### **LINEE GUIDA**

# Linee guida ESC per il trattamento delle sindromi coronariche acute nei pazienti senza sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione

Task Force per il Trattamento delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) nei Pazienti senza Sopraslivellamento Persistente del Tratto ST alla Presentazione della Società Europea di Cardiologia (ESC)

## Autori/Membri della Task Force

Christian W. Hamm (Chairperson) (Germania), Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson) (Francia), Stefan Agewall (Norvegia), Jeroen Bax (Olanda), Eric Boersma (Olanda), Hector Bueno (Spagna), Pio Caso (Italia), Dariusz Dudek (Polonia), Stephan Gielen (Germania), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germania), Miguel Sousa Uva (Portogallo), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgio), Doron Zahger (Israele)

## Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC

Jeroen J. Bax (Chairperson) (Olanda), Angelo Auricchio (Svizzera), Helmut Baumgartner (Germania), Claudio Ceconi (Italia), Veronica Dean (Francia), Christi Deaton (UK), Robert Fagard (Belgio), Christian Funck-Brentano (Francia), David Hasdai (Israele), Arno Hoes (Olanda), Juhani Knuuti (Finlandia), Philippe Kolh (Belgio), Theresa McDonagh (UK), Cyril Moulin (Francia), Don Poldermans (Olanda), Bogdan A. Popescu (Romania), Zeljko Reiner (Croazia), Udo Sechtem (Germania), Per Anton Sirnes (Norvegia), Adam Torbicki (Polonia), Alec Vahanian (Francia), Stephan Windecker (Svizzera)

## Revisori del Documento

Stephan Windecker (Coordinatore CPG) (Svizzera), Stephan Achenbach (Germania), Lina Badimon (Spagna), Michel Bertrand (Francia), Hans Erik Bøtker (Danimarca), Jean-Philippe Collet (Francia), Filippo Crea (Italia), Nicolas Danchin (Francia), Erling Falk (Danimarca), John Goudevenos (Grecia), Dietrich Gulba (Germania), Rainer Hambrecht (Germania), Joerg Herrmann (USA), Adnan Kastrati (Germania), Keld Kjeldsen (Danimarca), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Patrizio Lancellotti (Belgio), Julinda Mehilli (Germania), Béla Merkely (Ungheria), Gilles Montalescot (Francia), Franz-Josef Neumann (Germania), Ludwig Neyses (UK), Joep Perk (Svezia), Marco Roffi (Svizzera), Francesco Romeo (Italia), Mikhail Ruda (Russia), Eva Swahn (Svezia), Marco Valgimigli (Italia), Christiaan J.M. Vrints (Belgio), Petr Widimsky (Repubblica Ceca)

G Ital Cardiol 2012;13(3):171-228

**Parole chiave.** Angina instabile; Angioplastica; Aspirina; Bivalirudina; Bypass aortocoronarico; Chest Pain Unit; Clopidogrel; Diabete; Enoxaparina; Eparina; Fondaparinux; Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; Linee guida; Prasugrel; Sindromi coronariche acute; Società Europea di Cardiologia; Stent; Ticagrelor; Troponina.

## © 2011 ESC

Tradotto da Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011 Sep 21 [Epub ahead of print].

La traduzione di queste linee guida è stata resa possibile grazie ad un grant educazionale di Eli Lilly Italia e Daiichi-Sankyo.

Si ringrazia la dr.ssa Nunzia Rosa Petix per la gentile collaborazione offerta nella revisione della traduzione di questo documento.

Organismi dell'ESC che hanno partecipato alla stesura di questo documento:

Associazioni: Heart Failure Association, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Pharmacology and Drug Therapy, Thrombosis, Cardiovascular Surgery, Acute Cardiac Care, Atherosclerosis and Vascular Biology, Coronary Pathophysiology and Microcirculation.

Comitati: Cardiovascular Imaging, Cardiology Practice.

