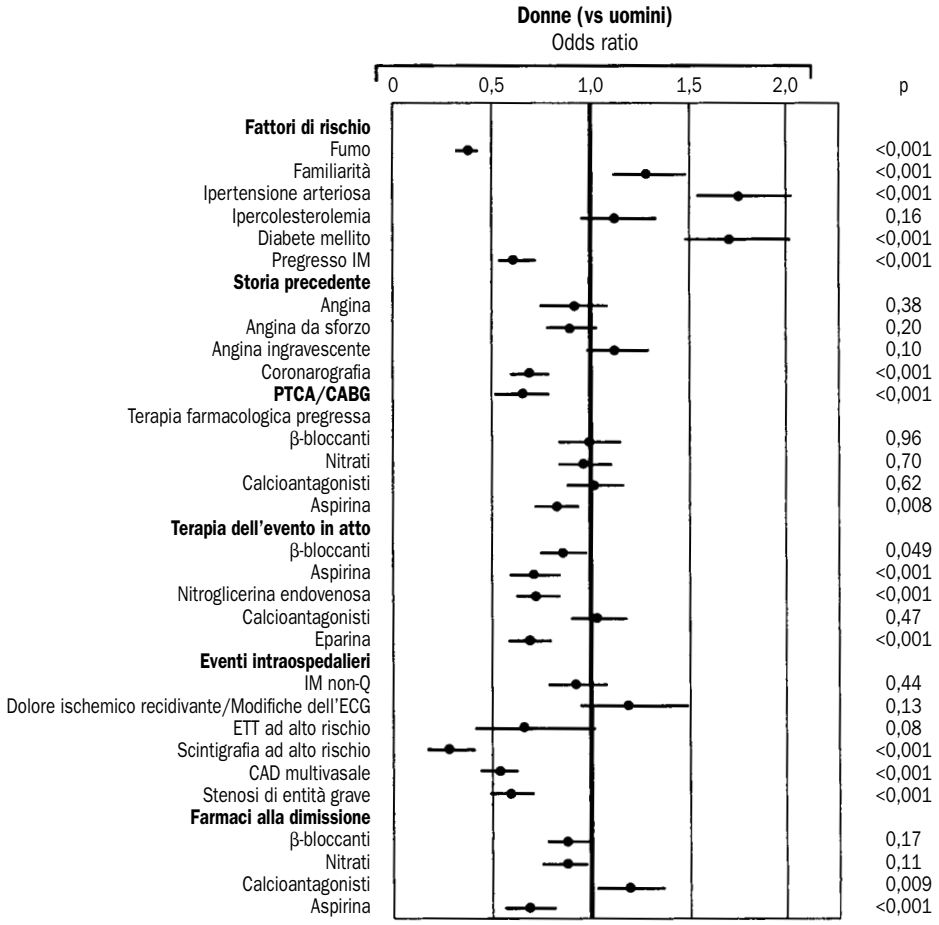


Figura 15. OR di caratteristiche selezionate, trattamenti, eventi e terapia alla dimissione in donne con angina instabile o IM non associato sopraslivellamento del tratto ST versus uomini nel registro TIMI III. Le barre orizzontali rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%. PA indica la PTCA ed ETT indica il test da sforzo al treadmill. Per gentile concessione, da JAMA 1996;275:1104-12.

avanzata e maggiore comorbilità) (367-371), sulla base dei risultati di studi recenti sono stati avanzati seri dubbi su queste affermazioni (32, 358). Nel caso degli interventi coronarici percutanei, questi studi hanno suggerito che il successo angiografico e la prognosi a distanza sono simili nelle donne e negli uomini, sebbene – in alcune serie – le complicanze precoci siano più frequenti nelle donne (367, 368, 372-375). Tuttavia, sembra che l'esito finale per le donne che vengono sottoposte a PTCA sia oggi migliorato, come evidenziato dal registro del NHLBI (376). Studi precedenti su donne sottoposte a CABG hanno dimostrato una minore probabilità di utilizzo delle arterie mammarie interne e di rivascolarizzazione completa e una mortalità più elevata (RRs 1,4-4,4) rispetto agli uomini (367, 368, 372-380). Tuttavia, studi più recenti in pazienti con ACS sottoposti a CABG hanno mostrato un esito finale più favorevole per le donne (vedi più avanti) (32, 358) di quanto non si pensasse in precedenza.

3. Dati su UA/NSTEMI. Informazioni cliniche importanti su UA/NSTEMI nelle donne sono emerse dal trial TIMI III (32) (che ha studiato l'uso di un attivatore tissutale del plasminogeno e il ricorso a strategie invasive nelle ACS) e dal registro TIMI III (357). La popolazione del trial TIMI III comprendeva 497 donne e quella del registro TIMI III ne comprendeva 1640. Come per altre forme di CAD, le donne erano più anziane e presentavano una maggiore comorbilità (diabete e ipertensione), come pure una familiarità più forte (32, 357-359). Nelle donne è stata rilevata una minore incidenza di pregresso IM e di pregresse procedure cardiache (Fig. 15) (357) e anche una minore incidenza di disfunzione del LV. Tuttavia, i sintomi riferiti dalle donne erano simili a quelli degli uomini per frequenza, durata, andamento e modificazioni del tratto ST. Come in altri studi, l'uso di farmaci, in particolare di ASA, si è rivelato inferiore nelle donne rispetto agli uomini nella settimana precedente l'evento, durante il ricovero e alla dimissione. Tuttavia, non erano evidenti differenze tra uomini e donne nei risultati della terapia medica. Nel registro, la proporzione di donne che veniva sottoposta al test da sforzo era simile a quella degli uomini. Anche la frequenza di risultati positivi al test da sforzo era simile, sebbene le donne avessero una minore probabilità di presentare un risultato del test da sforzo ad alto rischio. Tuttavia, le donne venivano sottoposte all'angiografia con minore frequenza (RR 0,71, p<0,001), forse in relazione alla minore percentuale di risultati ad alto rischio dei test non invasivi (357).

La coronarografia – sia nel trial che nel registro TIMI III, come pure in altri studi (285, 381) – ha rivelato la presenza di una CAD meno estesa nelle donne; inoltre, una maggiore percentuale di donne rispetto agli uomini non presentava una CAD. Nel registro, le donne venivano sottoposte a procedure di rivascolarizzazione con minore frequenza rispetto agli uomini (RR 0,66, p<0,001) (357); nel trial TIMI III (in cui l'angiografia era obbligatoria), non c'era differenza di sesso nella percentuale di pazienti sottoposti a PTCA, ma sono stati eseguiti meno CABG nelle donne, presumibilmente a causa di una minore incidenza

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

di malattia multivasale. È importante sottolineare che il sesso *non* costituiva un predittore indipendente dell'esito della procedura di rivascolarizzazione. Di conseguenza, l'osservazione chiave che emerge dal trial e dal registro TIMI III (32, 357) è che il sesso *non* costituisce un fattore prognostico indipendente, in quanto eventi quali morte, IM e recidiva di ischemia hanno un'incidenza simile nelle donne e negli uomini.

Due studi ulteriori sul successo delle procedure invasive nelle ACS hanno tratto conclusioni concordanti con i dati del TIMI. Una revisione di 3014 pazienti della Mayo Clinic (941 donne) con UA sottoposti a PCI ha riportato che nelle donne si ottenevano risultati precoci e tardivi simili a quelli degli uomini (358). Il trial BARI (1829 pazienti) ha confrontato PTCA e CABG principalmente in pazienti con UA e ha mostrato che i risultati delle procedure di rivascolarizzazione erano se mai migliori nelle donne che negli uomini, se corretti per altri fattori. A un follow-up medio di 5,4 anni, la mortalità per gli uomini e le donne era del 12% e del 13% rispettivamente, ma – se veniva aggiustata per le differenze basali (per esempio, età, diabete e altre comorbilità) – era inferiore nelle donne (RR 0,60, p=0,003); il rischio globale di morte e IM, tuttavia, era simile nei due sessi (RR 0,84, p=NS).

In una più recente revisione dei pazienti con ACS del GUSTO-IIb – studio prospettico sulla terapia anticoagulante in 12.142 pazienti (3662 donne e 8480 uomini) con ACS – le differenze tra uomini e donne erano simili a quelle riportate in precedenza (31). Come in altri studi, le donne presentavano con maggiore probabilità una UA piuttosto che un IM (OR corretto 1,51, IC al 95% 1,34-1,69, p<0,001), avevano un'età più avanzata, una maggiore incidenza di CHF (10,2% vs 6,1%, p<0,001) e un diverso profilo di fattori di rischio (ipertensione, diabete e colesterolo più frequenti; fumo, pregresso IM e pregressi PCI o CABG meno frequenti). All'angiografia coronarica, nelle donne con UA si rilevava un minor numero di arterie malate rispetto agli uomini; inoltre una maggiore percentuale di donne non presentava stenosi coronariche significative (30,5% vs 13,9%, p<0,001). La percentuale di eventi a 30 giorni (morte/IM) era significativamente più bassa nelle donne rispetto agli uomini con UA (OR di eventi 0,65, p=0,003).

L'uso della terapia ormonale sostitutiva nelle donne in postmenopausa è discusso nella Sezione V, A.

4. Conclusioni. Le donne che presentano una ACS hanno un'età più avanzata e una comorbilità più frequente rispetto agli uomini; hanno, tuttavia, più frequentemente una presentazione atipica e sembrano presentare una CAD ostruttiva meno grave ed estesa rispetto agli uomini. Le donne vengono trattate con ASA meno frequentemente rispetto agli uomini, ma i pazienti con UA/NSTEMI di entrambi i sessi devono ricevere questa terapia. Le donne vengono sottoposte all'angiografia coronarica meno frequentemente degli uomini, mentre si ricorre al test da sforzo con la stessa frequenza in entrambi i sessi e i fattori prognostici individuabili mediante il test ergometrico sono gli stessi in entrambi i sessi. Il successo delle procedure di rivascolarizzazione è simile negli uomini e nelle donne, mentre l'esito finale della UA è simile a quello degli uomini o addirittura più favorevole nelle donne.

B. Diabete mellito

Raccomandazioni

Classe I

1. **Il diabete costituisce un fattore di rischio indipendente nei pazienti con UA/NSTEMI *(Livello di evidenza: A)***
2. **Il trattamento medico in fase acuta e il processo decisionale che porta a eseguire un test da sforzo, una coronarografia o una procedura di rivascolarizzazione deve essere uguale per i pazienti diabetici e per quelli non diabetici. *(Livello di evidenza: C)***
3. **La glicemia va controllata attentamente *(Livello di evidenza: B)***
4. **In presenza di una malattia multivasale, per i pazienti diabetici che ricevono una terapia farmacologica per il controllo della glicemia, è preferibile l'esecuzione del CABG con l'uso dell'arteria mammaria interna rispetto a un PCI. (*Livello di evidenza: B)***

Classe IIa

1. **È in questa classe l'esecuzione di un PCI nei pazienti diabetici con malattia di un vaso coronarico ed evidenza di ischemia inducibile. (*Livello di evidenza: B)***
2. **È in questa classe l'utilizzo dell'abciximab nei pazienti diabetici sottoposti a impianto di stent coronarico. (*Livello di evidenza: B)***

La malattia coronarica è responsabile del 75% di tutti i decessi nei pazienti diabetici (32-34) e circa il 20-25% di tutti i pazienti con UA/NSTEMI è affetto da diabete (197, 324, 357, 383-385). Tra i pazienti con UA/NSTEMI, quelli diabetici hanno una malattia coronarica più grave (383, 386, 387) e il diabete è un importante predittore indipendente di eventi avversi (morte, IM o nuovo ricovero per UA a un anno) (RR 4,9) (388-391). Inoltre, molti diabetici che giungono all'osservazione medica per UA/NSTEMI sono già stati sottoposti a CABG (392).

I diabetici tendono a presentare un più ampio coinvolgimento vascolare non coronarico, ipertensione, ipertrofia ventricolare sinistra, cardiomiopatia e CHF. Inoltre, la disfunzione autonomica che si verifica in circa un terzo dei pazienti diabetici influisce sulla frequenza cardiaca e sulla pressione sanguigna, aumenta la soglia di percezione dell'angina e può essere accompagnata da una disfunzione ventricolare sinistra (393-395). All'angioscopia coronarica, i pazienti diabetici con UA hanno una percentuale maggiore di placche ulcerate (94% vs 60%, p=0,01) e di trombosi intracoronarica (94% vs 55%, p=0,004) rispetto ai pazienti non diabetici. Questi riscontri suggeriscono un rischio più elevato di instabilità (396).

Sebbene i β-bloccanti possano mascherare i sintomi dell'ipoglicemia oppure provocare ipoglicemia, ostacolando la risposta iperglicemica, devono essere usati nei pazienti diabetici con una ACS, sempre con l'adeguata cautela. I diuretici che causano ipokaliemia possono inibire il rilascio di insulina e quindi peggiorare l'intolleranza glucidica.

1. Rivascolarizzazione coronarica. Circa il 20% di tutti i pazienti sottoposti a CABG (397) e a PCI (368, 369, 372, 373, 386, 387) sono diabetici. I dati riguardanti la loro prognosi sono complessi. Nello studio CASS (Coronary Artery Surgery

Study) sul CABG, nei pazienti diabetici si aveva una mortalità del 57% più elevata rispetto ai pazienti non diabetici. Un evidente vantaggio del CABG rispetto alla PTCA in pazienti diabetici in terapia farmacologica è emerso dallo studio BARI (383), un trial randomizzato su PTCA vs CABG in 1829 pazienti stabili con malattia multivasale, di cui il 19% diabetici *(vedi Sezione IV)*. I diabetici, così come in altri studi, avevano percentuali di comorbilità più elevate. Cinque anni dopo la randomizzazione, i pazienti che avevano bisogno di una terapia farmacologica per il diabete avevano una percentuale di sopravvivenza inferiore rispetto ai non diabetici (73,1% vs 91,3%, p<0,0001), mentre le percentuali di sopravvivenza dei non diabetici e dei diabetici che non necessitavano di terapia farmacologica erano simili (93,3% vs 91,1%, p=NS). Nei pazienti diabetici in terapia, i risultati del CABG erano molto migliori dei quelli della PTCA (80,6% vs 65,5% di sopravvivenza, p=0,0003). Un riscontro interessante era che la percentuale di mortalità durante i 5,4 anni dello studio nei diabetici che avevano ricevuto SVG (18,2%) era simile a quella dei pazienti sottoposti a PTCA (20,6%), mentre la percentuale di mortalità nei pazienti che ricevevano l'arteria mammaria interna era molto inferiore (2,9%). I risultati dell'Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST) a 8 anni hanno mostrato una tendenza simile, ma meno conclusiva (398). L'aumento della percentuale di mortalità osservato nei trial randomizzati nei diabetici trattati con la PTCA è stata confermata in uno studio registro dell'Emory University (327). Se non corrette, le percentuali di mortalità a lungo termine mostravano una piccola differenza. I pazienti sottoposti a CABG avevano una malattia più grave e, con la correzione per le variazioni dalla linea base, si notava un miglioramento nella percentuale di sopravvivenza nei pazienti insulino-dipendenti con malattia multivasale che venivano sottoposti alla rivascolarizzazione mediante CABG rispetto a quelli rivascolarizzati con PTCA. Il fatto che i pazienti con malattia più grave, in un registro non randomizzato, venivano più spesso indirizzati al CABG rispetto alla PTCA rappresenta probabilmente un buon modo di prendere decisioni cliniche.

Il follow-up di 9 anni del registro NHLBI ha mostrato un simile pattern di alterazioni per i diabetici sottoposti a PTCA. Il successo angiografico immediato e la completezza della rivascolarizzazione erano simili, ma, in rapporto ai non diabetici, i diabetici (che, di nuovo, avevano una malattia coronarica più grave e presentavano patologie associate) mostravano un aumento della percentuale di mortalità intraospedaliera (3,2% vs 0,5%), di infarto miocardico non fatale (7,0% vs 4,1%), di infarto miocardico fatale (10,0% vs 4,5%) e dell'endpoint combinato di morte, infarto miocardico e CABG (11% vs 6,7%, p<0,01 per tutti). A 9 anni le percentuali di mortalità (43,0% vs 36,5%) e di CABG (37,6% vs 27,4%) erano tutte più alte nei diabetici rispetto ai non diabetici (386).

Comunque, come puntualizzato nella Sezione IV, altri dati hanno mostrato un minor effetto differenziale per il PCI nei diabetici. Ad esempio i dati del registro BARI erano diversi da quelli del trial. Nel registro non si notava una differenza significativa nella sopravvivenza cardiaca per i diabetici sottoposti a PTCA (92,5%) e a CABG (94%) (NS) (328, 399). Nel registro della Duke University i pazienti diabetici sottoposti a PTCA o a CABG sono stati paragonati alla popolazione del BARI. Il risultato era peggiore nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici sia con il CABG che con la PTCA, ma non si è osservato un effetto differenziale. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni per la PTCA e il CABG, modificata per le caratteristiche della linea base, era 86% e 89% nei diabetici e 92% e 93% nei non diabetici, rispettivamente (400). Gli stent possono offrire ai diabetici dei risultati molto migliori in caso di PCI. In un recente studio con controlli storici, il risultato dopo il posizionamento di uno stent coronarico era superiore a quello conseguente a PTCA nei diabetici e la percentuale di restenosi, dopo il posizionamento dello stent, era ridotta (63% vs 36%, diabetici vs non diabetici in caso di angioplastica con palloncino a 6 mesi, p=0,0002), paragonata al 25% e al 27% in caso di stent (p=NS) (398). D'altra parte, i diabetici sottoposti ad aterectomia avevano una percentuale di restenosi consistente (60% in 6 mesi) (401).

Infine, 3 trial recenti hanno evidenziato che l'abciximab ha migliorato in modo considerevole i risultati in caso di PCI nei diabetici. Nel trial EPILOG, l'abciximab ha comportato una maggiore riduzione delle morti/IM nei 6 mesi successivi alla PTCA nei diabetici (hazard ratio 0,36, IC 95% da 0,21 a 0,61) rispetto ai non diabetici (0,60, IC 95% da 0,44 a 0,829) (402). Simili risultati sono stati ottenuti nel trial PRISM-PLUS per il tirofiban (314). L'EPISTENT era un trial randomizzato che paragonava lo stent più placebo allo stent più abciximab e al palloncino più abciximab in 2399 pazienti, di cui il 20,5% aveva il diabete e il 20,3% aveva UA (246). La percentuale di eventi a 30 giorni (morte, IM, rivascolarizzazione urgente) nei diabetici si è ridotta dal 12,1% (stent più placebo) al 5,6% (stent più abciximab) (p=0,040). A 6 mesi, il farmaco aveva ridotto la necessità di rivascolarizzazione delle arterie bersaglio nei diabetici (16,6 vs 8,1, p=0,02). La mortalità o il verificarsi di IM era ridotta allo stesso modo sia nei diabetici che nei non diabetici (313). Questi benefici si riscontravano anche a un anno (403). Perciò, nei dati dei 6 mesi, il farmaco, così come l'uso di stent, ha migliorato in modo considerevole la sicurezza del PCI nei diabetici.

2. Conclusioni. Il diabete si riscontra in circa un quinto dei pazienti con UA/NSTEMI ed è un predittore indipendente di esiti sfavorevoli. È associato a una malattia coronarica più estesa, a lesioni instabili, a frequenti patologie concomitanti e a risultati a lungo temine meno favorevoli con la rivascolarizzazione coronarica, specialmente con la PTCA. Non è chiaro se queste differenze siano dovute a un aumento della frequenza di restenosi e/o a una severa progressione della patologia di base (386). L'uso degli stent, in particolare in associazione all'abciximab, sembra fornire migliori risultati nei diabetici, sebbene sia necessaria la raccolta di ulteriori dati. I risultati clinici con il CABG, specialmente con l'uso di una o entrambe le arterie mammarie interne, sono migliori di quelli con la PTCA, ma sono ancora oggi meno favorevoli rispetto ai non diabetici.

C. Pazienti già sottoposti a CABG

Raccomandazioni

Classe I

1. **Il trattamento medico nei pazienti già sottoposti a CABG dovrebbe seguire le stesse linee guida seguite nei pazienti non sottoposti a CABG, in caso di UA/NSTEMI.** ***(Livello di evidenza: C)***

2. **A causa dei diversi motivi anatomici che possono essere responsabili di ischemia recidivante, la soglia per l'angiografia dovrebbe essere bassa nei pazienti già sottoposti a CABG con UA/NSTEMI.** ***(Livello di evidenza: B)***

Classe IIa

1. **La ripetizione del CABG è indicata in caso di stenosi multiple dei SVG, specialmente quando è presente una stenosi di un graft che rifornisce la LAD. Un PCI è indicato in caso di stenosi focale di una vena safena.** ***(Livello di evidenza: C)***
2. **I test da sforzo dovrebbero in genere comprendere test di imaging nei pazienti già sottoposti a CABG.** ***(Livello di evidenza: C)***

Globalmente, fino al 20% dei pazienti che si presentano con UA/NSTEMI sono stati precedentemente sottoposti a CABG (392). Contrariamente, circa il 20% dei pazienti sottoposti a CABG sviluppa UA/NSTEMI durante un intervallo di 7,5 anni (404), con un tempo di occorrenza postoperatorio molto variabile (405). I pazienti già sottoposti a CABG che si presentano con UA/NSTEMI sono a rischio più alto, con una malattia coronarica più estesa e con una disfunzione ventricolare sinistra maggiore rispetto a quei pazienti che non sono stati sottoposti all'intervento chirurgico.

1. Riscontri anatomo-patologici. Si può verificare, in modo patologico, un'iperplasia dell'intima o un'aterosclerosi dei SVG e in questi casi c'è una tendenza particolare allo sviluppo di lesioni trombotiche (nel 72% dei graft asportati in uno studio) (406-409). In aggiunta, i pazienti già sottoposti a CABG possono sviluppare un'aterosclerosi dei loro vasi nativi e anche questo può condurre a UA/NSTEMI (409, 410). Comunque, è più probabile che si verifichino lesioni ostruttive nei SVG (53% in 5 anni, 76% da 5 a 10 anni, 92% a più di 10 anni) (411). Anche lo spasmo del graft o dei vasi nativi (412, 413) e le complicanze tecniche possono giocare un ruolo nello sviluppo di UA/NSTEMI nell'immediato periodo postoperatorio (404, 414). Sia i riscontri angioscopici che quelli angiografici indicano che la patologia dei SVG è un processo importante e instabile. Angioscopicamente, le placche friabili si verificano unicamente nei SVG (44% vs 0% delle arterie coronariche native), mentre le placche grossolane e bianche si verificano sia nei SVG che nelle arterie coronariche native (415). Angiograficamente, i SVG presentano più frequentemente lesioni complesse (cioè, margini sovrapposti, bordi irregolari, ulcerazioni o trombosi), trombi (37% vs 12%, p=0,04) e occlusioni complete (49% vs 24%, p=0,02) (411).

2. Riscontri clinici e approccio. Rispetto ai pazienti con UA/NSTEMI senza precedente CABG, i pazienti già sottoposti a CABG sono più spesso maschi (presumibilmente perché più uomini che donne vengono sottoposti a CABG), anziani e diabetici. Hanno una più estesa malattia coronarica dei vasi nativi e una più alta incidenza di pregressi IM e disfunzione ventricolare sinistra. Sintomatologicamente, questi pazienti hanno un dolore toracico più prolungato rispetto ai pazienti con ACS senza precedente CABG. Più del 30% dei pazienti già sottoposti a CABG hanno alterazioni dell'ECG a riposo e gli ECG da sforzo sono, quindi, meno conclusivi (416). Comunque un test che diventa positivo dopo che è sempre rimasto negativo è utile alla diagnosi di ischemia. Le immagini di perfusione miocardica da sforzo e l'ecocardiogramma con dobutamina sono spesso utili in senso diagnostico (417).