## Task Force per il Trattamento delle SCA-NSTE dell'ESC

Preference	Albert indicates in the constant	172	A DDD A ICE	Asiashan for Decoration of Asias Indonesia Forest
2.1 Epidemiologia estoria naturale 775 2.2 Tipospulologia estoria naturale 775 2.2 Tipospulologia estoria naturale 775 2.2 Tipospulologia estoria naturale 775 2.3 Disepulologia estoria naturale 775 2.3 Estumenti disproach 776 2.4 Sturmenti disproach 776 2.5 Estumenti disproach 777 2.6 Sturmenti disproach 777 2.7 Sturmenti disproach 777 2.8 Sturmenti disproach 777 2.9 Sturmenti disproach 777	Abbreviazioni ed acronimi		APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events
2.1 Epidemiologia e attori naturale   175   ARC   Academic Research Consortium   3 Diagnos   175   ARC   Academic Research Consortium   3 Diagnos   175   ARC   Academic Research Consortium   3 Diagnos   175   ARC   A				
2.2 Fietpoardorigh				
3. I Preventarione clinica. 3. 1 Preventarione clinica. 3. 2 Surment degreache. 3. 2 Surment degreache. 3. 2 Surment degreache. 3. 3. 3 Surment degreache. 3. 3. 4 Surment degreache. 4. 3 Surment degreache. 4. 4 Surfaction in Surment. 4. 4 Surfaction in Surment. 4. 5 Surfaction in Surment. 4. 5 Surfaction in Surfaction. 4. 5 Surfaction. 4. 5 Surfaction in Surfactio				
3.1 Percentazione clinicia   175   3.2 Stument diagnossici   176   3.2 Stument diagnossici   176   3.2 Harme obsertivo   176   3.2 Marcaron bochimici   176   3.2 Marcaron bochimici   176   3.3 Diagnossi differenziale   178   3.4 Marcaron bochimici   179   4.5 Marcaron bochimici   179   4.5 Marcaron bochimici   179   4.6 Marcaron bochimici   179   4.7 Marcaron bochimici   179   4.8 Marcaron bochimici   179   4.9 Marcaron bochimici   179   4.1 Marcaron bochimici   179   4.2 Indicaton destrucaveliografici   179   4.3 Marcaron bochimici   179   4.4 Socie of rischio   181   4.5 Socie of lurgo termine   182   5.1 Farmaci antischemic   182   5.2 Farmaci antischemic   182   5. Fa			, ,	
3.2.1 Esame absettivo   176   8AR1-2D   8 pypass Angiophasty Revascularization Investigation 2 Dia- 1.2.2 Minoration inchemical   176   8 ms   1.2.3 Minoration inchemical   176   6 ms   1.2.4 Minoration proposition   179   CAB   CAB   1.3 Valuation empropriation   179   CAB   CAB   1.4 Valuation behavioral   179   CAB   CAB   1.4 Valuation behavioral   179   CAB   CAB   1.5 Minoration behavioral   179   CAB   CAB   1.5 Minoration behavioral   179   CAB   CAB   1.5 Minoration behavioral   179   CAB   CAB   1.6 Minoration behavioral   179   CAB   CAB   1.6 Minoration behavioral   179   CAB   CAB   1.7 Minoration behavioral   179   CAB   CAB   1.8 Minoration behavioral   180   CAB   CAB   CAB   1.8 Minoration behavioral   180   CAB   CAB   CAB   CAB   CAB   1.8 Minoration behavioral   180   CAB   C				
3.2.1 Esame obsettivo   176   8ARL-2D   8/pass Angiophsty Revascularization investigation 2 Dia- 3.2.3 Microardio biochimic   176   8M6   54   54   54   54   54   54   54   5			AVK	antagonisti della vitamina K
3.2.3 Marcaron bischmich   176   8MS   178   23.1 Burging differentiale   178   24.1 Moration of perpotosition   179   24.2 Moration of electrocarilografic   179   24.4 Sore of inchino   181   24.5 Rechola of lurgit terminal   181   24.5 Rechola of lurgit terminal   182   25.5 Institutento   25.5			BARI-2D	Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Dia-
3.2 A Imaging	3.2.2 Elettrocardiogramma	176		betes
3.3 Diagnosi differenziale   178		176		
4. Valutazione prognostica di chico (179) C.K. Millardia coronanca creatinchimasi-iscenziam MB (179) C.K. Millardia (179) C.K. Millardi				
4.1 Indication elethercardiografies   179   CK   CR-MB				
4.3 Marstant biochimici 4.3 Marstant biochimici 4.3 Marstant biochimici 4.4 Srore di rischio 4.5 Rischio al lunge termine 8.22 Marstanento 8.22 microsi antischenkci 8.22 micr				
4.4 Score of inschim 4.5 Stephenome 5.1 Fartamental inschemic 5.1 Fartamental inschemic 5.2 Fartamental inschemic 5.3 Fartamental inschemic 5.4 Fartamental inschemic 5.5 Fartamental inschemic 5.6 Fartamental inschemic 5.7 Fartamental inschemic 5.6 Fartamental inschemic 5.7 Far				