Gli esiti di UA/NSTEMI nei pazienti già sottoposti a CABG sono meno favorevoli rispetto ai pazienti che non sono stati sottoposti a CABG. C'è un'alta percentuale di embolizzazione di materiale aterosclerotico da parte dei graft friabili al momento dell'intervento, rendendo queste procedure più difficili e associate a una più alta percentuale di complicanze (418). In uno studio a controllo accoppiato *(matched-control)* sulla UA, il corso iniziale risultava simile, ma i pazienti già sottoposti a CABG avevano un'incidenza doppia di eventi sfavorevoli (morte, IM, UA recidivante) durante il primo anno. Questo è stato attribuito a una percentuale più bassa di rivascolarizzazione completa, che risultava possibile solo in 9 su 42 pazienti già sottoposti a CABG, rispetto a 39 su 52 pazienti che non erano stati sottoposti in precedenza a CABG (p=0,001) (405). I risultati nel registro TIMI III dell'ACS andavano nella stessa direzione e il 16% dei pazienti era già stato sottoposto a CABG. Anche in questo caso gli esiti precoci nei pazienti già sottoposti a CABG e negli altri erano equivalenti, ma a 1 anno il 39,3% vs il 30,2% ha presentato eventi sfavorevoli (morte, IM, ischemia recidivante) (p=0,002) (419).

La rivascolarizzazione sia con PCI che con il reintervento è spesso indicata e anche possibile nei pazienti già sottoposti a CABG con UA/NSTEMI. In un trial randomizzato controllato che ha paragonato gli stent con la PTCA su SVG ostruiti, non si è notata alcuna differenza statistica significativa nelle restenosi durante 6 mesi, sebbene ci fosse una tendenza a favore degli stent: 34% vs 46%. Nonostante le complicanze emorragiche fossero più alte nel gruppo con stent, i risultati clinici (libertà da IM o dalla ripetizione della rivascolarizzazione) erano migliori (73% vs 58%, p=0,03) (420). Il reintervento in pazienti con SVG stenotici ha avuto successo nella riduzione dei sintomi di ischemia recidivante e sembra che migliori la percentuale di sopravvivenza a più di 5 anni dopo l'intervento, specialmente in caso di malattia della LAD, per cui le percentuali di sopravvivenza erano 74% vs 53% (p=0,004) (pazienti già sottoposti a CABG vs pazienti già sottoposti a CABG non rioperati) (421, 422).

3. Conclusioni. I pazienti già sottoposti a CABG, specialmente quelli in cui sono stati usati solo SVG, sono ad alto rischio di sviluppo di UA/NSTEMI. C'è una probabilità di malattia più alta nei SVG rispetto alle arterie native e questa differenza aumenta con il tempo trascorso dall'intervento. Patologicamente e angiograficamente, la malattia dei SVG ha caratteristiche associate all'instabilità. Ci sono, inoltre, difficoltà con l'ECG su tappeto rotante ed esiti meno favorevoli con la ripetizione della rivascolarizzazione rispetto ai pazienti che non sono stati sottoposti a CABG in precedenza.

D. Pazienti anziani

Raccomandazioni

Classe I

1. **Le decisioni sul trattamento dovrebbero riflettere le considerazioni sullo stato generale di salute, sulla pre-**

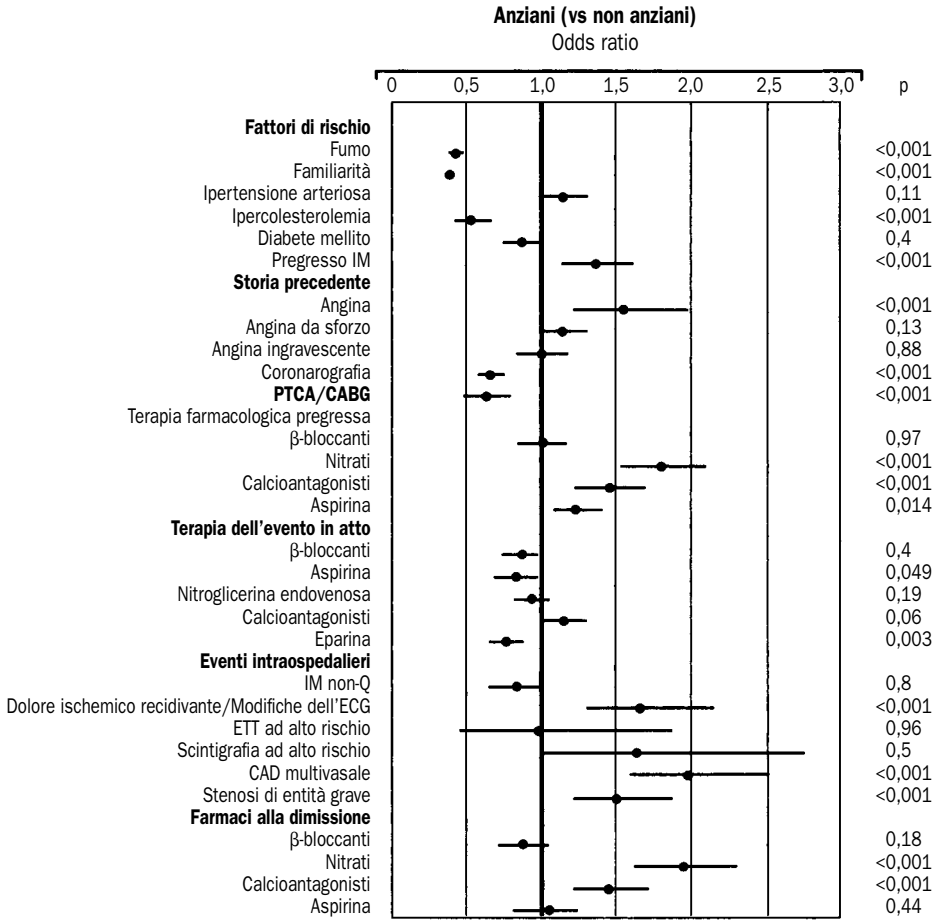


Figura 16. Odds ratio di caratteristiche selezionate, trattamenti, eventi e terapia alla dimissione in pazienti anziani (75 anni o più) rispetto a pazienti più giovani con angina instabile o infarto miocardico non associato a sopraslivellamento del tratto ST nel registro TIMI III. Le barre orizzontali rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%. PA indica la PTCA; ETT il test da sforzo al treadmill. Per gentile concessione, da JAMA 1996;275:1104-12. * Viene usata l'espressione PTCA in quanto ci si riferisce a studi in cui questa era la forma principale di PCI, prima della diffusione dell'utilizzo degli stent.

senza di patologie concomitanti, sullo stato cognitivo e sull'aspettativa di vita. ***(Livello di evidenza: C)***

2. **Si dovrebbe fare attenzione alle alterazioni della farmacocinetica e alla sensibilità ai farmaci ipotensivanti.** ***(Livello di evidenza: B)***
3. **Si dovrebbe intraprendere un trattamento medico intensivo e interventistico in caso di ACS, ma facendo stretta attenzione agli effetti collaterali di queste terapie.** ***(Livello di evidenza: B)***

In questa discussione, si considerano anziani i pazienti con 75 o più anni, sebbene una serie di studi abbia usato altri limiti di età, come 65 o 70. Le persone anziane rappresentano circa un decimo dei pazienti con ACS (357) e presentano una serie di problemi particolari. È probabile che abbiano patologie cardiache e non cardiache concomitanti; tra queste sono comprese una ridotta risposta β-adrenergica, un aumento del post-carico cardiaco secondario alla ridotta compliance arteriosa e all'ipertensione, l'ipertrofia cardiaca e la disfunzione ventricolare, in particolare diastolica (423).

La malattia coronarica è più comune e più grave nelle persone anziane che, quando sviluppano UA/NSTEMI, presentano con più probabilità dei sintomi atipici, compresi dispnea e confusione rispetto al dolore toracico ischemico che è tipico dei pazienti più giovani. Inoltre, c'è una più alta incidenza di IM precedenti non riconosciuti rispetto ai pazienti più giovani (424). Al contrario, patologie concomitanti, come l'ernia iatale, sono più frequenti e possono essere associate a dolore toracico a riposo che può mimare una UA. Inoltre, la più alta probabilità di patologie concomitanti, che si ha nelle persone anziane, (ad esempio, COPD, insufficienza renale e cerebropatia) incrementa, in questa popolazione, le percentuali di morbilità e mortalità per eventi cardiaci e per gli interventi.

Per le persone anziane può risultare difficile l'esecuzione di test da sforzo a causa della debolezza muscolare e di problemi ortopedici. In questi pazienti si può eseguire un test da sforzo farmacologico (vedi Sezione III). La più alta prevalenza di alterazioni ECG a riposo preesistenti (389), le aritmie (425, 426) e l'ipertrofia cardiaca complicano l'interpretazione dell'ECG da sforzo e possono rendere necessario l'uso di test d'immagine.

1. Terapia farmacologica. Diminuzioni della gittata cardiaca e della perfusione e funzionalità epatica e renale riducono l'eliminazione dei farmaci nelle persone anziane. I farmaci che come il propranololo subiscono un metabolismo epatico di primo passaggio presentano un aumento della biodisponibilità (427). Le risposte farmacodinamiche ai farmaci sono influenzate dalla ridotta gittata cardiaca, volume plasmatico, tono vasomotore e dalle alterate risposte barorecettoriali e β-adrenergiche.

I pazienti anziani sono particolarmente vulnerabili ai farmaci con azione ipotensivante (ad esempio nitrati e calcioantagonisti) e con effetti cerebrali (β-bloccanti). Le risposte ai β-bloccanti sono influenzate da due fattori contrastanti. Nelle persone anziane ci può essere un'alterata risposta ai β-bloccanti a causa del-

la ridotta attività adrenergica. D'altra parte, il tono simpatico basale può essere ridotto. Perciò, l'entità della risposta ai β-bloccanti non è completamente prevedibile. La clearance del warfarin può essere ridotta e la sensibilità a questo farmaco può aumentare con l'età (428); sembra che anche il dosaggio necessario di eparina vada ridotto (210). Comunque, andrebbe in complesso sottolineato che tutti i farmaci comunemente usati nel trattamento della UA/NSTEMI nei pazienti più giovani sono utili nei pazienti anziani, dopo che si è accertato che queste differenze siano riconosciute e che siano prese precauzioni appropriate (ad esempio, iniziare con dosi più basse rispetto ai pazienti più giovani e, in particolare, attenta osservazione della tossicità).

2. Osservazioni nella UA/NSTEMI. Il registro TIMI III (357) ha fornito dati sui pazienti anziani (>75 anni), che (come dal progetto) rappresentano il 25% dei 3318 pazienti. Questo gruppo aveva meno fattori di rischio aterosclerotici (fumo, ipercolesterolemia, familiarità), più spesso una precedente angina, un minor numero di precedenti procedure (Fig. 16) (357) e, in altri studi, aveva una maggiore percentuale di CHF (429, 430). Era meno probabile che venissero trattati con β-bloccanti ed eparina in ospedale ed era molto meno probabile che venissero sottoposti all'angiografia (RR 0,65, p<0,001 a 6 settimane) e alla rivascolarizzazione coronarica (RR 0,79, p=0,002 a 6 settimane) rispetto ai pazienti più giovani, sebbene quando venivano eseguite queste procedure si riscontrasse una malattia più estesa. La mortalità a 6 settimane (RR 3,76, p<0,001) e di IM (RR 2,05, p<0,001) erano elevate. In complesso i pazienti anziani venivano trattati in modo meno aggressivo sia con la terapia medica che con le procedure interventistiche, rispetto alle loro controparti più giovani, nonostante un profilo di rischio più alto.

3. Interventi e chirurgia. L'alta prevalenza di patologie cerebrali e vascolari periferiche concomitanti influenza i risultati della rivascolarizzazione coronarica negli anziani. Comunque, i risultati della rivascolarizzazione nei pazienti anziani stanno migliorando. Una review Medicare sia sui PCI che sui CABG (225.915 PCI e 357.885 CABG su pazienti >65 anni) eseguiti tra il 1987 e il 1990 ha mostrato che la rivascolarizzazione viene eseguita comunemente nei pazienti in questo gruppo di età e che i risultati sono migliorati rispetto ai periodi iniziali. Le percentuali di mortalità a 30 giorni e a 1 anno, durante questo periodo, erano 3,3% e 8,0% per il PCI e 5,8% e 11,0% per il CABG, rispettivamente, con percentuali di mortalità inferiori per quei pazienti che ricevevano l'impianto dell'arteria mammaria interna. Le percentuali di mortalità previste a 30 giorni e a 1 anno per il PCI sono aumentate da 2,1% e 5,2% nei pazienti da 65 a 69 anni a 7,8% e 17,3% nei pazienti con più di 80 anni, e le rispettive percentuali per il CABG sono aumentate dal 4,3% e 8,0% a 10,6% e 19,5%. come ci si aspettava le patologie concomitanti erano associate a un aumento delle percentuali di mortalità (431).

Uno studio comparato più piccolo, ma meglio seguito, del CABG vs PCI nei pazienti >70 anni (la maggior parte dei quali aveva UA), in cui il gruppo con CABG aveva una malattia coronarica più estesa, ha mostrato che le percentuali di mortalità intraospedaliera (9% vs 2%), accidenti cerebrovascolari (5% vs 0%) e STEMI (6% vs1%) erano tutte significativamente più alte con il CABG (432). Comunque c'era un maggior sollievo dall'angina con la chirurgia e le percentuali di sopravvivenza a 5 anni erano simili tra i due gruppi (65% CABG vs 63% PCI) (NS).

Alcuni studi sul PCI in pazienti di età compresa tra 65 e 75 anni hanno mostrato che le percentuali di successo con l'esecuzione dell'intervento da parte di specialisti medici con esperienza erano simili a quelle ottenute per i pazienti più giovani (429, 433-435), mentre con i pazienti ancora più anziani le percentuali di successo diminuiscono e le percentuali di complicanze aumentano. In un recente studio VA, in pazienti con più di 70 anni, la percentuale di successo angiografico era 86%, la percentuale di successo clinico 79% e la mortalità intraospedaliera 11% (tutte queste percentuali erano meno favorevoli rispetto a quelle per i pazienti più giovani) e la percentuale di CABG urgente era <1% (436). In un report con 26 pazienti con più di 90 anni, di cui 20 avevano UA, la percentuale di successo procedurale per la PTCA era 92%, mentre la percentuale di successo clinico immediata era solo 65% con una mortalità intraospedaliera del 23% (437).

D'altra parte, una review della Mayo Clinic sul PCI in pazienti con più di 65 anni (dei quali il 75% aveva UA) ha mostrato una percentuale di successo complessivo del 93,5%, una mortalità intraospedaliera immediata dell'1,4% e una percentuale di necessità di CABG di emergenza solo dello 0,7%. Il risultato angiografico cambiava poco tra il gruppo di pazienti tra 65 e 69 anni e il gruppo di pazienti con più di 75 anni e la percentuale di eventi a un anno (morte, IM, CABG, ripetizione di PCI, o angina grave) era 45,1% in tutti i pazienti con più di 65 anni (429). I predittori del risultato (cioè l'estensione e la gravità della malattia coronarica e le patologie concomitanti) a seguito di un PCI nei pazienti anziani erano gli stessi che per i pazienti giovani (435). Similmente, una review sugli stent coronarici negli anziani ha riportato che nel paziente anziano le percentuali di successo della procedura erano alte (dal 95% al 98%) e le percentuali di complicanze periprocedurali erano basse (IM da 1,2% a 2,8%, CABG urgente da 0,9% a 1,8%, ripetizione di PCI da 0% a 0,6%) con piccole differenze tra quelli con più di 75 anni e quelli con meno di 65 anni (430). Analisi di sottogruppi sia nel TIMI IIIb (19) che nel FRISC II (278) hanno mostrato maggiori vantaggi della strategia aggressiva nel paziente con più di 65 anni.

Una review di 15.679 procedure di CABG, eseguite in pazienti con più di 70 anni dal Toronto Hospital (438), ha riportato risultati incoraggianti. La percentuale di mortalità operatoria è diminuita dal 7,2% tra il 1982 e il 1986 al 4,4% tra il 1987 e il 1991 (da 17,2% a 9,1% per i pazienti ad alto rischio), ma ha mostrato un minimo ulteriore cambiamento tra il 1992 e il 1996. I fattori predittori della mortalità operatoria (disfunzione ventricolare sinistra, precedente CABG, vasculopatia periferica e diabete) erano simili a quelli dei pazienti più giovani. L'età, se modificata rispetto a questi fattori di rischio, (cioè, il paragone tra pazienti con più di 75 anni e pazienti di età compresa tra 70 e 74 anni), non era un fattore di rischio significativo.

Negli ottuagenari, si sono riscontrate percentuali di mortalità precoce con il CABG circa 2,5 volte quelle dei pazienti di età compresa tra 65 e 70 anni (431); un ictus si è verificato in circa l'8% (439) e le complicanze cerebrali, anche meno importanti, erano più comuni (433, 440). Comunque in una review su pazienti studiati tra il 1985 e il 1989, la percentuale di sopravvivenza a 3 anni

per i pazienti ottuagenari sottoposti a CABG era migliore rispetto a quella di pazienti di età paragonabile, con malattia coronarica, non sottoposti a CABG (77% vs 55%, p=0,0294) (440) e, in un altro studio, la qualità di vita dei pazienti di età compresa tra 80 e 93 anni migliorava dopo il CABG (441).

4. Conclusioni. I pazienti anziani con UA/NSTEMI tendono ad avere una presentazione atipica della malattia, sostanziali patologie concomitanti, ECG da sforzo che sono più difficili da interpretare e differenti risposte agli agenti farmacologici rispetto ai pazienti più giovani. Per questi pazienti i risultati con la terapia interventistica e la chirurgia non sono così favorevoli come quelli dei pazienti più giovani e ciò è in parte dovuto alla maggiore presenza di patologie concomitanti. Comunque, quando viene tenuto in considerazione lo stesso gruppo di fattori di rischio prognostici che giocano un ruolo nei pazienti più giovani, la rivascolarizzazione coronarica può essere eseguita. Nell'approccio a questi pazienti vanno tenuti in considerazione anche lo stato di salute generale e quello mentale e l'aspettativa di vita prevista. I pazienti anziani molto deboli rappresentano un gruppo ad alto rischio e la possibilità di rivascolarizzazione dovrebbe essere valutata caso per caso. In molti di questi pazienti, anche in quelli con una malattia coronarica diffusa, il PCI, con le sue percentuali di mortalità più basse, dovrebbe essere preferito al CABG. Nell'ESSENCE (169) e nel TIMI IIb (170) i vantaggi della LMWH nei pazienti con più di 65 anni erano impressionanti. Nel caso degli inibitori del recettore GP piastrinico IIb/IIIa, i vantaggi relativi per i pazienti anziani erano simili a quelli dei pazienti più giovani, ma tenuto conto della più alta percentuale di eventi che si ha nei pazienti anziani, questo si trasforma in un maggiore beneficio assoluto.

E. Cocaina

Raccomandazioni per i pazienti con dolore toracico dopo uso di cocaina

Classe I

1. **NTG e calcioantagonisti per via orale nei pazienti con sopraslivellamento o sottoslivellamento ST associato a fastidio toracico di tipo ischemico. *(Livello di evidenza: C)***
2. **Se possibile, coronarografia immediata nei pazienti con persistenza di sopraslivellamento ST dopo la somministrazione di NTG e calcioantagonisti; trombolisi (con o senza PCI) se si riscontra il trombo. *(Livello di evidenza: C)***

Classe IIa

1. **Calcioantagonisti ev per i pazienti con alterazioni del tratto ST suggestive di ischemia. *(Livello di evidenza: C)***
2. **β-bloccanti nei pazienti con pressione alta (pressione sistolica >150 mmHg) o per quelli con tachicardia sinusale (frequenza >100 bpm). *(Livello di evidenza: C)***
3. **Terapia trombolitica se il tratto ST rimane sopraslivellato nonostante la terapia con NTG e calcioantagonisti e la coronarografia non è possibile. *(Livello di evidenza: C)***
4. **Se disponibile, coronarografia per i pazienti con sottoslivellamento ST o con isolate alterazioni dell'onda T non presenti in precedenza e che non rispondono alla terapia con NTG e calcioantagonisti. *(Livello di evidenza: C)***

Classe III

1. **Coronarografia in paziente con dolore toracico senza modificazioni del tratto ST. *(Livello di evidenza: C)***

Tabella 22. Caratteristiche cliniche del paziente tipico con dolore toracico, UA o IM secondari all'uso di cocaina

Giovane età, in genere <40 anni
Sesso maschile
Fumatore, ma senza altri fattori di rischio per aterosclerosi
Consumatore cronico o occasionale di cocaina
Insorgenza dei sintomi minuti o anche alcune ore dopo l'assunzione di cocaina
Associazione con tutte le modalità di assunzione
Si può verificare sia con dosi limitate che elevate
Spesso associato all'uso concomitante di sigarette e/o di alcol

Riprodotta, per gentile concessione, da Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. Prog Cardiovasc Dis 1997;40:65-76.

L'uso della cocaina è associato a una serie di complicanze cardiache che possono determinare ischemia miocardica, causando e presentandosi come UA/NSTEMI (442-445). L'uso diffuso della cocaina rende obbligatorio considerarla come causa scatenante, poiché il suo riconoscimento richiede un trattamento particolare.

La cocaina blocca il reuptake presinaptico dei neurotrasmettitori come la noradrenalina e la dopamina, determinandone un'eccessiva concentrazione a livello dei recettori postsinaptici che comporta un'attivazione simpatica e la stimolazione dei neuroni dopaminergici (446). Ci può anche essere un effetto contrattile diretto sul muscolo liscio dei vasi (443). La detossificazione avviene ad opera delle colinesterasi plasmatiche ed epatiche, che portano alla formazione di prodotti metabolici eliminati con le urine. I bambini, i pazienti anziani e i pazienti con epatopatia non hanno una quantità adeguata di colinesterasi per metabolizzare la droga (447) e pertanto sono ad alto rischio di effetti collaterali con l'uso della cocaina.

1. Spasmo coronarico. Le basi dello spasmo coronarico sono state dimostrate sia con esperimenti in vitro (447) che in vivo (443, 448-452) negli animali e negli uomini. La vasocostrizione reversibile degli anelli aortici del coniglio è stata dimostrata con una concentrazione di cocaina da 10^{-3} a 10^{-8} mol/l. Il pretrattamento con calcioantagonisti inibisce marcatamente la vasocostrizione indotta dalla cocaina. L'iniezione intracoronarica di cocaina produce vasocostrizione nei porcellini d'India in presenza di lesioni aterosclerotiche non occlusive indotte sperimentalmente (453).

Nademanee et al. (454) hanno eseguito un monitoraggio ECG 24-h in 21 soggetti maschi consumatori di cocaina dopo il ricovero in un centro per il trattamento dell'abuso di droghe e hanno osservato che 8 di questi avevano frequenti episodi di sopraslivellamento ST, la maggior parte dei quali nelle prime due settimane dalla sospensione della droga. Nei consumatori di cocaina con una prolungata ischemia miocardica, la coronarografia può mostrare uno spasmo coronarico con coronarie altrimenti normali all'apparenza o con un'aterosclerosi coronarica

minimamente ostruttiva (443, 445, 448). L'aumento delle resistenze vascolari coronariche indotto dalla cocaina è reso reversibile dai calcioantagonisti (449, 455). La cocaina aumenta la risposta piastrinica all'acido arachidonico, incrementando, perciò, la produzione di trombossano A_2 e l'aggregazione piastrinica (456). In aggiunta, la riduzione reversibile combinata della proteina C e dell'antitrombina III è stata osservata nei pazienti con trombosi arteriosa associata all'uso di cocaina (457). Tutti questi effetti favoriscono la trombosi coronarica (443, 450, 458). Un trombo coronarico si può formare anche come conseguenza dello spasmo.