4.4 S. Rocho of Jurgo termine 182 CVS 5.1 Farmaci antischemici 5.2 Farmaci antischemici 183 CVC 6.2 CRG 5.2 Farmaci antischemici 184 CVC 6.3 CRUSADE 5.2 Farmaci antischemici 185 CVC 6.4 Currentissone per Linee Guida Pratiche 6.2 Certain antipastrinici 5.2 Farmaci antischemici 186 CVC 187 CVC 187 CVC 187 CVC 187 CVC 188 CVC 189 CVC 188 CVC 1				
4.5 Rescho a lungo termine  5.1 Farmanci antischemici  5.2 Farmaci antipastrinici  5.2 Farmaci antischemici  5.2 Farmaci antischemici  5.2 Farmaci antischemici  5.2 Farmaci antischemici  5.2 Farmaci antipastrinici  5.2 Farmaci antischemici  5.3 Farmaci antischemici  5.3 Farmaci antischemici  5.3 Farmaci antischemici  6 Farmaci antischemici  6 Farmaci antischemici  7 Farmaci antischemici  7 Farmaci antischemici  8 Farmaci antischemici  9 Farmaci antischemici  9 Farmici antischemici  9 Farmi			COMMIN	
5. 1 Farmaci antischemid 182 CFG 5.1 Farmaci antischemid 184 CFG 5.2 Farmaci antischemid 184 CFG 5.2.1 Inibitori del recettore PZY12 184 S2.2.1 (Copidogred 184 S2.2.1 (Copidogred 184 S2.2.2 Parauguel 185 S2.2.2 Parauguel 185 S2.2.2 Parauguel 185 S2.2.3 Sopensione del reteriore PZY12 185 CURE CLOPAGOGI in Unitable Angina to Prevent Recurrent Copidogred In Unitab			COX	
5.1 Farmaci antipisatrinici   184   CRUSOE   Care and care delia creatarinina   Care and control in Statification of Unstable angina patients   Suppress Alverse outcomes with Early implementation of the ACCLAHA quidation   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Suppress Alverse outcomes with Early implementation of the ACCLAHA quidation   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Suppress Alverse outcomes with Early implementation of the ACCLAHA quidation   Care apart in sk startification of Unstable Angina to the Actue Coronary Startinia   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable angina patients   Care apart in sk startification of Unstable Angina to the Accure of Care apart in sk startification of Unstable Angina to the Accure (CAPAC)   Care apart in sk startification of Unstable Angina to the Accure of Care apart in sk startification of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Startification of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of Unstable Angina to the Accure of Care apart in Instance of				
5.2.1 Inibition del recettore PZY1 184 5.2.2 Inibition del recettore PZY1 184 5.2.2 France per l'acception 1845 5.2.2 France per l'acception 1845 5.2.2 France per l'acception 1845 5.2.2 France degli inibition del recettore PZY1 184 5.2.2 France per l'acception 1845 5.2.2 France per l'acception 1845 5.2.2 France per l'acception 1845 5.2.3 Inibition della recettore PZY1 1845 5.2.4 Sospensione degli inibition del recettore PZY1 1845 5.2.5 France per l'acception 1845 5.2.6 France per l'acception 1845 5.2.7 Major per l'acception 1845 5.2.8 France à basso peso molecolare 1945 5.3.1 France à basso peso molecolare 1945 5.3.1 Espaine a basso peso molecolare 1945 5.3.2 France à basso peso molecolare 1945 5.3.3 France à l'acception 1845 5.3.4 France à disso peso molecolare 1945 5.3.5 Payers anotrocoronarico 1945 5.4 Repses anotrocoronarico 2045 5.4 Repses anotrocoronarico 2045 5.5.4 Insufficienza per utariane versus bypass anotrocoronarico 2045 5.5.5 Descioura coronarica 2045 5.5.5 Descodura coronarica per utariane versus bypass anotrocoronarico 2045 5.5.5 Descodura coronarica per utariane versus bypass 2055 5.5.1 Descodura coronarica per utariane versus bypass 2055 5.5.2 Desciouri correlate al sesso 2053 5.5.3 Disabete mellito 2040 5.5.4 Insufficienza renale cronica 205 5.5.5 Distance insufficial servicial del la tromation 2045 5.5.5 Distance insufficial servicial				
5.2.1 Aspinina			CRUSADE	