I consumatori di cocaina possono presentare un fastidio toracico di tipo ischemico indistinguibile dall'UA/NSTEMI secondario all'aterosclerosi coronarica. Il paziente che si presenta con una prolungata ischemia miocardica dovrebbe essere interrogato circa l'uso di cocaina. In uno studio di Hollander et al., la presenza o l'assenza dell'uso di cocaina era controllata solo nel 13% dei pazienti che si presentavano al Pronto Soccorso/DEA con dolore toracico (458). La Tab. 22 elenca le caratteristiche cliniche di un tipico paziente con un dolore toracico o un IM legato all'uso di cocaina (445).

La maggior parte dei pazienti che si presenta al Pronto Soccorso/DEA con un dolore toracico associato all'uso di cocaina non sviluppa un IM (460); il verificarsi di un IM è stato riportato solo nel 6% di questi pazienti (445).

Un'aterosclerosi coronarica accelerata è stata riscontrata nei consumatori cronici di cocaina (461, 462); lo spasmo coronarico si verifica in modo più rapido nei tratti con placche aterosclerotiche (448). La cocaina causa tachicardia sinusale, aumento della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica, incrementando, perciò, la domanda miocardica di ossigeno (449). Questi aumenti possono far precipitare un'ischemia miocardica o una UA/NSTEMI sia in presenza che in assenza di aterosclerosi coronarica ostruttiva e di spasmo coronarico.

La dissezione aortica (463) e la dissezione di coronarie (443, 463) sono state riportate come conseguenze dell'uso di cocaina. Altre complicanze cardiache riportate sono le miocarditi (462) e le cardiomiopatie (464, 465).

2. Trattamento. Quando un paziente che ha fatto uso o può aver fatto uso di cocaina giunge al Pronto Soccorso/DEA con un dolore toracico compatibile con ischemia miocardica e con un sopraslivellamento ST, dovrebbero essere somministrati per via endovenosa NTG e calcioantagonisti (ad esempio 20 mg di diltiazem) (443,452). Se non si ottiene risposta, e se è possibile, dovrebbe essere immediatamente eseguita una coronarografia. In presenza di trombo, vanno somministrati agenti trombolitici in assenza di controindicazioni (466, 467). Se il cateterismo non è disponibile, vanno tenuti in considerazione gli agenti trombolitici. Se l'ECG è normale o presenta solo minime modificazioni dell'onda T ed è presente una storia di dolore toracico compatibile con un'ischemia miocardica acuta, il paziente dovrebbe essere trattato con NTG e calcioantagonisti per via orale e rimanere in osservazione. A seguito dell'uso di cocaina si può verificare un aumento dell'attività motoria, un danno ai muscoli scheletrici e rabdomiolisi che causano un aumento di CK e anche di CK-MB in assenza di IM (468). La TnI e la TnT sono più specifiche per un danno miocardico e perciò sono preferibili. Per i marker sierici di necrosi miocardica, il sangue dovrebbe essere prelevato due volte a intervalli di 6 ore. Se l'ECG mostra modificazioni del tratto ST e i marker biochimici sono normali, il paziente dovrebbe rimanere in ospedale, in osservazione, in un letto con dei monitor, per 24 ore (459). Se la condizione clinica del paziente non si modifica e l'ECG rimane immodificato dopo 24 ore, il paziente può essere dimesso (469).

Molti osservatori ritengono che i β-bloccanti siano controindicati in caso di spasmo coronarico indotto dalla cocaina, poiché c'è evidenza, prodotta da un singolo trial randomizzato, controllato con placebo e in doppio cieco, che i β-bloccanti adrenergici aumentano la vasocostrizione coronarica indotta dalla cocaina (470).

Altri ritengono che se il paziente presenta un tono simpatico elevato con tachicardia sinusale e ipertensione, i β-bloccanti dovrebbero essere usati (443). È stato invocato il labetelolo, un α/β-bloccante, ma nelle dosi comunemente usate la sua azione β-bloccante adrenergica prevale sulla sua attività α-bloccante adrenergica (471). Pertanto, in caso di ischemia miocardica e vasocostrizione indotta dalla cocaina, NTG e i calcioantagonisti sono i farmaci preferiti. Sia la NTG che il verapamil si sono dimostrati efficaci nel contrastare l'ipertensione e la vasocostrizione coronarica indotta dalla cocaina (452, 470), e la tachicardia (verapamil).

F. Angina variante (di Prinzmetal)

Raccomandazioni

Classe I

1. **Coronarografia in pazienti con episodi di dolore toracico e sopraslivellamento ST che regredisce con NTG e/o calcioantagonisti. *(Livello di evidenza: B)***
2. **Terapia con nitrati e calcioantagonisti nei pazienti con una coronarografia normale o che presentano esclusivamente lesioni non ostruttive. *(Livello di evidenza: B)***

Classe IIa

1. **Test provocativi nei pazienti con lesioni non ostruttive alla coronarografia, quadro clinico di spasmo coronarico e sopraslivellamento ST transitorio. *(Livello di evidenza: B)***

Classe IIb

1. **Test provocativi senza coronarografia. *(Livello di evidenza: B)***
2. **In assenza di significativa malattia coronarica alla coronarografia, test provocativi con metilergonovina, acetilcolina o metacolina quando c'è un sospetto di spasmo coronarico, ma non c'è evidenza elettrocardiografica di sopraslivellamento ST transitorio. *(Livello di evidenza: B)***

Classe III

1. **Test provocativi in pazienti con un grado severo di lesioni ostruttive evidenziate alla coronarografia. *(Livello di evidenza: B)***

L'angina variante (angina di Prinzmetal) è una forma di angina instabile che, in genere, si verifica in modo spontaneo, è caratterizzata da un transitorio sopraslivellamento ST e più comune-

mente si risolve *senza una progressione verso IM* (472). Le fasi più precoci dell'IMA possono anche essere associate a ciclici sopraslivellamenti del tratto ST. Sebbene Prinzmetal non sia stato il primo a descrivere questa condizione (473), è stato il primo a fornire l'ipotesi che la causa sia uno spasmo coronarico transitorio; successivamente questo è stato dimostrato con la coronarografia (474). Lo spasmo è più comunemente focale e può verificarsi simultaneamente in più di un punto (475). Anche i segmenti coronarici che sono apparentemente normali alla coronarografia, spesso presentano evidenza di aterosclerosi murale con l'ultrasonografia intravascolare (476). Questo può determinare una disfunzione endoteliale focalizzata e lo spasmo coronarico.

I pazienti con angina di Prinzmetal presentano frequentemente placche coronariche che possono non essere ostruttive o produrre una stenosi significativa (477). Walling et al. (478) hanno riportato che la coronarografia, eseguita in 217 pazienti, aveva mostrato una malattia di un vaso in 81 pazienti (39%) e una malattia multivasale in 40 pazienti (19%). Rovai et al. (479) hanno riscontrato una simile alta prevalenza di malattia ostruttiva in 162 pazienti con angina variante.

1. Quadro clinico. Nonostante il fastidio toracico, nel paziente con angina variante, possa essere precipitato dall'esercizio, di solito si verifica senza un precedente aumento nella richiesta miocardica di ossigeno; la maggior parte dei pazienti ha una normale tolleranza all'esercizio e il test da sforzo può essere negativo. Dal momento che il fastidio anginoso si verifica di solito a riposo senza cause precipitanti, simula una UA/NSTEMI secondaria ad aterosclerosi coronarica. Gli episodi di angina di Prinzmetal si verificano spesso in gruppo con prolungati periodi asintomatici della durata di settimane o mesi. Comunque, gli attacchi possono essere precipitati dall'iperventilazione (480), dall'esercizio (481) e dall'esposizione al freddo (482). C'è una tendenza a una variazione circadiana degli episodi di angina, la maggior parte dei quali si verifica nelle prime ore del mattino (483). Rispetto ai pazienti con angina cronica stabile, i pazienti con angina variante sono più giovani e, fatta eccezione per il fumo, hanno meno fattori di rischio coronarico (484, 485). Alcuni studi hanno mostrato un'associazione tra angina variante e altri disordini vasospastici come l'emicrania e il fenomeno di Raynaud (486).

La maggior parte delle volte, gli attacchi si risolvono spontaneamente senza evidenza di IM. Comunque, se il vasospasmo coronarico è prolungato si possono verificare IM, blocco AV avanzato, tachicardia ventricolare che mette in pericolo la vita o morte improvvisa (487, 488).

2. Patogenesi. La patogenesi dello spasmo coronarico focale presente in questa condizione non è ben conosciuta. Probabilmente il difetto che ne è alla base è rappresentato dalla presenza di disfunzione endoteliale che consente l'esposizione del muscolo liscio della tunica media a stimoli vasocostrittori come le catecolamine, il trombossano A_2, la serotonina, l'istamina e l'endotelina (489). Inoltre, la disfunzione endoteliale può squilibrare la vasodilatazione coronarica flusso-dipendente a causa della ridotta produzione e rilascio di ossido nitrico (490) e dell'incremento della fosforilazione delle catene leggere della miosina, un momento importante della contrazione del muscolo liscio (491). Ci può essere uno squilibrio tra fattori vasodilatatori prodotti dall'endotelio (cioè prostaciclina, ossido nitrico) e fattori vasocostrittori (cioè endotelina, angiotensina II) in favore di questi ultimi (492). Inoltre, c'è evidenza di coinvolgimento del sistema nervoso autonomo con una riduzione del tono parasimpatico e un aumento della reattività dei recettori vascolari α-adrenergici (490, 493, 494). Indipendentemente dal meccanismo, il rischio di spasmo focale è transitorio, ma ricorrente.

3. Diagnosi. La diagnosi di angina variante viene fatta tramite la dimostrazione di un sopraslivellamento ST, in un paziente durante un fastidio toracico transitorio (che in genere si verifica a riposo), che si risolve quando scompare il fastidio toracico. Se alla coronarografia si riscontra un vaso angiograficamente normale o solamente con placche non ostruttive, la spiegazione più probabile è lo spasmo dell'arteria coronarica. Se il paziente presenta un episodio spontaneo di sopraslivellamento ST durante la coronarografia, si può visualizzare uno spasmo focale severo di una coronaria epicardica. Se lo spasmo persiste, si può verificare un IM; questo rappresenta una rara complicanza nei pazienti con angina variante che hanno delle coronarie normali o quasi alla coronarografia. Comunque, l'IM è comune quando lo spasmo coronarico complica una malattia coronarica ostruttiva multivasale (478). La coronarografia può mostrare lesioni ostruttive e l'aumento del tono vasale in un tratto stenotico può determinare un'occlusione completa e il quadro di un imminente infarto miocardico che regredisce con la risoluzione dell'aumento del tono vasomotore.

Se la coronarografia è normale o mostra esclusivamente placche non ostruttive e si è in grado di dimostrare un sopraslivellamento ST transitorio al momento in cui il paziente accusa il fastidio toracico, si può fare una diagnosi presuntiva di angina di Prinzmetal e non sono necessari ulteriori test. La chiave è l'osservazione dell'ECG al momento dell'attacco. Se gli attacchi si verificano frequentemente, un ECG ambulatoriale 24-h può essere utile nello stabilire la diagnosi. In assenza di sopraslivellamento ST associato a un fastidio toracico, una serie di test provocativi (metilergonovina, acetilcolina e metacolina) può far precipitare uno spasmo coronarico che può essere visualizzato angiograficamente ed è accompagnato, nei pazienti con angina variante di Prinzmetal, a un sopraslivellamento ST (495). Il paziente dovrebbe sospendere la terapia con nitrati e calcioantagonisti prima di eseguire i test provocativi. L'iperventilazione eseguita per 6 minuti nelle ore diurne o dopo un esercizio è un altro test per lo spasmo coronarico (496). I pazienti con un test dell'iperventilazione positivo hanno una probabilità più alta di avere attacchi più frequenti, spasmo multivasale e un blocco AV di grado avanzato o tachicardie ventricolari, rispetto ai pazienti che hanno un test dell'iperventilazione negativo (496). Dal momento che i test provocativi possono determinare occasionalmente uno spasmo prolungato, intenso e anche multivasale, che richiede NTG o calcioantagonisti intracoronarici per la risoluzione, i test che richiedono iniezioni endovenose dovrebbero essere eseguiti in un laboratorio di emodinamica con un catetere posizionato nell'arteria coronarica per iniettare questi farmaci (497). I farmaci precedentemente menzionati, che sono usati per far precipitare uno spasmo coronarico, non sempre sono

prontamente disponibili e perciò può essere usata anche l'iperventilazione.

4. Trattamento. In genere lo spasmo coronarico risponde bene a NTG, ai nitrati ad azione prolungata e ai calcioantagonisti (498-500). Il paziente dovrebbe smettere di fumare. Di solito si inizia la terapia con un calcioantagonista a dosi elevate (240-480 mg/d di verapamil, 120-360 mg/d di diltiazem, 60-120 mg/d di nifedipina). Se gli episodi non vengono completamente eliminati si può aggiungere un calcioantagonista di un'altra classe o i nitrati ad azione prolungata. È stato riportato un beneficio anche con i bloccanti dei recettori α specialmente in quei pazienti che non rispondono completamente ai calcioantagonisti e ai nitrati (491). Nei pazienti che sviluppano uno spasmo coronarico (indotto o no) durante la coronarografia, dovrebbero essere iniettati 0,3 mg di NTG direttamente nella coronaria coinvolta.

5. Prognosi. In genere la prognosi, nei pazienti con angina variante sottoposti a terapia, è eccellente. Yasue et al. (501) hanno riportato una percentuale globale di sopravvivenza a 5 anni dall'89% al 97%. La prognosi è particolarmente favorevole nei pazienti con coronarie normali o quasi alla coronarografia. In un follow-up di 3 anni su circa 300 pazienti, l'incidenza della morte improvvisa era del 3,6% e l'incidenza di IM era del 6,5% (501). I pazienti con spasmo coronarico sovrapposto a una malattia coronarica ostruttiva fissa avevano una prognosi peggiore. In uno studio su 162 pazienti, eseguito da Rovai et al. (479), i pazienti con coronarie normali o malattia di un vaso coronarico avevano una percentuale di sopravvivenza a 5 anni del 95% rispetto all'80% dei pazienti con malattia multivasale. Percentuali di sopravvivenza quasi identiche sono state riportate in un precedente studio, condotto da Walling et al. (478).

G. Sindrome X

Raccomandazioni

Classe I

1. **Rassicurazione e terapia medica con nitrati, β-bloccanti e calcioantagonisti da soli o in associazione. *(Livello di evidenza: B)***
2. **Riduzione dei fattori di rischio. *(Livello di evidenza: C)***

Classe IIb

1. **Ultrasonografia intracoronarica per evidenziare lesioni ostruttive non diagnosticate in precedenza. *(Livello di evidenza: B)***
2. **Se non sono disponibili ECG durante dolore toracico e non può essere escluso uno spasmo coronarico, coronarografia e test provocativi con metilergonovina, acetilcolina e metacolina. *(Livello di evidenza: C)***
3. **HRT nelle donne in postmenopausa, a meno che non vi siano controindicazioni. *(Livello di evidenza: C)***
4. **Imipramina per la persistenza del dolore toracico nonostante le misure terapeutiche di classe I. *(Livello di evidenza: C)***

Classe III

1. **Terapia medica con nitrati, β-bloccanti e calcioantagonisti per i pazienti con dolore toracico non cardiaco. *(Livello di evidenza: C)***

1. Definizione e quadro clinico. Il termine "sindrome X" è usato per descrivere pazienti con angina o fastidio simil anginoso associato allo sforzo, con sottoslivellamento ST al test al tappeto rotante e coronarie normali o con lesioni non ostruttive alla coronarografia. Questa entità andrebbe differenziata dalla "sindrome X metabolica" che descrive pazienti con insulino-resistenza, iperinsulinemia, dislipidemia, ipertensione e obesità addominale. Dovrebbe essere anche differenziata dal dolore toracico non cardiaco. La sindrome X è più comune nelle donne che negli uomini (354, 502). Il dolore toracico può variare da quello tipico dell'angina pectoris, a dolore toracico con caratteristiche atipiche, a dolore toracico che simula una UA, secondaria a malattia coronarica (502). Altre caratteristiche atipiche possono essere il dolore toracico prolungato e il dolore toracico non responsivo a NTG (503). Più spesso, il dolore toracico si verifica con l'attività e simula un'angina pectoris secondaria a una malattia coronarica stabile. Comunque, dal momento che il dolore toracico può aumentare in frequenza o intensità, o può verificarsi a riposo, il paziente può presentarsi con il quadro clinico della UA. Per questo motivo, questa sindrome viene trattata in questo capitolo. La causa del disturbo e del sottoslivellamento ST nei pazienti con sindrome X non è ben conosciuto. Le cause più frequentemente proposte sono uno squilibrio della vasodilatazione arteriosa dipendente dall'endotelio con una ridotta produzione di ossido nitrico, aumento della sensibilità alla stimolazione simpatica o vasocostrizione coronarica in risposta all'esercizio (355, 504, 505). C'è una evidenza crescente che questi pazienti hanno frequentemente anche un aumento della risposta al dolore e un'anomala percezione del dolore.

La diagnosi di sindrome X si basa sull'esclusione di ostruzioni critiche di una coronaria epicardica nei pazienti con disturbi toracici da sforzo che hanno un sottoslivellamento ST all'esercizio su tappeto rotante. Altre cause di fastidio toracico simil-anginoso non associate a patologie cardiache, come le alterazioni della motilità esofagea, la fibromialgia e la costocondrite, andrebbero escluse. In aggiunta, nei pazienti con una presentazione clinica compatibile con angina variante, lo spasmo coronarico dovrebbe essere escluso con l'assenza di sopraslivellamento ST associato al fastidio toracico o mediante test provocativi. Le immagini di perfusione miocardica possono essere alterate a causa di un'anomala risposta chiazzata all'esercizio da parte del microcircolo, che può determinare una riduzione del flusso coronarico a regioni differenti del miocardio (355).

La prognosi a medio termine dei pazienti con sindrome X è eccellente (502, 503, 506). Il registro CASS ha riportato una percentuale di sopravvivenza a 7 anni del 96% nei pazienti con dolore toracico anginoso, coronarie angiograficamente normali e una LVEF >0,50 (507). Il follow-up a lungo termine mostra che, di solito, la funzione ventricolare sinistra rimane normale (503), sebbene ci siano stati dei riscontri di progressiva disfunzione ventricolare sinistra e molti pazienti continuino ad avere dolore toracico che richiede terapia (508).

2. Trattamento. Dal momento che la prognosi a lungo termine è eccellente, la terapia più importante è rappresentata dalla rassicurazione e dal sollievo dai sintomi. Comunque è comune la persistenza della sintomatologia e molti pazienti non ritorna-

no a lavorare (503). La dimostrazione di coronarie normali alla coronarografia può essere rassicurante. In uno studio, dopo una coronarografia normale, si riscontrava una ridotta necessità di ricovero in ospedale per cause cardiache.

Sia i β-bloccanti che i calcioantagonisti si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli episodi di fastidio toracico (509, 510). Effetti benefici con la terapia con nitrati si osservano in circa la metà dei pazienti (511). L'uso dei bloccanti α-adrenergici potrebbe sembrare una terapia razionale, ma i risultati di alcuni piccoli trial non sono concordanti (512). L'imipramina, 50 mg qd, ha avuto successo in alcune sindromi di dolore cronico, compresa la sindrome X, riducendo la frequenza di dolore toracico del 50% (513). La terapia estrogenica sostitutiva nelle donne in postmenopausa con angina e coronarie angiograficamente normali si è dimostrato efficace nel far regredire la vasocostrizione coronarica indotta dall'acetilcolina, migliorando, presumibilmente, la vasomotilità coronarica dipendente dall'endotelio (514). In uno studio controllato con placebo, in doppio cieco, Rossano et al. (515) hanno riscontrato che i cerotti cutanei di estrogeni, in 25 donne in epoca postmenopausale con sindrome X, riducevano la frequenza degli episodi di dolore toracico del 50%. È indicato che il paziente venga rassicurato sulla eccellente prognosi a medio termine e che venga trattato con nitrati ad azione prolungata. Se il paziente continua ad avere episodi di dolore toracico può essere iniziata la terapia con un calcioantagonista o un β-bloccante (510). Infine, 50 mg qd di imipramina si sono dimostrati utili nel ridurre la frequenza degli episodi di dolore toracico. Se i sintomi persistono, dovrebbero essere escluse altre cause di dolore toracico, specialmente le alterazioni della motilità esofagea.

APPENDICE 1. DEFINIZIONE DELLA TERMINOLOGIA LEGATA ALLA UA

- **Sindrome coronarica acuta:** ogni insieme di segni clinici o sintomi suggestivi di IMA o UA. Questa sindrome comprende i pazienti con IMA, STEMI, NSTEMI, IM diagnosticato con un movimento enzimatico, IM diagnosticato con marker biologici, IM con diagnosi ECG tardiva e UA. Questo termine è utile per riferirsi genericamente a pazienti che, all'ultimo, hanno avuto una di queste diagnosi per descrivere le alternative terapeutiche prima che la diagnosi venga definitivamente confermata. Questo termine viene anche usato in prospettiva per identificare, al momento della presentazione iniziale, quei pazienti per cui dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento per IMA o UA. **Sindrome coronarica acuta probabile** è un termine che viene comunemente usato e rappresenta la prima valutazione di un paziente al momento della presentazione iniziale. **Sindrome coronarica acuta possibile** è utile come diagnosi secondaria quando una diagnosi secondaria sembra più probabile, ma non è stato escluso un processo ischemico acuto come possibile causa dei sintomi presentati dal paziente.
- **Infarto miocardico acuto:** un processo acuto di ischemia miocardica con una gravità e durata sufficienti a determinare un danno miocardico permanente. Clinicamente, la diagnosi di un danno miocardico permanente è fatta tipicamente quando si nota un aumento e una normalizzazione dei marker biologici cardiaci indicativi di necrosi miocardica che può essere accompagnata o no dallo sviluppo di onde Q all'ECG. Un danno miocardico permanente può anche essere diagnosticato quando si osserva un'evidenza istologica di necrosi miocardica all'autopsia.
- **Angina pectoris:** una sindrome clinica tipicamente caratterizzata da un dolore profondo, scarsamente localizzata nel petto o sul braccio, riproducibilmente associato allo sforzo fisico o allo stress mentale che si risolve prontamente (cioè in meno di 5 minuti) con il riposo o con NTG sublinguale. Il dolore dell'angina è spesso difficile da descrivere per il paziente e molti non lo considerano "dolore". I pazienti con UA possono presentare un dolore che ha tutte le qualità dell'angina tipica escluso il fatto che gli episodi sono più severi e prolungati e si possono verificare a riposo con una relazione allo sforzo o allo stress sconosciuta. Nella maggior parte, ma non in tutti, questi sintomi riflettono un'ischemia miocardica causata da una significativa malattia coronarica sottostante.
- **Malattia coronarica angiograficamente significativa:** la malattia coronarica viene tipicamente giudicata "significativa" se c'è una stenosi ⩾70% del diametro, valutata visivamente, di uno o più segmenti di una coronaria epicardica o una stenosi ⩾50% del diametro del tronco comune. Il termine "malattia coronarica significativa", usato in queste linee guida, non implica una significatività *clinica*, ma si riferisce solo alle stenosi *angiograficamente significative*.
- **Malattia coronarica:** sebbene una serie di processi patologici, oltre all'aterosclerosi, possa coinvolgere le arterie coronariche, il termine "malattia coronarica" si riferisce al restringimento aterosclerotico delle coronarie epicardiche maggiori.
- **Infarto miocardico acuto diagnosticato con un movimento enzimatico o di marker biologici:** aumento diagnostico degli enzimi cardiaci o dei marker biologici (es. troponina) che indica un preciso danno cardiaco in assenza di modificazioni ECG diagnostiche (onde Q o sopraslivellamento ST).
- **Cardiopatia ischemica:** una forma di patologia cardiaca con manifestazioni primarie dovute a un'ischemia miocardica che deriva da una malattia coronarica su base aterosclerotica. Questo termine comprende uno spettro di condizioni che vanno dalla fase preclinica asintomatica all'IMA e alla morte improvvisa cardiaca.
- **Probabilità:** usata in queste linee guida per riferirsi alla probabilità di una diagnosi sottostante di malattia coronarica particolarmente significativa.
- **Ischemia miocardica:** una condizione in cui la richiesta di ossigeno del miocardio e la rimozione dei metaboliti scendono sotto i livelli normali, con la richiesta di ossigeno che supera il rifornimento. Come conseguenza il macchinario metabolico della cellula si squilibra determinando diversi gradi di disfunzione sistolica (contrazione) o diastolica (rilasciamento). In genere l'ischemia viene diagnosticata indirettamente attraverso tecniche che dimostrano la riduzione del flusso sanguigno miocardico o le sue conseguenze sulla contrattilità miocardica.
- **Infarto miocardico non-Q:** un IMA che non è associato alla comparsa di nuove onde Q all'ECG. La diagnosi di IM non-Q è spesso difficile da fare subito dopo l'evento e viene

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

fatta comunemente solo retrospettivamente sulla base dell'aumento dei livelli degli enzimi cardiaci.