S.2.2.1 Clopidogrel   184 S.2.2.3 Ticagrelor   188 S.2.2.3 Sopensione dell'inibiton del recettore P2V <sub>12</sub>   199 S.2.2.1 bibito ridella (proportiona libibilia   192 S.2.3 Inibitoni delle algoroptiona libibilia   192 S.3.1 Inibitoni delle algoroptiona libibilia   192 S.3.1.1 Fondaparinux   195 S.3.1.1 Fondaparinux   195 S.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare   196 S.3.1.3 Eparina non frazionata   197 S.3.2 Inibitoni diretti della cascata coagulativa   195 S.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione   196 S.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione   196 S.3.4 Rivagoalina in corso di valutazione   196 S.4.1 Al papicoci in inavisvo versui approccio conservativo   198 S.4.2 Traning dell'angiografia e dell'Intervento   200 S.4.3 Procedura cononarica percutanea e sus bipass ancrocoronarico   201 S.4.4 Bypass sontocoronarico   201 S.4.5 Procedura cononarica percutanea e sus bipass ancrocoronarico   201 S.5.5 Disposicioni e condizioni particolari   203 S.5.5 Disposicioni e condizioni particolari   204 S.5.5 Disposicioni e condizioni particolari   203 S.5.5 Disposicioni e condizioni particolari   204 S.5.5 Disp		184		Suppress ADverse outcomes with Early implementation
5.2.2.4 Sospensione degli inibitori del recettore P2Y <sub>17</sub> in previsione degli inibitori del recettore P2Y <sub>17</sub> in previsione dell'intervento chirurgicio. 190 5.2.2.5 Sospensione del trattamento cronico con duplice terapia antipisatrinica. 191 5.2.3 Inibitori della glicoprotena il bilbila. 192 5.3.3 Inibitori della glicoprotena il bilbila. 192 5.3.1 Inibitori initiri della cascata coagulativa. 193 5.3.1 Inibitori initiri della cascata coagulativa. 193 5.3.1 Inibitori diretti della trombina (bivolariudina). 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione. 198 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione. 198 5.3.4 Anticoagulanti in corso di valutazione. 198 5.3.4 Paregia d'associazione con agenti ancicagulanti e antipiastrinici. 198 5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo. 199 5.4.2 Primig dell'angiografia e dell'intervento. 200 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass anortocoronarico. 201 5.4.4 Bypass anortocoronarico. 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass anortocoronarico. 201 5.5.5 Disfunzione sistelica ventricolare sinistra e socializa ventricolare sinistra e socializa ventricolare sinistra e socializario ne condizioni particolari. 204 5.5.5 Disfunzione sistelica ventricolare sinistra e socializario ne coronario. 207 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obestità). 208 5.5.7 Malatti coronario andizione. 208 5.5.8 Anemia. 208 5.5.9 Disfunzione sistelica ventricolare sinistra e socializzario e coronario e conservativa. 208 5.5.5 Disfunzione sistelica ventricolare sinistra e socializzario e coronario percutanea. 202 5.5.7 Disfunzione sistelica ventricolare sinistra e socializzario e coronario sinistra e socializzario e coronario percutanea. 202 5.5.5 Disfunzione sistelica ventricolare sinistra e socializzario e coronario percutanea. 203 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obestità). 204 5.5.7 Tantamento al lungo termine. 211 6. Misure di performance. 211 6. Misure di performance. 212 6. Misure di performance. 213 6. Misure di performance. 213 6. Misure di performance. 214	5.2.2 Inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub>	184		
5.2.2.3 Ticagrelor 5.2.2.4 Sospensione degli imbitori del recettore PZY <sub>12</sub> in previsione dell'intervento chirurgico Con duplice terapia antipiastrinica 191 5.2.3 Imbitori dell'approprotenia Ibbilità 5.3.1 Indibitori dell'approprotenia Ibbilità 5.3.1.1 Fondapannux 195 5.3.1.1 Fondapannux 195 5.3.1.2 Epanne a basso peso molecolare 196 5.3.1.3 Epanne non frazionata 197 5.3.2 Imbitori didell'a cascata coagulativa 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione 198 5.3.1.3 Epanne non frazionata 197 5.3.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione 198 5.3.4 Terapia d'associazione con appenti anticoagulanti e antipiastrinici 198 5.3.4 Terapia d'associazione con appenti anticoagulanti e antipiastrinici 198 5.4.4 Rivaccia Indiazzone con appenti anticoagulanti e antipiastrinici 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus 202 5.5.5 Popolazioni e condizioni particolari 203 5.5.1 Il paziente anziano 203 5.5.1 Il paziente anziano 203 5.5.1 Il paziente anziano 204 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso caridicoc 205 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra 206 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra 207 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obestià) 208 209 209 200 200 200 200 200 200 200 200	5.2.2.1 Clopidogrel	184	CURE	