- **Infarto miocardico senza sopraslivellamento ST:** NSTEMI è un processo acuto di ischemia miocardica di sufficiente gravità e durata da determinare una necrosi miocardica (vedi Infarto Miocardico Acuto). L'ECG iniziale, nei pazienti con NSTEMI, non mostra un sopraslivellamento ST; la maggior parte dei pazienti che presenta un NSTEMI non sviluppa onde Q all'ECG e alla fine viene diagnosticato come IM non-Q. NSTEMI è distinto dalla UA per mezzo del riscontro di marker cardiaci indicativi di necrosi miocardica nel NSTEMI e dall'assenza di un aumento anomalo di questi marker biologici nei pazienti con UA.
- **Angina post-infartuale:** UA che si verifica da 1 a 60 giorni dopo un IMA.
- **Infarto miocardico acuto candidato alla riperfusione:** una condizione caratterizzata da una presentazione clinica compatibile con IMA associata a sopraslivellamento ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza o sottoslivellamento ST anteriore con onde T appuntite all'ECG.
- **Angina instabile:** un processo acuto di ischemia miocardica di intensità e durata non sufficienti da causare una necrosi miocardica. I pazienti con UA tipicamente non presentano un sopraslivellamento ST all'ECG e non si osserva un rilascio di marker biologici indicativi di necrosi miocardica nel sangue.
- **Angina variante:** una sindrome clinica di dolore a riposo e sopraslivellamento ST reversibile senza una successiva evidenza enzimatica di IMA. In alcuni pazienti, la causa di questa sindrome sembra essere il vasospasmo coronarico isolato, spesso nel punto di una placca coronarica non significativa, anche se la maggioranza dei pazienti con angina variante ha una malattia coronarica angiograficamente significativa.

APPENDICE 2. ABBREVIAZIONI

AAFP = American Academy of Family Physicians
ACC = American College of Cardiology
ACE = enzima convertente l'angiotensina
ACE-inibitore = inibitore dell'enzima convertente l'angiotensina
ACEP = American College of Emergency Physicians
ACIP = Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot
ACP-ASIM = American College of Physicians – American Society of Internal Medicine
ACS = sindrome coronarica acuta
ACT = tempo di anticoagulazione attivato
ADP = adenosina difosfato
AHA = American Heart Association
AHCPR = Agency of Healt Care Policy and Research
IMA = infarto miocardico acuto
aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata
ASA = aspirina
ATACS = Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes
AV = atrioventricolare
BARI = Bypass Angioplasty Revascularization Investigation
CABG = bypass aorto-coronarico
CABRI = Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation
CAD = cardiopatia ischemica
CAPRIE = Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events
CAPTURE = c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina
CARS = Coumadin Aspirin Reinfarction Study
CASS = Coronary Artery Surgery Study
CCS = Canadian Cardiovascular Society
CHAMP = Combination Hemotherapy And Mortality Prevention
cGMP = guanosinmonofostato ciclico
CHF = insufficienza cardiaca congestizia
IC = intervallo di confidenza
CK = creatin-kinasi
CLASSICS = CLopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study
COPD = broncopneumopatia cronica ostruttiva
CRP = proteina C-reattiva
cTnI = TnI cardio-specifica
cTnT = TnT cardio-specifica
CURE = Clopidogrel in Unstable angina to Prevent ischemic Events
DANAMI = DANish trial in Acute Myocardial Infarction
DATA = Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase
DAVIT = Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction
DEA = Dipartimento di Emergenza e Accettazione
DRS = Diltiazem Reinfarction Study
DTS = Duke Treadmill Score
EAST = Emory Angioplasty versus Surgery Trial
ECG = elettrocardiogramma a 12 derivazioni, elettrocardiografico
ED = Pronto Soccorso (Emergency Department)/ DEA (Dipartimento di Emergenza e Accettazione)
EF = frazione di eiezione (del ventricolo sinistro)
EPIC = Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications

EPILOG = Evaluation of PTCA to Improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa receptor blockade

EPISTENT = Evaluation of Platelet Iib/IIIa Inhibitor for STENTing

ESSENCE = Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events

ev = endovena

FRAXIS = FRAXiparine in Ischaemic Syndrome

FRIC = FRagmin In unstable Coronary artery disease study

FRISC = FRagmin during Instability in Coronary Artery Disease

FRISC II = Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease

GABI = German Angioplasty Bypass Surgery Investigation

GISSI-1 = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Micoardico-1

GISSI-3 = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3

GP = glicoproteina

GUSTO-II = Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-II

HDL = lipoproteine ad alta densità

HERS = Heart and Estrogen/progestin Replacement Study

HINT = Holland Interuniveristy Nifedipine/metoprolol Trial

HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation

HRT = terapia ormonale sostitutiva

IABP = contropulsatore aortico

IM = infarto miocardico

IMPACT = Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis

ISIS = Internationat Study of Infarct Survival

LAD = arteria discendente anteriore

LBBB = blocco di branca sinistra

LDL = lipoproteine a bassa densità

LMWH = eparina a basso peso molecolare

LV = ventricolo sinistro, ventricolare sinistra

MATE = Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion

MDPIT = Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial

MET = equivalente metabolico

MB = isoenzima del muscolo cardiaco della creatin-kinasi

MM = isoenzima del muscolo scheletrico della creatin-kinasi

MR = insufficienza mitralica

MVO_2 = consumo miocardico di ossigeno

NCEP = National Cholesterol Education Program

NHAAP = National Heart Attack Alert Program

NHLBI = National Heart, Lung, and Blood Institute

NSTEMI = infarto miocardico senza sopraslivellamento ST

NTG = nitroglicerina

OASIS = Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes

OR = odds ratio

PCI = intervento percutaneo coronarico

PR ECG = segmento PR

PRISM = Platelet Receptor Inhibitor in Ischemic Syndrome Management

PRISM-PLUS = Platelet Receptor Inhibitor in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms

PTCA = angioplastica coronarica percutanea transluminale

PURSUIT = Platelet Glicoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy

RESTORE = Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis

RISC = Research Group in Instability in Coronary Artery Disease

RITA = Randomized Intervention Treatment of Angina

RR = rischio relativo

SHEP = Systolic Hypertension in the Elderly Program

SHOCK = SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK

STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento ST

STS = Society of Thoracic Surgeons

SVG = graft in vena safena

TIMI = Thrombolysis In Myocardial Infarction

TIMI 9A e 9B = Thrombolysis and Thrombin Inhibition In Myocardial Infarction

TnC = troponina C

TnI = troponina I

TnT = troponina T

TTP = porpora trombotica trombocitopenica

UA = angina instabile

UFH = eparina non frazionata

UKPDS = UK Prospective Diabetes Study

VA = Veterans Administration

VANQWISH = Veterans Affair Non-Q-Wave Infarction Strategie in Hospital

WISE = Women's Ischemia Syndrome Evaluation

STAFF

American College of Cardiology

Christine W. McEntee, Executive Vice President

Dawn R. Phoubandith, MSW, Assistant Director, Practice Guidelines

Kristi R. Mitchell, MPH, Researcher, Scientific and Research Services

Gwen C. Pigman, MLS, Assistant Director, On-Line and Library Services

American Heart Association

Rodman D. Starke, MD, FACC, Senior Vice President

Kathryn A. Taubert, PhD, Director, Division of Cardiovascular Science

Agency for Healthcare Research and Quality

UCSF-Stanford Evidence-based Practice Center

Mark A. Hlatky, MD, FACC, Center Co-Director

Paul A. Heidenreich, MD, FACC, Principal Investigator

Alan Go, MD, Co-Investigator

Kathryn Melsop, MS, Research Associate

Kathryn McDonald, MM, Center Coordinator

REFERENZE BIBLIOGRAFICHE

1. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: diagnosis and management. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1994:1; AHCPR Publication No 94-0602.
2. National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998:13; data from Vital and Health Statistics.
3. Nourjah P. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 1997 emergency department summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999:304; advance data from Vital and Health Statistics.
4. Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al. One-year results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) IIIB clinical trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 1995;26:1643-1650.
5. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). 1999 update; http://www.acc.org/clinical/guidelines/ami.html (accessed August 30, 1999).
6. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999;45:1104-1121.
7. Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management (editorial). Circulation 1998;98:2219-2222.
8. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Circulation 1989; 80:410-414.
9. Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). Circulation 1976; 54:522-523.
10. PURSUIT Trial Investigators, Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators: Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. N Engl J Med 1998;339:436-443.
11. Selker HP, Beshansky JR, Griffith JL, et al. Use of the acute cardiac ischemia time-insensitive predictive instrument (ACI-TIPI) to assist with triage of patients with chest pain or other symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter, controlled clinical trial. Ann Intern Med 1998;129:845-855.
12. Ghali JK, Cooper RS, Kowatly I, Liao Y. Delay between onset of chest pain and arrival to the coronary care unit among minority and disadvantaged patients. J Natl Med Assoc 1993;85:180-184.
13. Hargarten K, Chapman PD, Stueven HA, et al. Prehospital prophylactic lidocaine does not favorably affect outcome in patients with chest pain. Ann Emerg Med 1990;19:1274-1279.
14. Newby LK, Califf RM, Guerci A, et al. Early discharge in the thrombolytic era: an analysis of criteria for uncomplicated infarction from the Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO) trial. J Am Coll Cardiol 1996;27: 625-632.
15. Maynard C, Weaver WD, Lambrew C, Bowlby LJ, Rogers WJ, Rubison RM. Factors influencing the time to administration of thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (data from the National Registry of Myocardial Infarction). Participants in the National Registry of Myocardial Infarction. Am J Cardiol 1995;76:548-552.
16. Weaver WD, Cerqueira M, Hallstrom AP, et al. Prehospital-initiated vs hospital-initiated thrombolytic therapy: the Myocardial Infarction Triage and Intervention Trial. JAMA 1993;270:1211-1216.
17. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. J Thromb Thrombolysis 1998;6:63-74.
18. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation 1998;97:1195-1206.
19. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the TIMI IIIB trial. Thrombolysis In Myocardial Ischemia. Circulation 1994;89:1545-56.
20. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991;265:3255-3264.
21. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction [erratum appears in N Engl J Med 1998; 339:415]. N Engl J Med 1998;338:1488-1497.
22. Cohen M, Stinnett S, Weatherley B, et al. Predictors of recurrent ischemic events and death in unstable coronary artery disease after treatment with combination antithrombotic therapy. Am Heart J 2000;139:962-970.
23. Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, et al. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation 1981;64:360-367.
24. Pryor DB, Harrell FEJ, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. Am J Med 1983;75:771-780.
25. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. Ann Intern Med 1993;118:81-90.
26. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. J Am Coll Cardiol 1999;33:2092-2197.
27. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. Arch Intern Med 1985;145:65-69.

28. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WBJ. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease: a prospective multicenter clinical trial. N Engl J Med 1984;310:1273-1278.
29. Selker HP, Griffith JL, D'Agostino RB. A tool for judging coronary care unit admission appropriateness, valid for both real-time and retrospective use. A time-insensitive predictive instrument (TIPI) for acute cardiac ischemia: a multicenter study [erratum appears in Med Care 1992;30:188]. Med Care 1991;29:610-627.
30. Brieger DB, Mak KH, White HD, et al. Benefit of early sustained reperfusion in patients with prior myocardial infarction (the GUSTO-I trial): Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Arteries. Am J Cardiol 1998;81:282-287.
31. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. N Engl J Med 1999; 341:226-232.
32. Hochman JS, McCabe CH, Stone PH, et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIB. TIMI Investigators. Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1997;30:141-148.
33. Scirica BM, Moliterno DJ, Every NR, et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (the GUARANTEE Registry). The GUARANTEE Investigators. Am J Cardiol 1999;84:1145-1150.
34. Holmes DRJ, White HD, Pieper F, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. J Am Coll Cardiol 1999;33:412-419.
35. White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy: results from the GUSTO-I trial. Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. Circulation 1996;94:1826-1833.
36. Jayes RLJ, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Do patients' coronary risk factor reports predict acute cardiac ischemia in the emergency department? A multicenter study. J Clin Epidemiol 1992; 45:621-626.
37. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol 1997;30:171-179.
38. Mueller HS, Cohen LS, Braunwald E, et al. Predictors of early morbidity and mortality after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. Analyses of patient subgroups in the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase II. Circulation 1992;85:1254-1264.
39. Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Circulation 1993;87:53-58.
40. Barbash GI, White HD, Modan M, et al. Acute myocardial infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Eur Heart J 1995;16:313-316.
41. Katz DA, Griffith JL, Beshansky JR, Selker HP. The use of empiric clinical data in the evaluation of practice guidelines for unstable angina. JAMA 1996;276:1568-1574.
42. Califf RM, Mark DB, Harrell FEJ, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1988;11:20-26.
43. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. J Am Coll Cardiol 1985;5:1055-1063.
44. White LD, Lee TH, Cook EF, et al. Comparison of the natural history of new onset and exacerbated chronic ischemic heart disease. The Chest Pain Study Group. J Am Coll Cardiol 1990;16:304-310.
45. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, et al. SHould we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shocK: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. The SHOCK Trial Study Group. Am Heart J 1999;137:313-21.
45a. Holmes DR Jr, Berger BP, Hochman JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. Circulation 1999;100:2067-73.
46. Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group [erratum appears in Ann Emerg Med 1997;29:310]. Ann Emerg Med 1997;29:13-87.
47. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). Am J Cardiol 1989;64:1087-1092.
48. Zaacks SM, Liebson PR, Calvin JE, Parrillo JE, Klein LW. Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: does the clinical diagnosis have therapeutic implications? J Am Coll Cardiol 1999;33:107-118.
49. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707-713.
50. Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. J Gen Intern Med 1990;5: 381-388.
51. Fesmire FM, Percy RF, Wears RL. Diagnostic and prognostic importance of comparing the initial to the previous electrocardiogram in patients admitted for suspected acute myocardial infarction [see comments]. South Med J 1991;84:841-846.
52. Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-763.
53. Eisenberg PR, Kenzora JL, Sobel BE, Ludbrook PA, Jaffe AS. Relation between ST segment shifts during ischemia and thrombin activity in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 1991;18:898-903.
54. Matetzky S, Freimark D, Feinberg MS, et al. Acute myocardial infarction with isolated ST-segment elevation in posterior chest leads V7-9: "hidden" ST-segment elevations revealing acute posterior infarction. J Am Coll Cardiol 1999;34:748-753.
55. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. Am Heart J 1989;117:657-665.
56. Haines DE, Raabe DS, Gundel WD, Wackers FJ. Anatomic and prognostic significance of new T-wave inversion in unstable angina. Am J Cardiol 1983;52:14-18.
57. Renkin J, Wijns W, Ladha Z, Col J. Reversal of segmental hypokinesis by coronary angioplasty in patients with unstable angina, persistent T wave inversion, and left anterior descending coronary artery stenosis. Additional evidence for myocardial stunning in humans [see comments]. Circulation 1990;82:913-921.
58. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. J Gen Intern Med 1990;5:365-373.
59. Slater DK, Hlatky MA, Mark DB, Harrell FEJ, Pryor DB, Califf RM. Outcome in suspected acute myocardial infarction with normal or minimally abnormal admission electrocardiographic findings. Am J Cardiol 1987;60:766-770.
60. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis In Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol 1997;30:133-140.
61. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. N Engl J Med 1996;335:1333-1341.
62. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342-1349.
63. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. Am J Cardiol 1999;84:379-385.
64. Lloyd-Jones DM, Camargo CAJ, Lapuerta P, Giugliano RP, O'Donnell CJ. Electrocardiographic and clinical predictors of acute myocardial infarction in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;81:1182-1186.

65. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, et al. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. J Am Coll Cardiol 1998;32:17-27.
66. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. J Am Coll Cardiol 1989;13:1495-1502.
67. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. Relation of angiographic detected intracoronary thrombus and silent myocardial ischemia in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1990;66:1381-1382.
68. Hedges JR, Young GP, Henkel GF, Gibler WB, Green TR, Swanson JR. Serial ECGs are less accurate than serial CK-MB results for emergency department diagnosis of myocardial infarction. Ann Emerg Med 1992;21:1445-1450.
69. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, et al. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. Heart 1996;75:222-228.
70. Patel DJ, Knight CJ, Holdright DR, et al. Long-term prognosis in unstable angina: the importance of early risk stratification using continuous ST segment monitoring. Eur Heart J 1998;19:240-249.
71. McNutt RA, Selker HP. How did the acute ischemic heart disease predictive instrument reduce unnecessary coronary care unit admissions? Med Decis Making 1988;8:90-94.
72. Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules: applications and methodological standards. N Engl J Med 1985; 313:793-799.
73. Goldman L, Weinberg M, Weisberg M, et al. A computer-derived protocol to aid in the diagnosis of emergency room patients with acute chest pain. N Engl J Med 1982;307:588-596.
74. Goldman L, Cook EF, Brand DA, et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. N Engl J Med 1988;318:797-803.
75. Lee TH, Juarez G, Cook EF, et al. Ruling out acute myocardial infarction: a prospective multicenter validation of a 12-hour strategy for patients at low risk. N Engl J Med 1991;324:1239-1246.
76. Grijseels EW, Deckers JW, Hoes AW, et al. Pre-hospital triage of patients with suspected myocardial infarction: evaluation of previously developed algorithms and new proposals. Eur Heart J 1995;16: 325-332.
77. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 1991;83:1107-1109.
78. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set." Circulation 1994;89:872-881.
79. Roberts R, Fromm RE. Management of acute coronary syndromes based on risk stratification by biochemical markers: an idea whose time has come. Circulation 1998;98:1831-1833.
80. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. Am J Clin Pathol 1981;75:711-715.
81. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. Clin Chem 1995;41:1266-1272.
82. Puleo PR, Meyer D, Wathen C, et al. Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase-MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. N Engl J Med 1994;331:561-566.
83. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med 1997;337:1648-1653.
84. Antman EM, Grudzien C, Mitchell RN, Sacks DB. Detection of unsuspected myocardial necrosis by rapid bedside assay for cardiac troponin T. Am Heart J 1997;133:596-598.
85. Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. Clin Chem 1997;43:2047-2051.
86. Pettijohn TL, Doyle T, Spiekerman AM, Watson LE, Riggs MW, Lawrence ME. Usefulness of positive troponin-T and negative creatine kinase levels in identifying high-risk patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997;80:510-511.
87. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997;95:2053-2059.
88. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease: additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. Eur Heart J 1997;18:762-770.
89. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC Study Group. Circulation 1996;93:1651-1657.
90. Wu AH. A comparison of cardiac troponin T and cardiac troponin I in patients with acute coronary syndromes. Coron Artery Dis 1999;10:69-74.
91. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels: c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. N Engl J Med 1999;340:1623-1629.
92. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet 1999;354:1757-1762.
93. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Troponin T identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit from long-term antithrombotic protection. Fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1997;29:43-48.
94. Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. J Am Coll Cardiol 1998;31:326-330.
95. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med 1992;327: 146-150.
96. Christenson RH, Duh SH, Newby LK, et al. Cardiac troponin T and cardiac troponin I: relative values in short-term risk stratification of patients with acute coronary syndromes. GUSTO-IIa Investigators. Clin Chem 1998;44:494-501.
97. Gokhan CV, Gok H, Kaptanoglu B. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. Int J Cardiol 1996;53:237-244.
98. Ravkilde J, Nissen H, Horder M, Thygesen K. Independent prognostic value of serum creatine kinase isoenzyme MB mass, cardiac troponin T and myosin light chain levels in suspected acute myocardial infarction: analysis of 28 months of follow-up in 196 patients. J Am Coll Cardiol 1995;25:574-581.
99. Ravkilde J, Horder M, Gerhardt W, et al. Diagnostic performance and prognostic value of serum troponin T in suspected acute myocardial infarction. Scand J Clin Lab Invest 1993;53:677-685.
100. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. BMJ 1996;313:262-264.
101. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease: TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial ischemia. Circulation 1997;96:2578-2585.
102. Brscic E, Chiappino I, Bergerone S, et al. Prognostic implications of detection of troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;82:971-973.
103. Olatidoye AG, Wu AH, Feng YJ, Waters D. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac events with meta-analysis comparing published studies. Am J Cardiol 1998;81:1405-1410.
104. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1998;82:715-719.
105. Yang Z, Zhang W, Liu Y. Prognostic efficacy of troponin T measurement in angina pectoris. Chin Med J (Engl) 1995;108: 626-630.
106. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. Am J Cardiol 1999;83:155-158.
107. Zaninotto M, Altinier S, Lachin M, Celegon L, Plebani M. Strategies for the early diagnosis of acute myocardial infarction using biochemical markers. Am J Clin Pathol 1999;111:399-405.

108. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic Marker Cooperative Study for the diagnosis of myocardial infarction. Circulation 1999;99:1671-1677.
109. Apple FS. Clinical and analytical standardization issues confronting cardiac troponin I [see comments]. Clin Chem 1999;45:18-20.
110. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, Roberts CS, Miller WG, Jesse RL. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. Am J Emerg Med 1997;15:14-19.
111. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Early diagnosis and exclusion of acute myocardial infarction using biochemical monitoring. The BIOMACS Study Group. Biochemicals Markers of Acute Coronary Syndromes. Coron Artery Dis 1995;6:321-8.
111a. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. Circulation 2000;102:118-22.
112. Apple FS, Christenson RH, Valdes RJ, et al. Simultaneous rapid measurement of whole blood myoglobin, creatine kinase MB, and cardiac troponin I by the triage cardiac panel for detection of myocardial infarction. Clin Chem 1999;45:199-205.
113. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Serial creatinine kinase (CK) MB testing during the emergency department evaluation of chest pain: utility of a 2-hour deltaCK-MB of +1.6 ng/ml. Am Heart J 1998;136:237-244.
114. Fesmire FM. Delta CK-MB outperforms delta troponin I at 2 hours during the initial EF evaluation of chest pain. Am J Emerg Med 2000;18:1-8.
115. Ardissino D, Merlini PA, Gamba G, et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. Circulation 1996;93:1634-1639.
116. Becker RC, Cannon CP, Bovill EG, et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction (TIMI IIIB trial) Am J Cardiol 1996;78:142-147.
117. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol 2000;35:358-362.
118. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1997;80:1002-1006.
119. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. Circulation 1996;94:874-877.
120. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Lancet 1997;349:462-466.
121. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis In Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol 1998;31:1460-1465.
122. Ghaisas NK, Shahi CN, Foley B, et al. Elevated levels of circulating soluble adhesion molecules in peripheral blood of patients with unstable angina. Am J Cardiol 1997;80:617-619.
123. Cannon CP, O'Gara PT. Critical pathways for acute coronary syndromes. In: Cannon CP, ed. Management of acute coronary syndromes. Totowa, NJ: Humana Press; 1999:611-627.
124. Graff L, Joseph T, Andelman R, et al. American College of Emergency Physicians information paper: Chest pain units in emergency departments: a report from the Short-Term Observation Services Section. Am J Cardiol 1995;76:1036-1039.
125. Brillman J, Mathers-Dunbar L, Graff L, et al. Management of observation units. Ann Emerg Med 1995;25:823-830.
126. Graff LG, Dallara J, Ross MA, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain patient from the Chest Pain Evaluation Registry (CHEPER) study. Am J Cardiol 1997;80: 563-568.
127. Gomez MA, Anderson JL, Karagounis LA, Muhlestein JB, Mooers FB. An emergency department-based protocol for rapidly ruling out myocardial ischemia reduces hospital time and expense: results of a randomized study (ROMIO) J Am Coll Cardiol 1996;28:25-33.
128. Farkouh ME, Smars PA, Reeder GS, et al. A clinical trial of a chest-pain observation unit for patients with unstable angina. Chest Pain Evaluation in the Emergency Room (CHEER) Investigators. N Engl J Med 1998;339:1882-1888.
129. Newby LK, Mark DB. The chest-pain unit—ready for prime time (editorial)? N Engl J Med 1998;339:1930-1932.
130. Kuntz KM, Fleischmann KE, Hunink MGM, Douglas PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. Ann Intern Med 1999;130:709-8.
131. Garber AM, Solomon NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. Ann Intern Med 1999;130:719-728.
132. Pepine CJ, Allen HD, Bashore TM, et al. ACC/AHA guidelines for cardiac catheterization and cardiac catheterization laboratories. American College of Cardiology/American Heart Association Ad Hoc Task Force on Cardiac Catheterization. J Am Coll Cardiol 1991; 18:1149-1182.
133. Armstrong PW. Stable Ischemic Syndromes. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998:333-364.
134. Cheitlin MD, Hutter AMJ, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document: use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease: American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol 1999;33:273-282.
135. Physicians' desk reference, ed 53. Mountvale, NJ: Medical Economic Co, Inc.; 1999.
136. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. Eur J Clin Pharmacol 1991;41:5-9.
137. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomised trials. Lancet 1988;1:1088-1092.
138. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet 1995;345:669-685.
139. GISSI-3, Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. Lancet 1994;343:1115-1122.
140. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. Eur Heart J 1991;12:405-411.
141. Armstrong PW. Stable ischemic syndromes. Section 2: Clinical Cardiology (Section ed. Califf, RM) In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998:351-353.
142. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease, II: unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988;260:2259-2263.
143. White HD. Unstable angina: Ischemic Syndromes. In: Topol EJ, ed. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1998:365-393.
144. Furberg CD, Psaty BM, Meyer JV. Nifedipine: dose-related increase in mortality in patients with coronary heart disease. Circulation 1995;92:1326-1331.
145. Gibson RS, Boden WE, Theroux P, et al. Diltiazem and reinfarction in patients with non-Q-wave myocardial infarction: results of a double-blind, randomized, multicenter trial. N Engl J Med 1986; 315:423-429.
146. Lubsen J, Tijssen J.G. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). Am J Cardiol 1987;60:18A-25A.
147. Hansen JF, Hagerup L, Sigurd B, et al. Cardiac event rates after acute myocardial infarction in patients treated with verapamil and trandolapril versus trandolapril alone. Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT) Study Group. Am J Cardiol 1997;79:738-741.
148. Opie LH. Pharmacologic options for treatment of ischemic heart disease. In: Smith TW, ed. Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's heart disease. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1996:22-57.
149. Beevers DG, Sleight P. Short acting dihydropyridine (vasodilating) calcium channel blockers for hypertension: is there a risk? BMJ 1996;312:1143-1145.
150. Pepine CJ, Faich G, Makuch R. Verapamil use in patients with cardiovascular disease: an overview of randomized trials. Clin Cardiol 1998;21:633-641.

151. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction, Verapamil in acute myocardial infarction. Eur Heart J 1984;5:516-528.
152. Tijssen JG, Lubsen J. Nifedipine and metoprolol in unstable angina: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). J Cardiovasc Pharmacol 1987;10:Suppl 2:S15-S24.
153. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. BMJ 1989;299:1187-1192.
154. Boden WE, Krone RJ, Kleiger RE, et al. Electrocardiographic subset analysis of diltiazem administration on long-term outcome after acute myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial Research Group. Am J Cardiol 1991;67:335-342.
155. Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction, Secondary prevention with verapamil after myocardial infarction. Am J Cardiol 1990;66:33I-40I.
156. Hansen JF, Tingsted L, Rasmussen V, Madsen JK, Jespersen CM. Verapamil and angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and reduced left ventricular ejection fraction. Am J Cardiol 1996;77:16D-21D.
157. Theroux P, Gregoire J, Chin C, Pelletier G, de Guise P, Juneau M. Intravenous diltiazem in acute myocardial infarction: Diltiazem as Adjunctive Therapy to Activase (DATA) trial. J Am Coll Cardiol 1998;32:620-628.
158. Boden WE, Scheldewaert R, Walters EG, et al. Design of a placebo-controlled clinical trial of long-acting diltiazem and aspirin versus aspirin alone in patients receiving thrombolysis with a first acute myocardial infarction. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis Post-Thrombolysis (diltiazem) (INTERCEPT) Research Group. Am J Cardiol 1995; 75:1120-1123.
159. Yusuf S, Pepine CJ, Garces C, et al. Effect of enalapril on myocardial infarction and unstable angina in patients with low ejection fractions. Lancet 1992;340:1173-1178.
160. Rutherford JD, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Effects of captopril on ischemic events after myocardial infarction: results of the Survival and Ventricular Enlargement trial: SAVE Investigators. Circulation 1994;90:1731-1738.
161. ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100,000 patients in randomized trials. Circulation 1998;97:2202-12.
161a. Flather M, Yusuf S, Kober L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. Lancet 2000; 355:1575-81.
162. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustafsson F, Hildebrandt P. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. J Am Coll Cardiol 1999;34:83-89.
163. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N Engl J Med 2000;342:145-153.
164. TenVaarwerk IA, Jessurun GA, DeJongste MJ, et al. Clinical outcome of patients treated with spinal cord stimulation for therapeutically refractory angina pectoris. The Working Group on Neurocardiology. Heart 1999;82:82-88.
165. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. J Am Coll Cardiol 1999;33:1833-1840.
166. Conti CR. EECP-enhanced external counterpulsation. J Am Coll Cardiol 1999;33:1841-1842.
167. Hautvast RW, DeJongste MJ, Staal MJ, van Gilst WH, Lie KI. Spinal cord stimulation in chronic intractable angina pectoris: a randomized, controlled efficacy study. Am Heart J 1998;136:1114-1120.
168. Patel DJ, Purcell HJ, Fox KM. Cardioprotection by opening of the K(ATP) channel in unstable angina. Is this a clinical manifestation of myocardial preconditioning? Results of a randomized study with nicorandil. CESAR 2 investigation. Clinical European studies in angina and revascularization. Eur Heart J 1999;20:51-57.
169. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. N Engl J Med 1997;337:447-452.
170. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. Circulation 1999;100:1593-1601.
171. Antman EM, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. Circulation 1999;100:1602-1608.
172. Cohen M, Theroux P, Weber S, et al. Combination therapy with tirofiban and enoxaparin in acute coronary syndromes. Int J Cardiol 1999;71:273-281.
173. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients [erratum appears in BMJ 1994; 308:1540]. BMJ 1994;308:81-106.
174. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men [erratum appears in N Engl J Med 1997; 337:356]. N Engl J Med 1997;336:973-979.
175. Lewis HDJ, Davis JW, Archibald DG, et al. Protective effects of aspirin against acute myocardial infarction and death in men with unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1983;309:396-403.
176. Cairns JA, Gent M, Singer J, et al. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina: results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med 1985;313:1369-1375.
177. 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.
178. 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.
179. Cohen M, Adams PC, Parry G, et al. Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users: primary end points analysis from the ATACS trial. Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Research Group. Circulation 1994;89:81-88.
180. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. J Am Coll Cardiol 1995;26:313-318.
181. 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.
182. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study [erratum appears in Lancet 19976;350:744]. Lancet 1997; 349:1429-35.
183. PARAGON Investigators, International, randomized, controlled trial of lamifiban (a platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitor), heparin, or both in unstable angina. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network. Circulation 1998;97:2386-2395.
184. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators, A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. N Engl J Med 1998;338:1498-1505.
185. ISIS-2, ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. Lancet 1988;2:349-360.
186. Song KH, Fedyk R, Hoover R. Interaction of ACE inhibitors and aspirin in patients with congestive heart failure. Ann Pharmacother 1999;33:375-377.
187. Schror K. The basic pharmacology of ticlopidine and clopidogrel. Platelets 1993;4:252-261.
188. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. Circulation 1990;82:17-26.
189. Love BB, Biller J, Gent M. Adverse haematological effects of ticlopidine. Prevention, recognition and management. Drug Safety 1998;19:89-98.

190. CAPRIE Steering Committee, A randomised, blinded, trial of Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-1339.
191. Bennett CL, Connors JM, Carwile JM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with clopidogrel. N Engl J Med 2000;342:1773-1777.
192. Muller C, Buttner HJ, Petersen J, Roskamm H. A randomized comparison of clopidogrel and aspirin versus ticlopidine and aspirin after the placement of coronary-artery stents. Circulation 2000; 101:590-593.
193. The SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrafiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. Sibrafiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. Lancet 2000;355:337-45.
193a. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, et al. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPUS-TIMI 16) Trial. Circulation 2000; 102:149-156.
193b. O'Neill WW, Serruys P, Knudtson M, et al. Long-term treatment with a platelet glycoprotein-receptor antagonist after percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2000;342:1316-1324.
194. Hirsh J. Heparin. N Engl J Med 1991;324:1565-1574.
195. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins [erratum appears in N Engl J Med 1997;337:1567]. N Engl J Med 1997;337:688-698.
196. Stone SR, Hofsteenge J. Kinetics of the inhibition of thrombin by hirudin. Biochemistry 1986;25:4622-4628.
197. Bittl JA, Strony J, Brinker JA, et al. Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina. Hirulog Angioplasty Study Investigators. N Engl J Med 1995;333:764-769.
198. Fuchs J, Cannon CP. Hirulog in the treatment of unstable angina: results of the Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TIMI) 7 trial. Circulation 1995;92:727-733.
199. Kong DF, Topol EJ, Bittl JA, et al. Clinical outcomes of bivalirudin for ischemic heart disease. N Engl J Med 1999;100:2049-2053.
200. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. Lancet 1981;1:1225-1228.
201. Williams DO, Kirby MG, McPherson K, Phear DN. Anticoagulant treatment of unstable angina. Br J Clin Pract 1986;40:114-116.
202. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. Circulation 1993;88:2045-2048.
203. Neri SG, Gensini GF, Poggesi L, et al. Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina [erratum appears in Lancet 1990;335:868]. Lancet 1990; 335:615-618.
204. Holdright D, Patel D, Cunningham D, et al. Comparison of the effect of heparin and aspirin versus aspirin alone on transient myocardial ischemia and in-hospital prognosis in patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 1994;24:39-45.
205. Cohen M, Adams PC, Hawkins L, Bach M, Fuster V. Usefulness of antithrombotic therapy in resting angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in preventing death and myocardial infarction (a pilot study from the Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Syndromes Study Group). Am J Cardiol 1990;66:1287-1292.
206. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina: a meta-analysis. JAMA 1996;276:811-815.
207. Theroux P, Waters D, Lam J, Juneau M, McCans J. Reactivation of unstable angina after the discontinuation of heparin. N Engl J Med 1992;327:141-145.
208. Serruys PW, Herrman JP, Simon R, et al. A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty. Helvetica Investigators. N Engl J Med 1995;333:757-763.
209. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators, A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:775-782.
210. Granger CB, Hirsch J, Califf RM, et al. Activated partial thromboplastin time and outcome after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results from the GUSTO-I trial. Circulation 1996;93:870-878.
211. Granger CB, Miller JM, Bovill EG, et al. Rebound increase in thrombin generation and activity after cessation of intravenous heparin in patients with acute coronary syndromes. Circulation 1995;91:1929-1935.
212. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1998;114:489S-510S.
213. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. J Thromb Thrombolysis 1995;2:245-249.
214. Becker RC, Ball SP, Eisenberg P, et al. A randomized, multicenter trial of weight-adjusted intravenous heparin dose titration and point-of-care coagulation monitoring in hospitalized patients with active thromboembolic disease: Antithrombotic Therapy Consortium Investigators. Am Heart J 1999;137:59-71.
215. Hochman JS, Wali AU, Gavrila D, et al. A new regimen for heparin use in acute coronary syndromes. Am Heart J 1999;138:313-318.
216. Wali A, Hochman JS, Berkowitz S, et al. Failure to achieve optimal anticoagulation with commonly used heparin regimens: a review of GUSTO IIb (abstr). J Am Coll Cardiol 1998;31:79A.
217. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. N Engl J Med 1999;341:410-418.
218. 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) [erratum appears in Circulation 1998;97:413]. Circulation 1997;96:61-68.
219. FRAXIS study group. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (FRAXiparine in Ischaemic Syndrome). Eur Heart J 1999;20: 1553-1562.
220. Xiao Z, Theroux P. Platelet activation with unfractionated heparin at therapeutic concentrations and comparisons with a low-molecular-weight heparin and with a direct thrombin inhibitor. Circulation 1998;97:251-256.
221. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. N Engl J Med 1995;332:1330-1335.
222. Mark DB, Cowper PA, Berkowitz SD, et al. Economic assessment of low-molecular-weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction Circulation 1998;97:1702-1707.
223. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators, Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999;354:701-707.
224. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators, Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. Circulation 1994;90:1631-1637.
225. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9B trial. Circulation 1996;94:911-921.
226. Antman EM. Hirudin in acute myocardial infarction: safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A trial. Circulation 1994;90:1624-1630.
227. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators, Comparison of the effects of two doses of recombinant hirudin compared with heparin in patients with acute myocardial ischemia without ST elevation: a pilot study. Circulation 1997;96:769-777.
228. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators, Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. Lancet 1999; 353:429-438.

229. Williams MJ, Morison IM, Parker JH, Stewart RA. Progression of the culprit lesion in unstable coronary artery disease with warfarin and aspirin versus aspirin alone: preliminary study. J Am Coll Cardiol 1997;30:364-369.
230. Anand SS, Yusuf S, Pogue J, Weitz JI, Flather M. Long-term oral anticoagulant therapy in patients with unstable angina or suspected non-Q-wave myocardial infarction: Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) pilot study results. Circulation 1998;98:1064-1070.
231. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulant therapy in patients with coronary artery disease: a meta-analysis. JAMA 1999;282:2058-2067.
232. Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS) Investigators. Randomised double-blind trial of fixed low-dose warfarin with aspirin after myocardial infarction [see comments]. Lancet 1997;350:389-396.
233. The Combination Hemotherapy and Mortality Prevention (CHAMP) Study: Presented at the 72nd Scientific Session, American Heart Association, 1999.
234. Lefkovits J, Plow EF, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors in cardiovascular medicine. N Engl J Med 1995;332:1553-1559.
235. Coller BS. Monitoring platelet GP IIb/IIIa corrected antagonist therapy [corrected in Circulation 1998;97:5-9]. Circulation 1997; 96:3828-3832.
236. Topol EJ, Byzova TV, Plow EF. Platelet GPIIb-IIIa blockers. Lancet 1999;353:227-231.
237. Coller BS. Potential non-glycoprotein IIb/IIIa effects of abciximab. Am Heart J 1999;138:S1-S5.
238. Tam SH, Sassoli PM, Jordan RE, Nakada MT. Abciximab (ReoPro, chimeric 7E3 Fab) demonstrates equivalent affinity and functional blockade of glycoprotein IIb/IIIa and $\alpha_v\beta_3$ integrins. Circulation 1998;98:1085-1091.
239. Phillips DR, Scarborough RClinical pharmacology of eptifibatide. Am J Cardiol 1997;80:11B-20B.
240. Kleiman NS. Pharmacology of the intravenous platelet receptor glycoprotein IIb-IIIa antagonists. Cor Art Dis 1998;9:603-616.
241. Lynch JJ Jr, Cook JJ, Sitko GR, et al. Nonpeptide glycoprotein IIb/IIIa inhibitors. 5. Antithrombotic effects of MK-0383. J Pharmacol Exp Ther 1995;272:20-32.
242. Theroux P. Tirofiban. Drugs of Today 1999;35:59-73.
243. Peter K, Schwarz M, Ylanne J, et al. Induction of fibrinogen binding and platelet aggregation as a potential intrinsic property of various glycoprotein IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) inhibitors. Blood 1998;92:3240-3249.
244. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. N Engl J Med 1994;330:956-61.
245. EPILOG Investigators, Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 1997;336:1689-1696.
246. EPISTENT Investigators, Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1998;352:87-92.
247. Zhao XQ, Theroux P, Snapinn SM, Sax FL. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction: angiographic results from the PRISM-PLUS trial. Circulation 1999;100: 1609-1615.
248. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during per cutaneous coronary intervention. Circulation 1999;100:2045-2048.
249. Berkowitz SD, Sane DC, Sigmon KN, et al. Occurrence and clinical significance of thrombocytopenia in a population undergoing high-risk percutaneous coronary revascularization. Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC) Study Group. J Am Coll Cardiol 1998;32:311-319.
250. McClure MW, Berkowitz SD, Sparapani R, et al. Clinical significance of thrombocytopenia during a non-ST-elevation acute coronary syndrome. The platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina: receptor suppression using Integrilin therapy (PURSUIT) trial experience. Circulation 1999;99:2892-2900.
251. Baigent C, Collins R, Appleby P, Parish S, Sleight P, Peto R. ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. BMJ 1998;316:1337-1343.
252. Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, et al. Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. Circulation 1998;98:2659-2665.
253. Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1995;25:1286-1292.
254. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. J Intern Med 1993;234:293-301.
255. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 1997;30:260-311.
256. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. Circulation 1997;95:1686-1744.
257. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, et al. Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging). Developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. J Am Coll Cardiol 1995;25:521-547.
258. Mark DB, Shaw L, Harrell FEJ, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med 1991;325:849-853.
259. Nyman I, Larsson H, Areskog M, Areskog NH, Wallentin L. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. Am Heart J 1992;123:324-331.
260. Starling MR, Crawford MH, Kennedy GT, O'Rourke RA. Treadmill exercise tests predischarge and six weeks post-myocardial infarction to detect abnormalities of known prognostic value. Ann Intern Med 1981;94:721-727.
261. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. J Am Coll Cardiol 1995;26:335-341.
262. Larsson H, Areskog M, Areskog NH, et al. Should the exercise test (ET) be performed at discharge or one month later after an episode of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction? Int J Card Imaging 1991;7:7-14.
263. Russo CA, Dai H, Chow BK, et al. Analysis of death during the first twelve months among non-Q wave MI patients randomized to an "invasive" vs. "conservative" management strategy: results from the VANQWISH trial (abstr). Circulation 1998;98:Suppl I:I492.
264. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet A, et al. ACC/AHA guidelines for coronary angiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Angiography). J Am Coll Cardiol 1999;33:1756-1824.
265. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE) trial. J Am Coll Cardiol 1998;32:596-605.
266. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators [erratum appears in N Engl J Med 1998;339:1091]. N Engl J Med 1998;338:1785-1792.
267. RITA-2 Trial Participants, Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. Lancet 1997;350:461-468.
268. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. Ann Intern Med 1997;126:561-582.

269. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris: results of a Veterans Administration Cooperative Study. N Engl J Med 1987;316:977-984.
270. Takaro T, Hultgren H, Lipton MJ, et al. The VA Cooperative Randomized Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease, II: subgroup with significant left main lesions. Circulation 1976;54 Suppl III:III-107-III-17.
271. Kereiakes DJ, McDonald M, Broderick TM, et al. Abciximab provides cost efficient, safely expedited care for unstable angina. (abstr). Cathet Cardiovasc Diagn 1999;47:137.
272. Laskey MA, Deutsch E, Barnathan E, Laskey WK. Influence of heparin therapy on percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1990; 65:1425-1429.
273. Smith SC, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). J Am Coll Cardiol (in review).
274. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Coronary Artery Bypass Graft Surgery). J Am Coll Cardiol 1999;34:1262-1347.
275. Madsen JK, Grande P, Saunamaki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). DANish trial in Acute Myocardial Infarction. Circulation 1997;96:748-755.
276. Pepine CJ, Geller NL, Knatterud GL, et al. The Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study: design of a randomized clinical trial, baseline data and implications for a long-term outcome trial [see comments] [erratum appears in J Am Coll Cardiol 1995;26:842]. J Am Coll Cardiol 1994;24:1-10.
277. Knatterud GL, Bourassa MG, Pepine CJ, et al. Effects of treatment strategies to suppress ischemia in patients with coronary artery disease: 12-week results of the Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) study [see comments] [erratum appears in J Am Coll Cardiol 1995;26:842]. J Am Coll Cardiol 1994;24:11-20.
278. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999;354:708-15.
278a. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at one year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomized trial. Lancet 2000;356:9-16.
279. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. Lancet 1998;352:507-514.
280. Ghazzal P, Chalasani Y, Weintraub WS. Long term outcome of patients with non-Q wave myocardial infarction with or without revascularization (abstr). J Am Coll Cardiol 1998;31:14A.
281. Roe MT, Lauer MA, Houghtaling P, et al. An ischemia-guided strategy of cardiac catheterization in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes may be associated with improved outcomes (abstr). J Am Coll Cardiol 1999;33:391A.
282. Stone PH, Thompson B, Zaret BL, et al. Factors associated with failure of medical therapy in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: a TIMI IIIB database study. Eur Heart J 1999;20:1084-1093.
283. Bugiardini R, Pozzati A, Borghi A, et al. Angiographic morphology in unstable angina and its relation to transient myocardial ischemia and hospital outcome. Am J Cardiol 1991;67:460-464.
284. Boden WE, Kerensky RA, Bertolet BD, et al. Coronary angiographic findings after non-Q wave myocardial infarction: an analysis from the VANQWISH trial (abstr). Eur Heart J 1997;18:123.
285. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIA trial). Am J Cardiol 1994;74:531-537.
286. Albertsson P, Emanuelsson H, Karlsson T, et al. Morbidity and use of medical resources in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries. Am J Cardiol 1997;79:299-304.
287. Potts SG, Bass CM. Psychosocial outcome and use of medical resources in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long-term follow-up study. Q J Med 1993; 86:583-593.
288. Jones R.H, Kesler K, Phillips HR, et al. Long-term survival benefits of coronary artery bypass grafting and percutaneous transluminal angioplasty in patients with coronary artery disease. J Thorac Cardiovasc Surg 1996;111:1013-1025.
289. Hannan EL, Racz MJ, McCallister BD, et al. A comparison of three-year survival after coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1999;33:63-72.
290. Rahimtoola SH, Nunley D, Grunkemeier G, Tepley J, Lambert L, Starr A. Ten-year survival after coronary bypass surgery for unstable angina. N Engl J Med 1983;308:676-681.
291. Levin TN, Holloway S, Feldman T. Acute and late clinical outcome after rotational atherectomy for complex coronary disease. Cathet Cardiovasc Diagn 1998;45:122-130.
292. Califf RM, Abdelmeguid AE, Kuntz RE, et al. Myonecrosis after revascularization procedures. J Am Coll Cardiol 1998;31:241-251.
293. Braden GA, Applegate RJ, Young TM. Abciximab decreases both the incidence and magnitude of creatinine kinase elevation during rotational atherectomy (abstr). J Am Coll Cardiol 1997;29: Suppl A:499A.
294. Buchbinder MA, Braden GA, Sharma SK, et al. A pilot study of ReoPro with rotational atherectomy (RA) to reduce creatinine kinase (CK) elevation postprocedure (abstr). Circulation 1996;94: Suppl I:I197.
295. Rosenblum J, Pensabene JF, Kramer B. The transluminal extraction catheter device: atherectomy and removal of an intracoronary thrombus. J Invest Cardiol 1991;3:10-12.
296. Lasorda DM, Incorvati DL, Randall RR. Extraction atherectomy during myocardial infarction in a patient with prior coronary artery bypass surgery. Cathet Cardiovasc Diagn 1992;26:117-121.
297. Williams DO, Braunwald E, Thompson B, Sharaf BL, Buller CE, Knatterud GL. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: observations from the TIMI IIIB trial. Circulation 1996;94: 2749-2755.
298. Moreyra AE, Palmeri ST, Wilson AC, Kulkarni A, Kulkarni R. Coronary angioplasty in unstable angina: contemporary experience. Can J Cardiol 1995;11:385-390.
299. Stammen F, De Scheerder I, Glazier JJ, et al. Immediate and follow-up results of the conservative coronary angioplasty strategy for unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1992;69:1533-1537.
300. Perry RA, Seth A, Hunt A, Shiu MF. Coronary angioplasty in unstable angina and stable angina: a comparison of success and complications. Br Heart J 1988;60:367-372.
301. Safian RD, Snyder LD, Synder BA, et al. Usefulness of percutaneous transluminal coronary angioplasty for unstable angina pectoris after non-Q-wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;59: 263-266.
302. Kamp O, Beatt KJ, De Feyter PJ, et al. Short-, medium-, and long-term follow-up after percutaneous transluminal coronary angioplasty for stable and unstable angina pectoris. Am Heart J 1989;117: 991-996.
303. Cairns J, Theroux P, Armstrong P, et al. Unstable angina: report from a Canadian expert roundtable. Can J Cardiol 1996;12:1279-292.
304. Khan MM, Ellis SG, Aguirre FV, et al. Does intracoronary thrombus influence the outcome of high risk percutaneous transluminal coronary angioplasty? Clinical and angiographic outcomes in a large multicenter trial. EPIC Investigators. Evaluation of IIb/IIIa Platelet Receptor Antagonist 7E3 in Preventing Ischemic Complications. J Am Coll Cardiol 1998;31:31-36.
305. Malosky SA, Hirshfeld JWJ, Herrmann HC. Comparison of results of intracoronary stenting in patients with unstable vs. stable angina. Cathet Cardiovasc Diagn 1994;31:95-101.
306. Marzocchi A, Piovaccari G, Marrozzini C, et al. Results of coronary stenting for unstable versus stable angina pectoris. Am J Cardiol 1997;79:1314-1318.