S.2.2.4 Sospensione degli inhibitori deli recettore PZY <sub>1</sub> in previsione dell'intervente chirurgico processione del trattamento cronico con duplice terapia antipisatrinica 191 DAPT 5.2.5 inbibtori della glicoproteina ilb/llla 192 DAVIT 194 S.3.1 inbibtori indiretti della cascata coagulativa 195 DIGAMI police terapia antipisatrinica 195 DIGAMI police terapia antipisatrinica 196 DAVIT 195 DIGAMI police terapia antipisatrinica 196 DAVIT 195 DIGAMI police terapia antipisatrinica 196 DAVIT 195 DIGAMI police terapia antipisatrinica 197 DIGAMI police terapia antipisatrinica 19			CLIDDENIT O A CIC	
S.2.1s Sospensione dell'Intervento chirurgico Con duplice terapia antipiastrinica 191 5.2 Inibitori della gioproteina il Biffla 194 5.3.1 inibitori della gioproteina il Biffla 195 5.3.1.1 Fondaparinux 195 5.3.1.1 Fondaparinux 195 5.3.1.2 Eparina a basso peso molecolare 196 5.3.1.3 Eparina non frazionata 197 5.3.2 inibitori diretti della crombina (bivalirudina) 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione 198 5.3.4 Terapia d'associazione con apenti anticoagulanti e antipiastrinici 198 5.4 Rivascolarizzazione coronarica 199 5.4.1 Approccio invesivo versus approccio consevativo 199 5.4.1 Approccio invesivo versus approccio consevativo 199 5.4.2 Priming dell'anoigorafia e dell'intervento 200 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass anotrocoronarico 201 5.4.4 Bypass anotrocoronarico 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass anotrocoronarico 201 5.5.5 Disabete mellito 202 5.5.5 Disabete mellito 203 5.5.5 Insufficienza renale cronica 205 5.5.5 Maletta coronarica non ostruttiva 208 5.5.5 Maletta coronarica non ostruttiva 208 5.5.5 Maletta coronarica non ostruttiva 208 5.5.5 Emorragia ed emotrasfusione 209 5.5.10 Tromboctoperica 201 6. Misure di performance 202 6. Ringradamenti 203 6. Misure di performance 204 6. Misure di performance 205 6. Maletta coronarica for non introducione 206 6. Misure di performance 207 6. Maletta coronarica non ostruttiva 208 6. Sis Disdinario mistori diretti della trombinia inibitori diretti dell		188	CURRENI-OASIS	
S.2.2.5 Sospensione del trattamento cronico con duplice tracpia antipisatrinica 191 DAPT on duplice tracpia antipisatrinica 192 DAVI DAPT S.3.1 inbitori ordived della glicoproteina (Brilla 192 DAVI S.3.1 inbitori indiretti della cascata coagulativa 195 DES S.3.1 Fondaparinux (S.3.1 inbitori indiretti della cascata coagulativa 195 DIGAMI S.3.1 inbitori indiretti della cascata coagulativa 195 DIGAMI S.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare 196 DIGAMI Septimbro diretti della trombina (bivalirudina) 197 S.3.2 inbibtori diretti della trombina (bivalirudina) 197 S.3.3 falraciogaluati in cross di valutazione 198 S.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipisatrinici 198 S.4.1 Approccio invasivo versus approcia conservativo 199 S.4.2 Triming dell'angiografia e dell'intervento 200 S.4.3 Procedura coronarica perrutanea versus bipass anortocoronarico 201 S.4.5 Procedura coronarica perrutanea versus bipass anortocoronarico 201 S.5.5 Deputazioni e condizioni particolari 202 S.5.5 Diabete mellito 202 S.5.5 Diabete mellito 203 S.5.5 Diabete				
Con duplice terapia antipiastrinica 5.2.3 Inibitori della glicoproteina Iblilia 5.2.3 Inibitori della glicoproteina Iblilia 5.3.1 Inibitori indiretti della cascata coagulativa 194 5.3.1 Inibitori indiretti della cascata coagulativa 195 5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare 196 5.3.3.3 Eparina non frazionata 197 5.3.2 Inibitori diretti della trombina (bivalirudina) 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di vallutazione 198 5.3.4 Terapia d'associazione con agricazione con agentaria interventio 200 5.4.3 Procedura coronarica percutanea 201 5.4.4 Bypass aortocoronarico 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 201 20.5 5.4 Bypass aortocoronarico 202 5.5 Popolazioni e condizioni particolari 203 5.5.5 Questioni correlate al sesso 203 5.5.5 Questioni correlate al sesso 203 5.5.6 Insufficiera renale cronica 204 5.5.5 Distruzione sistolica ventricolare sinistra e 207 5.5.6 Testramento a lungo termine 208 5.5.7 Malattia coronarica non struttiva 208 5.5.8 Ringraziament 209 200 201 202 203 203 204 204 205 204 205 205 206 207 207 208 208 209 209 209 209 200 200 200 201 201 201 202 202 203 203 204 205 205 206 207 207 208 208 209 209 208 209 209 209 209 200 200 200 200 201 201 201 202 202 203 203 204 205 205 206 207 207 208 208 209 209 209 209 200 200 200 200 200 200		190	CVD	