307. Schuhlen H, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Intracoronary stenting and risk for major adverse cardiac events during the first month. Circulation 1998;98:104-111.
308. Angidi M, Danchin N, Gangtoff C, et al. Ticlopidine-aspirin as antithrombotic regimen for intracoronary stenting for unstable angina: is there a need for further antiplatelet therapy (abstr)? J Am Coll Cardiol 1998;31:100A.
309. Topol EJ, Califf RM, Weisman HF, et al. Randomised trial of coronary intervention with antibody against platelet IIb/IIIa integrin for reduction of clinical restenosis: results at six months. The EPIC Investigators. Lancet 1994;343:881-886.
310. Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, et al. Long-term protection from myocardial ischemic events in a randomized trial of brief integrin $\beta 3$ blockade with percutaneous coronary intervention. EPIC Investigator Group. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition for Prevention of Ischemic Complication. JAMA 1997;278:479-484.
311. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. Circulation 1998;98:2829-2835.
312. RESTORE Investigators, Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. Circulation 1997;96:1445-1453.
313. Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors: Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators. N Engl J Med 1999;341:319-327.
314. Theroux P, Ghannam A, Nasmith J, Barr E, Snapinn S, Sax FL. Improved cardiac outcomes in diabetic unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction patients treated with tirofiban and heparin (abstr). Circulation 1998;98:Suppl I:I359.
315. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, et al. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascularization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. J Am Coll Cardiol 1997;30:149-156.
316. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatide on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. Lancet 1997;349:1422-8.
317. National Cooperative Study Group to Compare Surgical and Medical Therapy, Unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1978;42:839-848.
318. Scott SM, Deupree RH, Sharma GA, Luchi RJ. VA study of unstable angina. 10-year results show duration of surgical advantage for patients with impaired ejection fraction. Circulation 1994;90: II120-II123.
319. Parisi AF, Khuri S, Deupree RH, Sharma GV, Scott SM, Luchi RJ. Medical compared with surgical management of unstable angina: 5-year mortality and morbidity in the Veterans Administration Study. Circulation 1989;80:1176-1189.
320. Scott SM, Luchi RJ, Deupree RH. Veterans Administration Cooperative Study for treatment of patients with unstable angina: results in patients with abnormal left ventricular function. Circulation 1988;78 Suppl I:I-113-21.
321. Sharma GV, Deupree RH, Khuri SF, Parisi AF, Luchi RJ, Scott SM. Coronary bypass surgery improves survival in high-risk unstable angina: results of a Veterans Administration Cooperative study with an 8-year follow-up. Veterans Administration Unstable Angina Cooperative Study Group. Circulation 1991;84 Suppl III:III-260-7.
322. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. Lancet 1995;346:1184-1189.
323. Writing Group for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators, Five-year clinical and functional outcome comparing bypass surgery and angioplasty in patients with multivessel coronary disease: a multicenter randomized trial. JAMA 1997;277:715-721.
324. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease [erratum appears in N Engl J Med 1997;336:147]. N Engl J Med 1996;335:217-225.
325. National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, Maryland; Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania; and the BARI Investigative Sites, Seven-Year outcome in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) by treatment and diabetic status. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1122-1129.
326. CABRI Trial Participants, First-year results of CABRI (Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularisation Investigation). Lancet 1995;346:1179-1184.
327. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, et al. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998;31:10-19.
328. Detre KM, Guo P, Holubkov R, et al. Coronary revascularization in diabetic patients: a comparison of the randomized and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1999;99:633-640.
329. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration [erratum appears in Lancet 1994;344:1446]. Lancet 1994;344:563-570.
330. Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. N Engl J Med 1984;311:1333-1339.
331. Coronary Artery Surgery Study (CASS): a randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. Circulation 1983; 68:939-50.
332. De Feyter PJ, Serruys PW, Arnold A, et al. Coronary angioplasty of the unstable angina related vessel in patients with multivessel disease. Eur Heart J 1986;7:460-467.
333. Mock MB, Fisher LD, Holmes DRJ, et al. Comparison of effects of medical and surgical therapy on survival in severe angina pectoris and two-vessel coronary artery disease with and without left ventricular dysfunction: a Coronary Artery Surgery Study Registry Study. Am J Cardiol 1988;61:1198-203.
333a. Dracup K, Alonzo AA, Atkins JM, et al. The physician's role in minimizing prehospital delay in patients at high risk for acute myocardial infarction: recommendations from the National Heart Attack Alert Program. Ann Intern Med 1997;126:645-651.
334. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. JAMA 1998;280:605-613.
335. Schechtman KB, Capone RJ, Kleiger RE, et al. Risk stratification of patients with non-Q wave myocardial infarction: the critical role of ST segment depression. The Diltiazem Reinfarction Study Research Group. Circulation 1989;80:1148-1158.
336. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. Circulation 1998;98:1853-1859.
337. van Domburg RT, Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons M.L. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998;31:1534-1539.
338. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction [erratum appears in Circulation 1998;97:708]. Circulation 1995;91:999-1005.
339. Beckie T. A supportive-educative telephone program: impact on knowledge and anxiety after coronary artery bypass graft surgery. Heart Lung 1989;18:46-55.
340. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994;344:1383-9.
341. Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-1357.
342. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996;335:1001-1009.

343. Flaker GC, Warnica JW, Sacks FM, et al. Pravastatin prevents clinical events in revascularized patients with average cholesterol concentrations. Cholesterol and Recurrent Events CARE Investigators. J Am Coll Cardiol 1999;34:106-12.
343a. National Cholesterol Education Program. Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). Washington, DC: US Dept of Health and Human Services; 1993. NIH publication No. 93-3096.
343b. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. When to start cholesterol-lowering therapy in patients with coronary heart disease. Circulation 1997;95:1683-5.
343c. Dupuis J, Tardif J-C, Cernacek P, Theroux P. Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes: the RECIFE (REduction of Cholesterol in Ischemia and Function of the Endothelium) trial. Circulation 1999;99:3227-33.
344. National High Blood Pressure Education Program NN. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 1997; NIH Publication No. 98-4080.
345. Daly LE, Mulcahy R, Graham IM, Hickey N. Long term effect on mortality of stopping smoking after unstable angina and myocardial infarction. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;287:324-326.
346. Smoking cessation. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services; 1996; AHCPR Publication No 96-0692.
347. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. J Am Coll Cardiol 1995;26:57-65.
348. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (position statement). Diabetes Care 1999; 22:Suppl 1:S32-S41.
349. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
350. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) [erratum appears in Lancet 1998;352:1557]. Lancet 1998;352:854-865.
351. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703-713.
352. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-881.
353. Ubbink JB, Vermaak WJ, van der Merwe A, Becker PJ. Vitamin B-12, vitamin B-6, and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia. Am J Clin Nutr 1993;57:47-53.
354. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D, Fox KM. Chest pain in women: clinical, investigative, and prognostic features. BMJ 1994;308:883-886.
355. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. Circulation 1992;85:883-892.
356. DeSanctis RW. Clinical manifestations of coronary artery disease: chest pain in women. In: Wenger NK, Speroff L, Packard B, eds. Cardiovascular health and disease in women. Greenwich, CT: Le Jacq Communications, Inc; 1993:67.
357. Stone PH, Thompson B, Anderson HV, et al. Influence of race, sex, and age on management of unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: the TIMI III registry. JAMA 1996;275: 1104-1112.
358. Keelan ET, Nunez BD, Grill DE, Berger PB, Holmes DRJ, Bell MR. Comparison of immediate and long-term outcome of coronary angioplasty performed for unstable angina and rest pain in men and women. Mayo Clin Proc 1997;72:5-12.
359. Robertson T, Kennard ED, Mehta S, et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry. Am J Cardiol 1997;80:26K-39K.
360. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. Am Heart J 1995;130:741-747.
361. Williams MJ, Marwick TH, O'Gorman D, Foale RA. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1994;74:435-438.
362. Robert AR, Melin JA, Detry JM. Logistic discriminant analysis improves diagnostic accuracy of exercise testing for coronary artery disease in women. Circulation 1991;83:1202-1209.
363. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. Circulation 1985;71:535-542.
364. Alexander KP, Shaw LJ, DeLong ER, Mark DB, Peterson ED. Value of exercise treadmill testing in women. J Am Coll Cardiol 1998;32:1657-1664.
365. Lewis JF, Lin L, McGorray S, et al. Dobutamine stress echocardiography in women with chest pain: pilot phase data from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). J Am Coll Cardiol 1999;33:1462-1468.
366. Shaw LJ, Miller DD, Romeis JC, Kargl D, Younis LT, Chaitman BR. Gender differences in the noninvasive evaluation and management of patients with suspected coronary artery disease. Ann Intern Med 1994;120:559-566.
367. Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. Circulation 1985;71:90-97.
368. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, Holubkov R, Cowley MJ, Detre KM. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women: 1985-1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1993;87:720-727.
369. Bell MR, Holmes DRJ, Berger PB, Garratt KN, Bailey KR, Gersh BJ. The changing in-hospital mortality of women undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. JAMA 1993;269:2091-2095.
370. Fisher LD, Kennedy JW, Davis KB, et al. Association of sex, physical size, and operative mortality after coronary artery bypass in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). J Thorac Cardiovasc Surg 1982;84:334-341.
371. Loop FD, Golding LR, MacMillan JP, Cosgrove DM, Lytle BW, Sheldon WC. Coronary artery surgery in women compared with men: analyses of risks and long-term results. J Am Coll Cardiol 1983;1:383-390.
372. Arnold AM, Mick MJ, Piedmonte MR, Simpfendorfer C. Gender differences for coronary angioplasty. Am J Cardiol 1994;74:18-21.
373. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. J Am Coll Cardiol 1994;24:81-90.
374. Welty FK, Mittleman MA, Healy RW, Muller JE, Shubrooks SJJ. Similar results of percutaneous transluminal coronary angioplasty for women and men with postmyocardial infarction ischemia. J Am Coll Cardiol 1994;23:35-39.
375. Eysmann SB, Douglas PS. Coronary heart disease: therapeutic principles. In: Douglas PS, ed. Cardiovascular health and disease in women. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1993:43.
376. Jacobs AK, Kelsey SF, Yeh W, et al. Documentation of decline in morbidity in women undergoing coronary angioplasty (a report from the 1993-94 NHLBI Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry). National Heart, Lung, and Blood Institute. Am J Cardiol 1997;80:979-984.
377. Hannan EL, Bernard HR, Kilburn HCJ, O'Donnell JF. Gender differences in mortality rates for coronary artery bypass surgery. Am Heart J 1992;123:866-872.
378. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. Circulation 1993;88:2104-2110.
379. Rahimtoola SH, Bennett AJ, Grunkemeier GL, Block P, Starr A. Survival at 15 to 18 years after coronary bypass surgery for angina in women. Circulation 1993;88:Suppl II:II-71-II-78.
380. Weintraub WS, Wenger NK, Jones EL, Craver JM, Guyton RA. Changing clinical characteristics of coronary surgery patients: differences between men and women. Circulation 1993;88:Suppl II:II-79-II-86.
381. Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, Wiklund G, Swahn E. Unstable coronary artery disease in post-menopausal women: identifying patients with significant coronary artery disease by basic clinical parameters and exercise test. IRIS Study Group. Eur Heart J 1998;19:899-907.

382. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1998;98:1279-1285.
383. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). Circulation 1997;96:1761-9.
384. Theroux P, Kouz S, Roy L, et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamifiban Study. Circulation 1996;94:899-905.
385. Topol EJ, Fuster V, Harrington RA, et al. Recombinant hirudin for unstable angina pectoris: a multicenter, randomized angiographic trial. Circulation 1994;89:1557-1566.
386. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Yeh W, Kelsey SF, Currier JW. Coronary angioplasty in diabetic patients: the National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. Circulation 1996;94:1818-1825.
387. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SP, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation 1995;91:979-989.
388. Wilcox I, Freedman SB, Allman KC, et al. Prognostic significance of a predischarge exercise test in risk stratification after unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1991;18:677-683.
389. Karlson BW, Herlitz J, Pettersson P, Hallgren P, Strombom U, Hjalmarson A. One-year prognosis in patients hospitalized with a history of unstable angina pectoris. Clin Cardiol 1993;16:397-402.
390. Fava S, Azzopardi J, Agius-Muscat H. Outcome of unstable angina in patients with diabetes mellitus. Diabet Med 1997;14:209-213.
391. Garcia-Rubira JC, Cruz JM, Lopez V, Plaza L, Navas JC. Outcome of patients with diabetes and unstable angina: a subgroup analysis in the Spanish Multicentre Trial of trifusal in unstable angina. Grupo de Estudio del Trifusal en la Angina Inestable. Int J Cardiol 1994; 46:175-178.
392. Theroux P, Waters D. Unstable angina: special considerations in the post-bypass patient. In: Waters D, Bourassa MG, Brest AN, eds. Care of the patient with previous coronary bypass surgery. Philadelphia, PA: FA Davis; 1991:169-191.
393. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischemia: role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. J Am Coll Cardiol 1993;22: 1433-1437.
394. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, Swash M, Mills PG, Timmis AD. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. J Am Coll Cardiol 1990;15:72-77.
395. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:208-214.
396. Silva JA, Escobar A, Collins TJ, Ramee SR, White CJ. Unstable angina: a comparison of angioscopic findings between diabetic and nondiabetic patients. Circulation 1995;92:1731-1736.
397. Jones EL, Weintraub WS, Craver JM, Guyton RA, Cohen CL. Coronary bypass surgery: is the operation different today? J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:108-115.
398. King SB III, Kosinski A, Guyton RA, Lembo NJ, Weintraub WS. Eight year mortality in the Emory Angioplasty vs Surgery Trial (EAST). J Am Coll Cardiol 2000;35:1116-1121.
399. Kuntz RE. Importance of considering atherosclerosis progression when choosing a coronary revascularization strategy: the diabetes-percutaneous transluminal coronary angioplasty dilemma. Circulation 1999;99:847-851.
400. Barsness GW, Peterson ED, Ohman EM, et al. Relationship between diabetes mellitus and long-term survival after coronary bypass and angioplasty. Circulation 1997;96:2551-2556.
401. Levine GN, Jacobs AK, Keeler GP, et al. Impact of diabetes mellitus on percutaneous revascularization (CAVEAT-I). CAVEAT-I Investigators. Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial. Am J Cardiol 1997;79:748-755.
402. Kleiman NS, Lincoff AM, Kereiakes DJ, et al. Diabetes mellitus, glycoprotein IIb/IIIa blockade, and heparin: evidence for a complex interaction in a multicenter trial. EPILOG Investigators. Circulation 1998;97:1912-1920.
403. Topol EJ, Mark DB, Lincoff AM, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. Lancet 1999;354:2019-2024.
404. Lambert M, Kouz S, Campeau L. Preoperative and operative predictive variables of late clinical events following saphenous vein coronary artery bypass graft surgery. Can J Cardiol 1989;5:87-92.
405. Waters DD, Walling A, Roy D, Theroux P. Previous coronary artery bypass grafting as an adverse prognostic factor in unstable angina pectoris. Am J Cardiol 1986;58:465-469.
406. Grondin CM, Campeau L, Lesperance J, Enjalbert M, Bourassa MG. Comparison of late changes in internal mammary artery and saphenous vein grafts in two consecutive series of patients 10 years after operation. Circulation 1984;70 Suppl I:I-208-12.
407. Neitzel GF, Barboriak JJ, Pintar K, Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts: morphologic study and risk factor analysis 6 to 12 years after surgery. Arteriosclerosis 1986;6:594-600.
408. Waller BF, Rothbaum DA, Gorfinkel HJ, Ulbright TM, Linnemeier TJ, Berger SM. Morphologic observations after percutaneous transluminal balloon angioplasty of early and late aortocoronary saphenous vein bypass grafts. J Am Coll Cardiol 1984;4:784-792.
409. Walts AE, Fishbein MC, Sustaita H, Matloff JM. Ruptured atheromatous plaques in saphenous vein coronary artery bypass grafts: a mechanism of acute, thrombotic, late graft occlusion. Circulation 1982;65:197-201.
410. Hwang MH, Meadows WR, Palac RT, et al. Progression of native coronary artery disease at 10 years: insights from a randomized study of medical versus surgical therapy for angina. J Am Coll Cardiol 1990;16:1066-1070.
411. Chen L, Theroux P, Lesperance J, Shabani F, Thibault B, de Guise P. Angiographic features of vein grafts versus ungrafted coronary arteries in patients with unstable angina and previous bypass surgery. J Am Coll Cardiol 1996;28:1493-1499.
412. Waters DD, Theroux P, Crittin J, Dauwe F, Mizgala HF. Previously undiagnosed variant angina as a cause of chest pain after coronary artery bypass surgery. Circulation 1980;61:1159-1164.
413. Baduini G, Marra S, Angelino PF. Sudden occlusion of a saphenous vein bypass graft relieved by direct injection of nitroglycerin. Cathet Cardiovasc Diagn 1981;7:87-95.
414. Lawrie GM, Morris GCJ, Silvers A, et al. The influence of residual disease after coronary bypass on the 5-year survival rate of 1274 men with coronary artery disease. Circulation 1982;66:717-723.
415. Silva JA, White CJ, Collins TJ, Ramee SR. Morphologic comparison of atherosclerotic lesions in native coronary arteries and saphenous vein graphs with intracoronary angioscopy in patients with unstable angina. Am Heart J 1998;136:156-163.
416. Ritchie JL, Narahara KA, Trobaugh GB, Williams DL, Hamilton GW. Thallium-201 myocardial imaging before and after coronary revascularization: assessment of regional myocardial blood flow and graft patency. Circulation 1977;56:830-836.
417. Verani MS, Marcus ML, Spoto G, Rossi NP, Ehrhardt JC, Razzak MA. Thallium-201 myocardial perfusion scintigrams in the evaluation of aorto-coronary saphenous bypass surgery. J Nucl Med 1978; 19:765-772.
418. Carlino M, De Gregorio J, di Mario C, et al. Prevention of distal embolization during saphenous vein graft lesion angioplasty: experience with a new temporary occlusion and aspiration system. Circulation 1999;99:3221-3223.
419. Kleiman NS, Anderson HV, Rogers WJ, Theroux P, Thompson B, Stone PH. (Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry) Comparison of outcome of patients with unstable angina and non-Q-wave acute myocardial infarction with and without prior coronary artery bypass grafting (Thrombolysis in Myocardial Ischemia III Registry). Am J Cardiol 1996;77:227-231.
420. Savage MP, Douglas JSJ, Fischman DL, et al. Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators. N Engl J Med 1997;337:740-747.
421. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, et al. The effect of coronary reoperation on the survival of patients with stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1993; 105:605-612.

422. Lytle BW, Loop FD, Taylor PC, et al. Vein graft disease: the clinical impact of stenoses in saphenous vein bypass grafts to coronary arteries. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:831-840.
423. Lakatta EG, Gerstenblith G, Weisfeldt ML. The aging heart: structure, function, and disease. In: Braunwald E, ed. Heart disease. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1997:1687-1703.
424. 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.
425. Vasilomanolakis EC. Geriatric cardiology: when exercise stress testing is justified. Geriatrics 1985;40:47-4, 57.
426. Kasser IS, Bruce RA. Comparative effects of aging and coronary heart disease on submaximal and maximal exercise. Circulation 1969; 39:759-774.
427. Stein B, Kupersmith J. Principles and practice of pharmacotherapy. In: Kupersmith J, Deedwania PC, eds. The pharmacologic management of heart disease. Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1997:3-38.
428. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE. Management of drug therapy in the elderly. N Engl J Med 1989;321:303-309.
429. Thompson RC, Holmes DRJ, Grill DE, Mock MB, Bailey KR. Changing outcome of angioplasty in the elderly. J Am Coll Cardiol 1996;27:8-14.
430. Nasser TK, Fry ET, Annan K, et al. Comparison of six-month outcome of coronary artery stenting in patients <65, 65-75, and >75 years of age. Am J Cardiol 1997;80:998-1001.
431. Peterson ED, Jollis JG, Bebchuk JD, et al. Changes in mortality after myocardial revascularization in the elderly: the national Medicare experience. Ann Intern Med 1994;121:919-927.
432. O'Keefe JHJ, Sutton MB, McCallister BD, et al. Coronary angioplasty versus bypass surgery in patients >70 years old matched for ventricular function. J Am Coll Cardiol 1994;24:425-430.
433. Kaul TK, Fields BL, Wyatt DA, Jones CR, Kahn DR. Angioplasty versus coronary artery bypass in octogenarians. Ann Thorac Surg 1994;58:1419-1426.
434. Laster SB, Rutherford BD, Giorgi LV, et al. Results of direct percutaneous transluminal coronary angioplasty in octogenarians. Am J Cardiol 1996;77:10-13.
435. Thompson RC, Holmes DRJ, Gersh BJ, Bailey KR. Predicting early and intermediate-term outcome of coronary angioplasty in the elderly. Circulation 1993;88:1579-1587.
436. Morrison DA, Bies RD, Sacks J. Coronary angioplasty for elderly patients with "high risk" unstable angina: short-term outcomes and long-term survival. J Am Coll Cardiol 1997;29:339-344.
437. Weyrens FJ, Goldenberg I, Mooney JF, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in patients aged > or = 90 years. Am J Cardiol 1994;74:397-398.
438. Ivanov J, Weisel RD, David TE, Naylor CD. Fifteen-year trends in risk severity and operative mortality in elderly patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. Circulation 1998;97:673-680.
439. Freeman WK, Schaff HV, O'Brien PC, Orszulak TA, Naessens JM, Tajik AJ. Cardiac surgery in the octogenarian: perioperative outcome and clinical follow-up. J Am Coll Cardiol 1991;18:29-35.
440. Ko W, Gold JP, Lazzaro R, et al. Survival analysis of octogenarian patients with coronary artery disease managed by elective coronary artery bypass surgery versus conventional medical treatment. Circulation 1992;86 Suppl II:II-191-7.
441. Glower DD, Christopher TD, Milano CA, et al. Performance status and outcome after coronary artery bypass grafting in persons aged 80 to 93 years. Am J Cardiol 1992;70:567-571.
442. Chakko S, Myerburg RJ. Cardiac complications of cocaine abuse. Clin Cardiol 1995;18:67-72.
443. Isner JM, Chokshi SK. Cardiovascular complications of cocaine. Curr Probl Cardiol 1991;16:89-123.
444. Kloner RA, Hale S, Alker K, Rezkalla S. The effects of acute and chronic cocaine use on the heart. Circulation 1992;85:407-419.
445. Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. Prog Cardiovasc Dis 1997;40:65-76.
446. Lange RA, Flores ED, Cigarroa RG, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia. Cardio 1990;7:74-5,78-9.
447. Loper KA. Clinical toxicology of cocaine. Med Toxicol Adverse Drug Exp 1989;4:174-185.
448. Flores ED, Lange RA, Cigarroa RG, Hillis LD. Effect of cocaine on coronary artery dimensions in atherosclerotic coronary artery disease: enhanced vasoconstriction at sites of significant stenoses. J Am Coll Cardiol 1990;16:74-79.
449. Lange RA, Cigarroa RG, Yancy CWJ, et al. Cocaine-induced coronary-artery vasoconstriction. N Engl J Med 1989;321:1557-1562.
450. Zimmerman FH, Gustafson GM, Kemp HGJ. Recurrent myocardial infarction associated with cocaine abuse in a young man with normal coronary arteries: evidence for coronary artery spasm culminating in thrombosis. J Am Coll Cardiol 1987;9:964-968.
451. Bedotto JB, Lee RW, Lancaster LD, Olajos M, Goldman S. Cocaine and cardiovascular function in dogs: effects on heart and peripheral circulation. J Am Coll Cardiol 1988;11:1337-1342.
452. Brogan WC, Lange RA, Kim AS, Moliterno DJ, Hillis LD. Alleviation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by nitroglycerin. J Am Coll Cardiol 1991;18:581-586.
453. Isner JM, Chokshi SK. Cocaine and vasospasm. N Engl J Med 1989; 321:1604-1606.
454. Nademanee K, Gorelick DA, Josephson MA, et al. Myocardial ischemia during cocaine withdrawal. Ann Intern Med 1989; 111:876-880.
455. Vitullo JC, Karam R, Mekhail N, Wicker P, Engelmann GL, Khairallah PA. Cocaine-induced small vessel spasm in isolated rat hearts. Am J Pathol 1989;135:85-91.
456. Togna G, Tempesta E, Togna AR, Dolci N, Cebo B, Caprino L. Platelet responsiveness and biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in response to in vitro cocaine treatment. Haemostasis 1985;15:100-107.
457. Chokshi SK, Miller G, Rogione A, Isner JM. Cocaine and cardiovascular diseases. Leading Edge Cardiol 1989;3:1ff.
458. Stenberg RG, Winniford MD, Hillis LD, Dowling GP, Buja LM. Simultaneous acute thrombosis of two major coronary arteries following intravenous cocaine use. Arch Pathol Lab Med 1989; 113:521-524.
459. Hollander JE, Hoffman RS, Gennis P, et al. Prospective multicenter evaluation of cocaine-associated chest pain. Cocaine Associated Chest Pain (COCHPA) Study Group. Acad Emerg Med 1994;1:330-339.
460. Gitter MJ, Goldsmith SR, Dunbar DN, Sharkey SW. Cocaine and chest pain: clinical features and outcome of patients hospitalized to rule out myocardial infarction. Ann Intern Med 1991;115:277-282.
461. Dressler FA, Malekzadeh S, Roberts WC. Quantitative analysis of amounts of coronary arterial narrowing in cocaine addicts. Am J Cardiol 1990;65:303-308.
462. Virmani R, Robinowitz M, Smialek JE, Smyth DF. Cardiovascular effects of cocaine: an autopsy study of 40 patients. Am Heart J 1988;115:1068-1076.
463. Rashid J, Eisenberg MJ, Topol EJ. Cocaine-induced aortic dissection. Am Heart J 1996;132:1301-1304.
464. Willens HJ, Chakko SC, Kessler KM. Cardiovascular manifestations of cocaine abuse: a case of recurrent dilated cardiomyopathy. Chest 1994;106:594-600.
465. Chokshi SK, Moore R, Pandian NG, Isner JM. Reversible cardiomyopathy associated with cocaine intoxication. Ann Intern Med 1989;111:1039-1040.
466. Yao SS, Spindola-Franco H, Menegus M, Greenberg M, Goldberger M, Shirani J. Successful intracoronary thrombolysis in cocaine-associated acute myocardial infarction. Cathet Cardiovasc Diagn 1997;42:294-297.
467. Hollander JE. The management of cocaine-associated myocardial ischemia. N Engl J Med 1995;333:1267-1272.
468. Tokarski GF, Paganussi P, Urbanski R, Carden D, Foreback C, Tomlanovich MC. An evaluation of cocaine-induced chest pain. Ann Emerg Med 1990;19:1088-1092.
469. Hollander JE, Hoffman RS, Burstein JL, Shih RD, Thode HCJ. Cocaine-associated myocardial infarction. Mortality and complications. Cocaine-Associated Myocardial Infarction Study Group. Arch Intern Med 1995;155:1081-1086.
470. Lange RA, Cigarroa RG, Flores ED, et al. Potentiation of cocaine-induced coronary vasoconstriction by beta-adrenergic blockade. Ann Intern Med 1990;112:897-903.
471. Boehrer JD, Moliterno DJ, Willard JE, Hillis LD, Lange RA. Influence of labetalol on cocaine-induced coronary vasoconstriction in humans. Am J Med 1993;94:608-610.
472. Prinzmetal M, Goldman A, Shubin H, et al. Angina pectoris II. Am Heart J 1959;57:530-543.

473. Parkinson J, Bedford DE. Electrocardiographic changes during brief angina pectoris. Lancet 1931;1:1-20.
474. Maseri A, Pesola A, Marzilli M, et al. Coronary vasospasm in angina pectoris. Lancet 1977;1:713-717.
475. Ozaki Y, Keane D, Serruys PW. Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina: a quantitative angiographic study. J Am Coll Cardiol 1995;26:1606-1614.
476. Yamagishi M, Miyatake K, Tamai J, Nakatani S, Koyama J, Nissen SE. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. J Am Coll Cardiol 1994;23:352-357.
477. Maseri A, Severi S, Nes MD, et al. "Variant" angina: one aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. Pathogenetic mechanisms, estimated incidence and clinical and coronary arteriographic findings in 138 patients. Am J Cardiol 1978;42: 1019-1035.
478. Walling A, Waters DD, Miller DD, Roy D, Pelletier GB, Theroux P. Long-term prognosis of patients with variant angina. Circulation 1987;76:990-997.
479. Rovai D, Bianchi M, Baratto M, et al. Organic coronary stenosis in Prinzmetal's variant angina. J Cardiol 1997;30:299-305.
480. Previtali M, Ardissino D, Barberis P, Panciroli C, Chimienti M, Salerno JA. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. Am J Cardiol 1989;63:17-20.
481. Matsuda Y, Ozaki M, Ogawa H, et al. Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina. Am Heart J 1983;106:509-515.
482. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, et al. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test: hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. Circulation 1980;62: 925-932.
483. Ogawa H, Yasue H, Oshima S, Okumura K, Matsuyama K, Obata K. Circadian variation of plasma fibrinopeptide A level in patients with variant angina. Circulation 1989;80:1617-1626.
484. Nobuyoshi M, Abe M, Nosaka H, et al. Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant. Am Heart J 1992;124:32-38.
485. Sugiishi M, Takatsu F. Cigarette smoking is a major risk factor for coronary spasm. Circulation 1993;87:76-79.
486. Miller DD, Waters DD, Szlachcic J, Theroux P. Clinical characteristics associated with sudden death in patients with variant angina. Circulation 1982;66:588-592.
487. Fukai T, Koyanagi S, Takeshita A. Role of coronary vasospasm in the pathogenesis of myocardial infarction: study in patients with no significant coronary stenosis. Am Heart J 1993;126:1305-1311.
488. MacAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. Am Heart J 1993;125:1011-1017.
489. Willerson JT, Hillis LD, Winniford M, Buja LM. Speculation regarding mechanisms responsible for acute ischemic heart disease syndromes. J Am Coll Cardiol 1986;8:245-250.
490. Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, et al. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. Circulation 1996;94:266-271.
491. Yasue H, Touyama M, Kato H, Tanaka S, Akiyama F. Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary arteriography. Am Heart J 1976;91:148-155.
492. Shephard JT, Katsie ZJ. Endothelium derived vasoactive factors, I: endothelium-dependent relaxation. Hypertension 1991;18:Suppl III:III-76-III-85.
493. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. Circulation 1986;74:955-963.
494. Katsumata N, Shimokawa H, Seto M, et al. Enhanced myosin light chain phosphorylations as a central mechanism for coronary artery spasm in a swine model with interleukin-1. Circulation 1997;96: 4357-4363.
495. Mayer S, Hillis LD. Prinzmetal's variant angina. Clin Cardiol 1998;21:243-246.
496. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al. Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. Am J Cardiol 1997;80:545-549.
497. Pepine CJ. Ergonovine echocardiography for coronary spasm: facts and wishful thinking. J Am Coll Cardiol 1996;27:1162-1163.
498. Opie LH. Calcium channel antagonists in the management of anginal syndromes: changing concepts in relation to the role of coronary vasospasm. Prog Cardiovasc Dis 1996;38:291-314.
499. Chahine RA, Feldman RL, Giles TD, et al. Randomized placebo-controlled trial of amlodipine in vasospastic angina. Amlodipine Study 160 Group. J Am Coll Cardiol 1993;21:1365-1370.
500. Lombardi M, Morales MA, Michelassi C, Moscarelli E, Distante A, L'Abbate A. Efficacy of isosorbide-5-mononitrate versus nifedipine in preventing spontaneous and ergonovine-induced myocardial ischaemia: a double-blind, placebo-controlled study. Eur Heart J 1993;14:845-851.
501. Yasue H, Takizawa A, Nagao M, et al. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. Circulation 1988;78:1-9.
502. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, Tousoulis D, Davies GJ, Camici PG. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. Circulation 1994;90:50-60.
503. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function: long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol 1995;25:807-814.
504. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. Lancet 1998;351:1165-1169.
505. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. J Am Coll Cardiol 1991;17:1461-1470.
506. Anselmi M, Golia G, Marino P, et al. Comparison of left ventricular function and volumes during transesophageal atrial pacing combined with two-dimensional echocardiography in patients with syndrome X, atherosclerotic coronary artery disease, and normal subjects. Am J Cardiol 1997;80:1261-1265.
507. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. J Am Coll Cardiol 1986;7:479-483.
508. Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kubler W. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. ("syndrome X"). Circulation 1989; 80:1610-1616.
509. Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. Am J Cardiol 1985;56:242-246.
510. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. Am J Cardiol 1989;63:286-290.
511. Maseri A. Ischemic heart disease: a rationale basis for clinical practice and clinical research. New York, NY: Churchill Livingstone; 1995.
512. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. Am J Cardiol 1989;64:264-269.
513. Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. N Engl J Med 1994;330:1411-1417.
514. Roque M, Heras M, Roig E, et al. Short-term effects of transdermal estrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal results on coronary angiograms. J Am Coll Cardiol 1998;31:139-143.
515. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, et al. 17-beta-Estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. J Am Coll Cardiol 1996;28:1500-1505.

Indice analitico

Le pagine di riferimento seguite dalla "t" indicano tabelle; quelle seguite dalla "f" indicano figure.

A
Abciximab
descrizione, 1007-1008
nei pazienti con diabete mellito, 1032-1033
uso negli interventi percutanei coronarici
angioplastica con palloncino, 1021
posizionamento di stent, 1023
Ablazione, procedure di. *Vedi* Aterectomia.
Acebutolo, 996t
Amlodipina, 997-998, 998t
Angina
caratteristiche, 980
definizione, 1040-1041
di Prinzmetal. *Vedi* Angina variante
instabile. *Vedi* Angina instabile
segni e sintomi, 980
valutazione temporale, 982
variante. *Vedi* Angina variante
Angina di Prinzmetal. *Vedi* Angina variante
Angina instabile, 973
angina stabile e, 980
caratteristiche cliniche, 974, 980
considerazioni demografiche, 981
predilezione del sesso, 981
considerazioni
approccio con triage telefonico, 976-978
questioni valutative, 976
definizione, 973, 1040-1041
diagnosi
benefici, 973
linee guida del National Heart Attack Program, 973, 975t
diagnosi differenziale, 974
esame iniziale, 974
esame obiettivo, 982-983
eziologia, 974-975, 975t, 976f
grado, 976t
indicatori prognostici, 979
linee guida del National Heart Attack Program per la diagnosi, 973, 975t
mortalità
caratteristiche cliniche, 980
cause, 973
percentuali, 975
valutazione del rischio, 979t, 982-983
nelle donne rispetto agli uomini, 981
nomenclatura associata, 973, 974f
paragone con l'infarto miocardico senza sopraslivellamento ST, 974
patogenesi, 973, 974-975, 976f, 1018
pazienti ad alto rischio, 982
periodo ad alto rischio, 975, 977f
possibile, 973, 989, 991, 1040
presentazione clinica, 973
atipica, 980
tipica, 985, 976t
probabile, 1040
progressione verso l'IM, 1025
secondaria, 975
sospetto
algoritmo per la valutazione, 990f
cause non cardiache, 981-982
criteri di valutazione, 978t
dolore ischemico, 980
ricovero in ospedale, 989, 991
segni e sintomi, 978t, 980
sintomi anginosi, 980-98
storia di CAD e, 980
stratificazione del rischio
criteri, 979
demografia, 981
raccomandazioni basate sulla classificazione, 978-979
razionale, 980
stima dei livelli di rischio, 979
storia, 981
test non invasivi, 1011
terminologia associata, 973-974
uso di cocaina, 981
valutazione del tempo, 982
Angina instabile secondaria, 975
Angina variante
caratteristiche, 1038
definizione, 1038, 1041
diagnosi, 1038-1039
fattori precipitanti, 1038
metodi di test provocativi, 1039
patogenesi, 1038
percentuali di sopravvivenza, 1039
presentazione clinica, 1038
prognosi, 1039
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1038
riscontri elettrocardiografici, 1038-1039
senza sopraslivellamento ST, 1039
spasmo coronarico secondario, 1038-1039
trattamento, 1039
variazioni circadiane nell'insorgenza, 1038
Angiografia. *Vedi* Coronarografia
Angioplastica. *Vedi* Angioplastica coronarica percutanea transluminale
Angioplastica con palloncino. *Vedi* Angioplastica coronarica percutanea transluminale
Angioplastica coronarica percutanea transluminale
fattori limitanti, 1021
inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa
abciximab, 1021
descrizione, 1021
nei pazienti con diabete mellito, 1032
nei pazienti sottoposti a CABG, 1034
nelle donne, 1030
paragone con il bypass coronarico, 1024
paragone con la terapia medica, 1024
percentuali di restenosi, 1021
percentuali di sopravvivenza, 1024
studi sull'efficacia, 1021
terapia ipocolesterolemizzante successiva, 1028
valutazione dei risultati, 1021
Antagonisti del recettore del trombossano A_2, 1002
Antagonisti recettoriali della difosfatasi dell'adenosina
clopidogrel
dosaggio, 1000t
effetti avversi, 1002
studi sull'efficacia, 1002
uso nella malattia coronarica, 1027t
ticlopidina
dosaggio, 1000t
effetti avversi, 1002
meccanismo d'azione, 1002
studi sull'efficacia, 1002
Antithrombotic Therapy in Acute Coronary Sindromes (ATACS), 1007
Anziani
condizioni di comorbidità, 1034-1035
considerazioni farmacologiche, 1034
considerazioni sui test da sforzo, 1034
considerazioni sui β-bloccanti, 1034
dati sul registro TIMI III, 1034-1035, 1035f
interventi
bypass coronarici, 1035-1036
interventi coronarici percutanei, 1035-1036
overview, 1036
malattia coronarica, 1034
overview riassuntiva, 1036
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1034
ASA. *Vedi* Aspirina
Asintomatica Cardiac Ischemia Pilot (ACIP), 1015
Aspirina
antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa e uso terapeutico contemporaneo, 1010
controindicazioni, 1001-1002
dosaggio, 1000t
eparina non frazionata e, 1003-1004
inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina e, 1001
inizio dell'azione, 1000
inizio, 1000-1001
interazioni farmacologiche, 1001-1002
meccanismo d'azione, 1000
trial clinici, 1000
uso nella coronaropatia, 1027
Atenololo, 996t
Aterectomia
estrazione, 1020
rotazionale, 1020
uso degli antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa, 1021
Attività sessuale, 1029

B
β-bloccanti
criteri di selezione,b996
effetti fisiologici, 996
meccanismo d'azione, 996
nei pazienti anziani, 1034
nei pazienti con diabete mellito, 1032
per la sindrome X, 1040
per lo spasmo coronarico indotto dalla cocaina, 1037-1038
regimi, 996-997
studi sull'efficacia, 997

tipi, 997t
uso nella coronaropatia, 1027t
Bepridil, 998t
Betaxololo, 996t
Bisoprololo, 996t
Bivaluridina, 1003
Broncopneumopatia cronica ostruttiva
β-bloccanti, 996
descrizione, 982
Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI), 1024, 1030,1032
Bypass coronarico
angioplastica coronarica percutanea e, paragone tra, 1024
dimissione dall'ospedale, 1025
nei pazienti anziani, 1035-1036
nei pazienti con diabete mellito, 1032-1033
nelle donne, 1030
per i pazienti a basso rischio, 1025
percentuali di sopravvivenza, 1023
precedente
graft con vena safena, 1033-1034
indicazioni per una coronarografia precoce, 1017
riscontri anatomo-patologici, 1033
riscontri clinici e approccio, 1033-1034
riscontri elettrocardiografici, 1033
risultati, 1033
rivascolarizzazione, 1033-1034
stent vs angioplastica coronarica percutanea transluminale, 1034
precoce
indicazioni, 1018
per i pazienti ad alto rischio, 1025
prevalenza, 1033
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1019-1020
studi sull'efficacia, 1023
studi, 1024
terapia ipocolesterolemizzante dopo, 1028
terapia medica e, paragone tra, 1023
valutazioni dei risultati, 1023-1024

C

Calcioantagonisti
dosaggio, 998t
effetti collaterali, 997
effetti fisiologici, 997
indicazioni, 998
meccanismo d'azione, 997
overview riassuntiva, 999
per l'angina variante, 1039
per la sindrome X, 1040
studi sull'efficacia, 998-999
tipi, 998t
uso nella coronaropatia, 1027t
Cardiologia interventistica. *Vedi* Stent
Cardiopatia ischemica, 1041
CK. *Vedi* Creatin-kinasi
Classe I
considerazioni sul triage telefonico, 976
linee guida per il trattamento immediato, 988-989
modificazioni dei fattori di rischio, 1028
raccomandazioni negli anziani, 1034
raccomandazioni per gli stress-test non invasivi, 1010-1011
raccomandazioni per il diabete mellito, 1031-1032
raccomandazioni per il dolore toracico legato all'uso della cocaina, 1036
raccomandazioni per l'angina variante, 1038
raccomandazioni per la cura ospedaliera
istruzioni per la dimissione, 1026
terapia antiaggregante, 999
terapia anticoagulante, 999
terapie antiischemiche, 992, 994t
raccomandazioni per la dimissione dall'ospedale, 1026, 1028
raccomandazioni per la rivascolarizzazione, 1019-1020
raccomandazioni per la sindrome X, 1039
raccomandazioni per la stratificazione del rischio, 978-979
regimi medici
a lungo termine, 1026
dopo la dimissione, 1026
strategia per il trattamento invasivo, 1014
Classe IIa
raccomandazioni per gli stress-test non invasivi, 1011
raccomandazioni per il diabete mellito, 1032
raccomandazioni per il dolore toracico legato all'uso della cocaina, 1036
raccomandazioni per l'angina variante, 1038
raccomandazioni per la rivascolarizzazione, 1020
raccomandazioni per la stratificazione del rischio, 979
raccomandazioni per la terapia antiischemica, 993
strategia del trattamento invasivo, 1014
Classe IIb
raccomandazioni per l'angina variante, 1038
raccomandazioni per la rivascolarizzazione, 1020
raccomandazioni per la sindrome X, 1039
raccomandazioni per la stratificazione del rischio, 979
raccomandazioni per la terapia antiischemica, 993
Classe III
raccomandazioni per il dolore toracico legato all'uso della cocaina, 1036
raccomandazioni per l'angina variante, 1038
raccomandazioni per la cura ospedaliera,
terapia antiaggregante, 999
terapia anticoagulante, 999
terapie antiischemiche, 993-994
raccomandazioni per la rivascolarizzazione, 1020
raccomandazioni per la sindrome X, 1039
raccomandazioni per la stratificazione del rischio, 979
strategia del trattamento invasivo, 1014
Clopidogrel
dosaggio, 1000t
effetti avversi, 1002
studi sull'efficacia, 1002
utilizzo nella malattia coronarica, 1027t,
CLopidogrel ASpirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS), 1002
Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Ischemic Events (CURE), 1002
Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events (CAPRIE), 1002
Cocaina
aterosclerosi accelerata, 1037
β-bloccanti e, 137-138
dolore toracico secondario, 1037, 1037t
effetti sulla fisiologia cardiaca, 1036-1037
processi di detossificazione, 1037
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1036
regimi terapeutici, 1037-1038
sindrome coronarica acuta e, 981
spasmo coronarico secondario, 1037
utilizzo demografico, 1037t
valutazioni elettrocardiografiche, 1037
Combination Hemotherapy And Mortality Prevention (CHAMP), 1007
Controllo della pressione sanguigna, 1029
Coronarie
cause dell'angina variante. *Vedi* Angina variante
infiammazione, 975
nitroglicerina, 1039
ostruzione dinamica, 975
ostruzione meccanica, 975
test non invasivi, 1039
vasospasmo
calcioantagonisti, 1039
indotto dalla cocaina
β-bloccanti e, 1037-1038
dolore toracico secondario, 1037, 1037t
effetti sulla fisiologia cardiaca, 1036-1037
processi di detossificazione, 1037
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1036
regimi terapeutici, 1037-1038
spasmo coronarico secondario, 1037
utilizzo demografico, 1037t
valutazione elettrocardiografica, 1037
Coronarografia, 1039
consulto preprocedurale, 1018
immediata
caratteristiche, 1014-1015
indicazioni, 1017
per i pazienti con precedente CABG, 1017
indicazioni dopo la dimissione, 1027-1028
indicazioni, 1011
indicazioni, 1013, 1018, 1027-1028
per i pazienti con ridotta funzione sistolica del ventricolo sinistro, 1017
rinvio, 1014-1015
riscontri, 1013, 1017-1018
scopo, 1015
Coronaropatia
considerazioni sul triage telefonico, 976-978
definizione, 1041
fattori di rischio, 981
ischemia, 980
negli anziani, 981
storia, 980
terapia a lungo termine, 1027t
valutazione del rischio
approccio valutativo basato su, 989
descrizione, 980
Coronary Angioplasty versus Bypass Revascularization Investigation (CABRI), 1024
Coronary Artery Surgery Study (CASS), 1032, 1040
Coumadin Aspirin Reinfarction Study (CARS), 1007
Creatin-kinasi
caratteristiche, 987t
descrizione, 984
effetti dell'aterectomia rotazionale, 1020
isoenzima MB, 984
svantaggi, 987t
utilizzo diagnostico, 984
vantaggi, 987t
Cure ospedaliere
antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa
abciximab, 1007-1008
aspirina e, 1010
descrizione, 100

effetti avversi, 1010
linee guida per il monitoraggio, 1010
per le complicanze legate agli interventi coronarici percutanei, 1007-1008
riduzione delle percentuali di mortalità secondarie, 1008, 1009f
rischi emorragici associati, 1010
studi, 1007, 1008t
tirofiban, 1008
trombolisi, 1010
indicazioni, 992
ricovero
cure iniziali, 992
stabilizzazione medica, 992
terapia antiaggregante. *Vedi* Terapia antiaggregante
terapia anticoagulante
a lungo termine, 1007
coumadin, 1007
descrizione, 1003
eparina. *Vedi* Eparina
irudina, 1006
raccomandazioni, 999-1000
warfarin, 1007, 1027t
terapia antiischemica. *Vedi* Terapia antiischemica
terapia conservativa
obiettivi, 1015-1018
principi, 1013-1014
raccomandazioni
razionale, 1014
trattamento invasivo, 1017
trattamento invasivo
coronarografia immediata, 1014-1015
obiettivi, 1015-1018
overview, 992
principi, 1013-1014
raccomandazioni, 1014
razionale, 1014
rinvio della coronarografia, 1015
stress-test non invasivi. *Vedi* Stress-test non invasivi
studi sull'efficacia