5.2.3 inhibitori della glicoproteina librilla. 5.3.1 inhibitori indiretti della cascata coagulativa 5.3.1.1 inhibitori indiretti della cascata coagulativa 5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare. 5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare. 5.3.3 Anticaagulanti in corso di valutazione 8.3.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti 9.5.3.4 Perapia d'associazione con agenti anticoagulanti 9.5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo 9.5.4.2 Timing dell' angiografia e dell'intervento 9.5.4.2 Timing dell' angiografia e dell'intervento 9.5.4.4 Piposa ontocoronarico 9.5.5.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 9.5.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 9.5.5 Procedura coronarica percutanea 9.5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e compenso cardiaco 9.5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e compenso cardiaco 9.5.5.5 Disfunzione estosolica ventricolare sinistra e compenso cardiaco 9.5.5 Promoragia de montrafusione 9.5.6 Externi di peso (sottopeso e obesita) 9.5.7 Tratatege essionali 9.5 Promoragia de montrafusione 9.5 Promoragia de montrafusion		101		
5.3. Anticoaqulanti 5.3. 1.1 Inhibitori indirecti della cascata coaqulativa 5.3. 1.1 Prondaparinux 195 5.3. 1.1 Fondaparinux 195 5.3. 1.2 Epatina non frazionata 197 5.3.2 Inhibitori directi della trombina (bivalirudina) 197 5.3.3 Anticoaqulanti in corso di valutazione 198 5.3.4 Prepia d'associazione con agenti anticoaqulanti in corso di valutazione 198 5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo 199 5.4.2 Tirning dell'angiografia e dell'interventio 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass 3 ortocoronarico 5.4.4 Procedura coronarica percutanea versus bypass 3 ortocoronarico 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 3 ortocoronarico 5.5.4 Procedura coronarica percutanea versus bypass 3 ortocoronarico 5.5.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 3 ortocoronarico 5.5.6 Procedura coronarica percutanea versus bypass 3 ortocoronarico 5.5.1 Il paziente anziano 5.5.2 Questioni cordizioni particolari 5.5.3 Diabete mellito 5.5.4 Il paziente anziano 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 5.5.8 Anemia 5.5.9 Ropolazione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.7 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.7 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.8 Procedura coronaria percutanea 5.5.9 Procedura coronarica percutanea 6 RACE 6 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 5.5 Procedura coronarica percutanea 6 RACE 6 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 5.5 Procedura coronarica percutanea 6 RACE 6 REPIA 6 Maltia coronaria 6 RACE 6 SR				
5.3.1 Inbitori indiretti della cascata coagulativa 195 5.3.1.1 Epariane a basso peso molecolare 196 5.3.1.3 Epariane no frazionata 197 5.3.2 Inibitori diretti della trombina (bivalirudina) 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione 198 5.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinici 198 5.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinici 198 5.4.1 Approccio inavisivo versus approccio conservativo 199 5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento 200 5.4.3 Procedura coronarica pertuanea versus bypas aortocoronarico 201 5.4.4 Bypass aortocoronarico 201 5.4.5 Procedura coronarica pertuanea 202 5.5 Propolazioni e condizioni particolari 203 5.5.1 Il paziente anziano 203 5.5.1 Il paziente anziano 203 5.5.2 Questioni coronarica apertuanea 204 5.5.3 Diabete mellito 204 5.5.4 Insufficienza renale cronica 205 5.5.5 Difunzione sistolica ventricolare sinistra e 205 5.5.5 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 208 5.5.5 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 208 5.5.5 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 208 