D
DANish in Acute Myocardial Infarction (DANAMI), 1015
Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction (DAVIT), 998-999
Depressione, 1027
Diabete mellito
angioplastica coronarica percutanea transluminale e, 1032
β-bloccanti e, 1032
bypass coronarico e, 1032-1033
interventi coronarici percutanei e, 1032
linee guida per il controllo glicemico, 1029
malattia coronarica e, 1032
overview riassuntiva e, 1033
percentuali di mortalità, 1032
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1031-1032
uso dell'abciximab, 1032-1033
Diagnostic Marker Cooperative Study, 986
Diltiazem, 998t
Diltiazem Reinfarction Study (DRS), 998
Dimissione dall'ospedale
dopo bypass coronarico, 1025
dopo interventi coronarici percutanei, 1025
follow-up dopo
indicazioni alla coronarografia, 1027-1028
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1026-1027
valutazione del rischio di morte, 1027-1028
visite telefoniche, 1028
linee guida per la cura
attività sessuale, 1029
controllo della pressione sanguigna, 1029
esercizio, 1029
interruzione del fumo, 1029
modificazioni dei fattori di rischio, 1028-1029
riduzione del colesterolo, 1028-1029
modifiche nella dieta, 1028
obiettivi, 1025
programma di riabilitazione cardiaca, 1025
regime antiischemico
follow-up, 1028
istruzioni per il paziente e i familiari, 1025
raccomandazioni, 1025-1026
registrazione medica, 1029
Dipiridamolo, 1027t
Dolore toracico
considerazioni sul triage telefonico, 976-978
indotto dalla cocaina. *Vedi* Cocaina
nei pazienti con angina variante, 1038
nei pazienti con sindrome X, 1040
recidivante, 991-992
unità di valutazione del dolore toracico, 991
Donne
angioplastica coronarica percutanea transluminale, 1030
bypass coronarico, 1030
dati di studi clinici, 1030-1031
dati sul registro TIMI III, 1030-1031, 1031f
dolore toracico, 1030
malattia coronarica
prevalenza, 1030
trattamento, 1030
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1029-1030
stress-test, 1030
terapia ormonale sostitutiva, 1026, 1027t
Duke Treadmill Score, 1030

E
ECG. *Vedi* Elettrocardiogramma
Ecocardiografia da stress
dobutamina, 1030
nelle donne, 1030
usi diagnostici, 1030
Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events (ESSENCE), 980, 1000, 1004-1006, 1036
Elettrocardiogramma
12 derivazioni, 983-984
registrazioni seriate, 984
riscontri sul tratto ST, 983
riscontri sull'onda T, 983
stratificazione del rischio, 983-984
usi diagnostici e valutazione
angina variante, 1038-1039
dolore toracico legato all'uso di cocaina, 1037
pazienti sottoposti a CABG, 1033
sindrome coronarica acuta sospettata, 979
sindrome X, 1040
valutazione del rischio di morte, 1027
Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST), 1032
Enoxaparina, 1004-1005
Eparina
basso peso molecolare
indicazioni, 985
meccanismo d'azione, 1003
paragone con l'eparina non frazionata, 1004-1006
proprietà anticoagulanti, 1006
somministrazione dopo la dimissione, 1006
studi sull'efficacia, 1004
vantaggi, 1005-1006
meccanismo d'azione, 1003
nei pazienti anziani, 1034
terapia associata agli antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa, 1010
Eparina non frazionata
dosaggio, 1004
farmacocinetica, 1004
limiti, 1004
meccanismo d'azione, 1003
paragone con l'aspirina, 1003-1004
paragone con l'eparina a basso peso molecolare, 1004-1006
paragone con l'irudina, 1006
studi, 1003
test di monitoraggio, 1004
trattamento con tienopiridina e, 1002
valutazione del tempo di tromboplastina parziale attivata, 1004
Eptifibatide
caratteristiche, 1007, 1009
studi sull'efficacia, 1022t, 1023
uso negli interventi coronarici percutanei, 1022t, 1023
Esame obiettivo, 982-983
Esercizio, 1029
Esmololo, 996t
Evaluation of c7E3 for the Prevention of Ischemic Complications (EPIC), 1021
Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for STENTing (EPISTENT) 1021, 1023, 1033
Evaluation of PTCA to improve Long-term Outcome by c7E3 GP IIb/IIIa receptor blockade (EPILOG), 1021, 1033

F
Fast Revascularization During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II), 1006, 1016-1017
Felodipina, 998t
Fibrinigeno, 988
Fibrinopeptide, 988
Folato, 1027t
Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) 1004, 1006
FRagmin In unstabe Coronary artery disease (FRIC), 1004
FRAXiparine in Ischaemic Syndrome (FRAXIS), 1005
Fumo
raccomandazione di smettere, 1029
rischio associato, 981

G
Gemfibrozil, 1027t
Glicoproteina piastrinica IIb/IIIa nell'angina instabile
Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries-II (GUSTO) 983, 1006, 1017, 1027, 1031
Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-1 (GISSI-1), 1010
Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3 (GISSI-3), 996

H
Hirulog. *Vedi* Bivaluridina
Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT), 998

I
Infarto miocardico acuto. *Vedi anche* Infarto miocardico
candidato alla riperfusione, 973, 1041
definizione, 1040
marker biochimici, 979
marker cardiaci
creatin-kinasi, 984, 987t
descrizione, 984
mioglobina, 985-986, 987t
paragone, 987t, 9986
test a letto del malato, 988
pregresso
nei pazienti anziani, 1034
rischi associati, 982
progressione, 1025
ricorrente, 980
senza sopraslivellamento ST. *Vedi* Infarto miocardico senza sopraslivellamento ST
sopraslivellamento ST
valutazione d'emergenza, 978
terapia ormonale sostitutiva e, 1026
non-Q, 983, 1041
trattamento, 973-974
troponine, 984-985, 987t
Infarto miocardico con sopraslivellamento ST
trattamento, 974
valutazione in emergenza, 978
Infarto miocardico senza sopraslivellamento ST
caratteristiche cliniche, 974
definizione, 973, 1041
esame obiettivo, 982-983
eziologia, 974-975, 975t, 976f
marker diagnostici, 974
mortalità
cause, 973
percentuali, 975
valutazione del rischio, 982-983
ospedalizzazione causata da, 973
paragone con angina instabile, 974
patogenesi, 973, 974-975, 976f
pazienti ad alto rischio, 982
presentazione clinica, 975, 976t
shock cardiogeno e, 983
Inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa
abciximab
descrizione, 1007-1008
nei pazienti con diabete mellito, 1032-1033
uso negli interventi coronarici percutanei, 1021
aspirina e, 1010
descrizione, 1007
effetti avversi, 1010
eparina e, 1010
eptifibatide
caratteristiche, 1007, 1009
studi sull'efficacia, 1022t, 1023
uso negli interventi coronarici percutanei, 1002t, 1023
indicazioni, 985
linee guida sul monitoraggio, 1010
meccanismo d'azione, 107, 1021
negli interventi coronarici percutanei
angioplastica coronarica percutanea transluminale, 1021
benefici, 1021
descrizione, 1007-1008
riduzione della mortalità, 1021, 1022t
riduzione delle complicanze, 1021, 1022t
studi valutativi, 1021, 1022t
nei pazienti con diabete mellito, 1032-1033
nell'angioplastica con palloncino, 1021
riduzione delle percentuali di mortalità secondarie, 1008, 1009f
rischi emorragici associati, 1010
studi, 1007, 1008t, 1021
tirofiban
descrizione, 1008
uso negli interventi coronarici percutanei, 1021-1023
trattamento con tienopiridina e, 1002
trombolisi, 1010
Inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina
aspirina, 1001
usi antiischemici, 999
uso nella coronaropatia, 1027t
Inibitori della HMG-CoA reduttasi, 1027t
Inibitori diretti della trombina
descrizione, 1003
irudina. *Vedi* Irudina
Interleukina-6, 988
International Study of Infarct Survival (ISIS-4), 996
Interventi coronarici percutanei
angioplastica coronarica percutanea transluminale. *Vedi* Angioplastica coronarica percutanea transluminale
aterectomia rotazionale, 1020
definizione, 1020
dimissione dall'ospedale, 1025
fattori di selezione, 1018-1019
indicazioni, 1018, 1025
inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa e angioplastica con palloncino, 1021
benefici, 1021
descrizione, 1007-1008
riduzione della mortalità, 1021, 1022t
riduzione delle complicanze, 1021, 1022t
studi valutativi, 1021, 1022t
nei pazienti anziani, 1035-1036
nei pazienti con diabete mellito, 1032
nelle donne, 1030
procedure, 1020
stent, 1020
valutazioni sull'efficacia, 1020-1021
Irudina
dosaggio, 1006
meccanismo d'azione, 1003
paragone con l'eparina non frazionata, 1006
studi, 1006
Ischemia miocardica
definizione, 1041
livelli di mioglobina e, 986
riscontri non diagnostici, 980-981
sintomi secondari a, cause non cardiache di esacerbazione, 981-982
stratificazione del rischio basata su, 980
terapia antiischemica. *Vedi* Terapia antiischemica
uso dell'abciximab, 1021
valutazione, 980
Isosorbide dinitrato, 995t
Isosorbide mononitrato, 995t
Isradipine, 998t

L
Labetalolo, 996t, 1037-1038
Lepirudina. *Vedi* Irudina

M
Marker cardiaci
creatin-kinasi
caratteristiche, 987t
descrizione, 984
isoenzima MB, 984
svantaggi, 987t
utilizzo diagnostico, 984
vantaggi, 987t
definizione, 1041
descrizione, 984
mioglobina
caratteristiche, 987t
infarto miocardico e, 985-986
svantaggi, 987t
utilizzo nella stratificazione del rischio, 985-986
vantaggi, 987t
paragoni, 987t, 9986
rischio di mortalità, 985f
test a letto del malato, 988
test, 988
troponine
caratteristiche, 987t
I, 974, 984-985
P, 974, 984-985
sensibilità diagnostica, 986
svantaggi, 987t
T, 974, 984-985
vantaggi, 987t
Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE), 1016
Metoprololo, 996t
Mioglobina
caratteristiche, 987t
infarto miocardico e, 986
svantaggi, 987t
utilizzo nella stratificazione del rischio, 986
vantaggi, 987t
Morfina solfato, 996
Mortalità. *Vedi anche* Morte cardiaca
caratteristiche cliniche associate, 980
cause, 973
fattori di rischio
modificazione, 1025-1029
tipi indipendenti, 1027
nei pazienti anziani, 1035
percentuali, 975
terapia ormonale sostitutiva e, 1026
valutazioni del rischio
caratteristiche, 979t
descrizione, 982
esame obiettivo, 982-983
livelli della troponina e, 985f, 985t
studi, 1027
valutazioni elettrocardiografiche, 1027
Morte cardiaca
caratteristiche cliniche associate, 980
cause, 973
percentuali, 975
valutazione del rischio, 979t
Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial, 998-999

N
Nadololo, 996t
National Heart Attack Alert Program, 973, 975t
Neutropenia, 1002
Niacina, 1027t
Nicardipina, 998t
Nifedipina
caratteristiche, 997, 998t

studi sull'efficacia, 998
Nisoldipina, 998t
Nitrati
dosaggio, 995, 995t
durata dell'effetto, 995t
effetti fisiologici, 994-995
modi di somministrazione, 995t
nitroglicerina. *Vedi* Nitroglicerina
orale, 995
per la sindrome X, 1040
sildenafil e, 995, 1029
studi sull'efficacia, 995-996
topici, 995
uso nella malattia coronarica, 1027t
Nitredipina, 998t
Nitroglicerina
dosaggio, 995t
durata dell'effetto, 995t
endovenosa, 995
per l'angina, 980
per lo spasmo coronarico indotto dalla cocaina, 1038
per lo spasmo coronarico, 1039
sublinguale, 995

O

Omocisteina, 1029
Organization to Asses Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS), 1006-1007, 1017
Ostruzione dinamica, 975

P

Pazienti a basso rischio
bypass coronarico, 1025
considerazioni sulla strategia terapeutica, 1018
terapia medica dopo la dimissione dall'ospedale, 1025
Pazienti ad alto rischio
considerazioni sulle strategie terapeutiche, 1018
indicazioni al bypass coronarico, 1025
indicazioni alla coronarografia, 1018
patologie concomitanti, 1018
procedure di rivascolarizzazione, 1018
Perfusione miocardica
angina instabile e, 974-975
infarto miocardico senza sopraslivellamento ST, 974-975
Pindololo, 996t
Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome (PRISM), 1008
Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS), 1008-1010, 1023, 1033
Porpora trombotica trombocitopenica, 102
Pronto Soccorso (ED)
dimissione, 991-992
valutazione, 978
Propranololo, 996t
Proteina C-reattiva, 988

R

Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis (RESTORE), 1021-1022
Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT), 980, 983, 1009-1010, 1017
Research Group in Instability in Coronary Artery Disease (RISC), 1003, 1012
Research Group in Instability in Coronary Artery Disease (RITA), 1016
Rivascolarizzazione coronarica
algoritmo, 1019f
chirurgia. *Vedi* Bypass coronarico
comorbidità che precludono, 1018
indicazioni, 1018, 1028
inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa
angioplastica con palloncino, 1021
benefici, 1021
descrizione, 107-1008
riduzione delle complicanze, 1021, 1022t
riduzioni della mortalità, 1021, 1022t
studi valutativi, 1021, 1022t
interventi coronarici percutanei
angioplastica con palloncino, 1021
aterectomia rotazionale, 1020
definizione, 1020
dimissione dall'ospedale, 1025
fattori di selezione, 1018-1019
indicazioni, 1025
nei pazienti con diabete mellito, 1032
nelle donne, 1030
procedure, 1020
stent, 1020
uso degli inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa. *Vedi* Rivascolarizzazione coronarica, inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa
valutazioni sull'efficacia, 1020-1021
nei pazienti dopo il CABG, 1033-1034
principi, 1018-1019
selezione della procedura
bypass coronarico. *Vedi* Bypass coronarico
fattori che influenzano, 1018
indicatori della gravità della patologia, 1026t
interventi coronarici percutanei. *Vedi* Interventi percutanei coronarici
presentazione clinica e, 1018-1019
strategia, 1019f
stress-test non invasivi, 1016

S

Sessuale, attività, 1029
Shock cardiogeno, 983
c7E3, 985, 1008, 1021, 1033
c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE), 985, 1008
Sildenafil, 995, 1029
Sindrome coronarica acuta. *Vedi anche* Infarto miocardico senza sopraslivellamento ST; Sindrome coronarica acuta sospettata
algoritmo per la valutazione, 990f
cause non cardiache, 981-982
criteri per la valutazione, 978t
dolore ischemico, 980
ricovero in ospedale, 989, 991
segni e sintomi, 978t, 980
sintomi anginosi, 980-981
Sindrome X
caratteristiche cliniche, 1039-1040
definizione, 1039
diagnosi, 1040
predilezione familiare, 1040
prognosi, 1040
raccomandazioni basate sulla classificazione, 1039
riscontri elettrocardiografici, 1040
trattamento, 1040
Statine, 1028-1029
Stent
benefici, 1024, 1025
descrizione, 1020
indicazioni, 1020
inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa, 1023, 1025
nei pazienti con diabete mellito, 1032
nei pazienti sottoposti a CABG, 1034
percentuali di restenosi, 1021
utilizzo dell'abciximab, 1023, 1025
Stratificazione del rischio
criteri, 979
criteri di alto rischio, 1012t
criteri di basso rischio, 1012t
criteri di rischio intermedio, 981
demografia, 981
raccomandazioni basate sulla classificazione, 978-979
razionale, 980
stima dei livelli di rischio, 979
storia, 981
utilizzo degli stress-test non invasivi
avvertimento al paziente, 1013
descrizione, 1011
ecocardiografia, 1012t
indicazioni, 1013
nei pazienti ad alto rischio, 1011
obiettivi, 1011-1012
prevenzione della mortalità secondaria a, 1013
raccomandazioni, 1010-1011
selezione del test, 1012-1013
stratificazione del rischio, 1012t
studi sull'efficacia, 1013
test su tappeto rotante, 1013
ventricolografia con radionuclidi, 1012t
utilizzo dell'elettrocardiogramma, 983-984
Stress-test non invasivi
avvertimenti al paziente, 1013
descrizione, 1011
ecocardiografia, 1012t
indicazioni, 1013
nei pazienti ad alto rischio, 1011
nelle donne, 1030
obiettivi, 1011-1012
prevenzione della mortalità, 1013
raccomandazioni, 1010-1011
scopo, 1015
selezione del test, 1012-1013
stratificazione del rischio, 1012t
studi sull'efficacia, 1013
test su tappeto rotante, 1013
ventricolografia con radionuclidi, 1012t

T

Terapia antiaggregante
aspirina
antagonisti del recettore glicoproteico IIb/IIIa e uso terapeutico contemporaneo, 1010
controindicazioni, 1001-1002
dosaggio, 1000t
eparina non frazionata e, 1003-1004
inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina, 1001
inizio, 1000-1001
insorgenza dell'azione, 1000
interazioni farmacologiche, 1001-1002
meccanismo d'azione, 1000
trial clinici, 1000
uso nella coronaropatia, 1027
clopidogrel
dosaggio, 1000t
effetti collaterali, 1002
studi sull'efficacia, 1002
uso nella coronaropatia, 1027t

JACC Vol. 36, No. 3, 2000
September 2000:970-1062

dosaggio, 1000t
raccomandazioni, 999-1000
ticlopidina
dosaggio, 1000t
effetti avversi, 1002
meccanismo d'azione, 1002
studi sull'efficacia, 1002
Terapia anticoagulante
coumadin, 1007
descrizione, 1003
eparina. *Vedi* Eparina
inibitori diretti della trombina, 1003
irudina, 1006
lungo termine, 1007
raccomandazioni, 999-1000
warfarin, 1007, 1027t
Terapia antiischemica
algoritmo, 993f
β-bloccanti
criteri di selezione, 996
effetti fisiologici, 996
meccanismo d'azione, 996
nei pazienti anziani, 1034
nei pazienti con diabete mellito, 1032
per la sindrome X, 1040
regimi, 996-997
studi sull'efficacia, 997
tipi, 997t
uso nella coronaropatia, 1027t
calcioantagonisti
dosaggio, 998t
effetti collaterali, 997
effetti fisiologici, 997
indicazioni, 998
meccanismo d'azione, 997
overview riassuntiva, 999
per l'angina variante, 1039
per la sindrome X, 1040
studi sull'efficacia, 998-999
tipi, 998t
uso nella coronaropatia, 1027t
cura generale, 994
inibitori dell'enzima convertente l'angiotensina, 999
nitrati
dosaggio, 995, 995t
durata dell'effetto, 995t
effetti fisiologici, 994-995
modi di somministrazione, 995t
nitroglicerina, 995, 995t
per la sindrome X, 1040
sildenafil, 1029
somministrazione topica, 995
studi sull'efficacia, 995-996
uso nella coronaropatia, 1027t
via orale, 995
obiettivi, 994
raccomandazioni, 992-994
solfato di morfina, 996
uso dopo la dimissione, 1025-1026
Terapia ipocolesterolemizzante, 1028
Terapia ormonale sostitutiva, 1026, 1027t
Test ergometrici
descrizione, 1013
nei pazienti anziani, 1034
nelle donne, 1030
Test su tappeto rotante
descrizione, 1013
nelle donne, 1030
Tetranitrato di eritritolo, 995t
Tetranitrato di pentaeritritolo, 995t
Thrombolysis in Myocardial Infarction. *Vedi* TIMI III
Ticlopidina
dosaggio, 1000t
effetti avversi, 1002
meccanismo d'azione, 1002
studi sull'efficacia, 1002
TIMI III
anziani, 1034-1035
descrizione, 983-984, 1000
donne, 1030-1031, 1031f
obiettivi di cura, 1016
studi sull'eparina, 1005
Timololo, 996t
Tirofiban
descrizione, 1008
uso negli interventi coronarici percutanei, 1021-1023, 1022t
Troponine
caratteristiche, 987t
I, 974, 984-985
P, 974, 984-985
sensibilità diagnostica, 986
svantaggi, 987t
T, 974, 984-985
valutazione del rischio di morte, 1027
vantaggi, 987t

U

Unità per il dolore toracico
classificazione dei pazienti, 991
collocazione fisica, 989
descrizione, 989
dimissione da, 991-992
funzione, 989
risparmio, 991
studi sull'efficacia, 989
uso allargato, 991
uso del triage, 991
valutazione dei pazienti a rischio intermedio, 991

V

Verapamil, 998t
Veteran Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH), 1013, 1015-1018

W

Warfarin, 1007, 1027t

Titolo originale
ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction
J Am Coll Cardiol 2000;36:970-1062
Published by Elsevier Science Inc.

Questo documento è stato approvato dall'American College of Cardiology Board of Trustees nel giugno 2000 e dall'American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee nel giugno 2000.

Questo documento è anche disponibile in lingua originale sul sito Internet dell'ACC (www.acc.org) e su quello dell'AHA (www.americanheart.org).

© 2000 – American College of Cardiology & American Heart Association, Inc.
© 2000 – Edizione italiana: INFOMEDICA S.r.l.
Via Praglia 15 – 10044 Pianezza (To)
Tel. 011.9682037 – fax 011.9682039
E-mail: infomedica@infomedica.com
www.infomedica.com

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze degli Autori e non necessariamente quelli dell'ACC, dell'AHA o degli Editori. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con le schede tecniche fornite dalle Aziende produttrici.