5.5.5 Pemoragia ed emotrasfusione 209 5.5.5 Estremi di peso (sottopeso e obesita) 208 5.5.5 Estremi construttiva 208 5.5.5 Estremi coronarica non ostruttiva 208 5.5.5 Estremi construttiva 208 5.5.5 Estremi coronarica non ostruttiva 208 5.5.5 Estremi construttiva 208 5.5.5 Estremi construttiva 208 5.5.5 Estremi construttiva 208 5.5.6 Estremi construttiva 208 5.5.7 Estremi constructiva 208 5.5.8 Anemia 207 5.5.9 Estremi construttiva 208 5.5.1 Estremi construttiva 208 5.5.1 Estremi construttiva 208 5.5.2 Estremi construttiva 208 5.5.3 Disconstrutiva 208 5.5.5 Estremi construttiva 208 5.5.6 Estremi construttiva 208 5.5.7 Estremi construttiva 208 5.5.8 Estremi construttiva 208 5.5.9 Estremi construt			27	
5.3.1.1 Fondaparinux 5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare 196 5.3.1.3 Eparine non frazionata 7.3.2 Inibitori diretti della trombina (bivalirudina) 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione 8.3.3.4 Terajai d'associazione con agenti anticoagulanti 9.5.3.4 Perajai d'associazione coronarica 199 5.3.4 Perajai d'associazione coronarica 199 5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo 199 5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento 190 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass 201 24.4 Bypass aoritocoronarico 25.4 Procedura coronarica percutanea versus bypass 26.4 Procedura coronarica percutanea versus bypass 27.5.2 Procedura coronarica percutanea versus bypass 28.5.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 28.5.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass 29.5.5.1 Il paziente arziano 29.5.5.2 Jubate in emilito 29.5.5.3 Diabete milito 29.5.5.5 Disfunzione sitoficia ventricolare sinistra e compenso cardiaco 29.5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e compenso cardiaco 29.5.5.5 Disfunzione sitoficia ventricolare sinistra e compenso cardiaco 29.5.5.7 Timentento a lungo termine 29.5.5.8 Anemia 20.5.7 Timentento a lungo termine 20.5.8 Inormobiotopenia 20.5.9 Enorragia ed emotrasfusione 20.5.1 Trombocitopenia 20.5.1 Timentento a lungo termine 20.5.1 Timentento a lungo termine 20.5.3 Bibliografia 20.5.5 Timentento a lungo termine 20.5.6 Reface 20.5.7 Timentento a lungo termine 20.5.8 Reface 20.5.8 Anemia 20.5.9 Reface 20.5.9 Reface 20.5.1 Il paziente arziano 20.5.1 Il paziente arziano 20.5.2 Procedura coronary anteriore del elegarino puning 20.5.3 Reface 20.5.5 Timentente arziano 20.5.5 Timentente arzian	3		DES	stent medicato
5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare. 196 5.3.1.3 Eparine no Incazionata 197 5.3.2 Inibitori diretti della trombina (bivalrudina) 197 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutzaione 198 5.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinic 198 5.4.1 Rivascolarizzazione coronarica 199 5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo 199 5.4.2 Priming dell'angiografia e dell'intervento 200 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bybass aortocoronarico 201 5.4.4 Bypass aortocoronarico 201 5.4.5 Procedura coronarica percutanea 202 5.5.7 Procedura coronarica percutanea 202 5.5.9 Popolazioni e condizioni particolari 203 5.5.1 Il paziente anziano 203 5.5.2 Questioni correlate al sesso 203 5.5.3 Diabete mellito 204 5.5.4 Insufficienza renale cronica 206 5.5.5 Disfunzione sistolica eventricolare sinistra 208 5.5.7 Malattia coronarica no ostruttiva 208 5.5.8 Anemia 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 203 5.5.10 Fromboctoopenia 211 6. Misure di performance 211 6. Misure di performance 212 7. Strategie gestionali 212 6. Misure di performance 213 6. Procedura coronarica no college of Cardiology ACC 202 CACC American College of Cardiol	<u> </u>		DIGAMI	Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial
5.3.1.3 Eparina non frazionata 5.3.2 Imbitori diretti della trombina (bivalirudina) 5.3.3 Anticagulanti in corso di valutazione 5.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinici 5.4.3 Paproccio invasivo versus approccio conservativo 5.4.3 Procedura coronarica 5.4.4 Diming dell'angiografia e dell'intervento 5.4.5 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico 5.4.5 Procedura coronarica percutanea 5.5.5 Procedura coronarica percutanea 5.5.6 Procedura coronarica percutanea 5.5.7 Procedura coronarica percutanea 5.5.8 Procedura coronarica percutanea 5.5.9 Eventura de percutanea 5.5.1 Il paziente anziano 5.5.2 Questioni correlate al sesso 5.5.3 Diabete mellito 5.5.4 Insufficienza renale cronica 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra 5.5.6 Trattamento a lungo termine 5.5.7 Malatita coronarica non ostruttiva 5.5.8 Ringraziament 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 5.5.9				Infarction
5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione 198 5.3.4 Trapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinici 198 5.4.8 Rivascolarizzazione coronarica 199 5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo 199 5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento 200 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarica percutanea versus bypass aortocoronarica percutanea 202 5.4.5 Procedura coronarica percutanea 202 5.5.5 Disfunzione particolari 203 5.5.5 Questioni correlate al sesso 203 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 206 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 206 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 206 5.5.6 Trattamento a lungo termine 211 5.6 Trattamento a lungo termine 211 6. Misure di performance 213 7. Strategie gestionali 214 8. Ringraziament 127  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ACITON Acute Coronary Sirentment and Intervention Outcomes Network Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes strategy  ACUTY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy  5.3.4 Espais approacio conservativo 199 ELISA Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata eparina non frazionata scorieta Europea di Cardiologia endovenoso/a farmaci antimifiammatori non steroide fattore X attivato fazione di ciezione ventricolare sinistra e scorieta Europea di Cardiologia endovenoso/a farmaci antimifiammatori non steroide fattore X attivato fazione di l'usco Fiera di fusco Fiera di fus		197		
5.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinici partici e antipiastrinici e antipiastrinici e antipiastrinici partici parti	5.3.2 Inibitori diretti della trombina (bivalirudina)	197	EARLY ACS	
e antipiastrinici  5.4 Rivascolarizzazione coronarica  5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo  5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento  5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento  5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass antocoronarico  5.4.4 Bypass antocoronarico  5.4.5 Procedura coronarica percutanea  5.5.4 Procedura coronarica percutanea  5.5.5 Propolazioni e condizioni particolari  5.5.5 Propolazioni e condizioni particolari  5.5.1 Il paziente anziano  5.5.2 Questioni correlate al sesso  5.5.3 Diabete mellito  5.5.4 Insufficienza renale cronica  5.5.5 Disfunziones istolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco  5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità)  5.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva  5.5.8 Anemia  5.5.9 Estremi di peso (sottopeso e obesità)  5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione  5.5.10 Trombocitopenia  5.5.2 Il mosperimen  6 Misure di performance  7 Stattagie gestionali  8. Ringraziamenti  7 Strategie gestionali  ABDARD  Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC  American College of Cardiology  ACE enzima del filtrazione glertrocardiogramma eletronario un un Stable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in unStable Angina eparina non frazionata  Early or Late Intervention in scarte  Early or Late Intervention in acture parina non frazionata  Early versua antiniammatori non steroidei fattore X attivato  FRISC		198	EDD1.4	
5.4. Rivascolarizzazione coronarica 5.4.1 Aprocedi massivo versus approccio conservativo 5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento 5.4.2 Timing dell'angiografia e dell'intervento 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico 5.4.4 Bypass aortocoronarico 5.4.5 Procedura coronarico 5.4.5 Procedura coronarico 5.4.6 Bypass aortocoronarico 5.4.6 Bypass aortocoronarico 5.4.6 Bypass aortocoronarico 5.5.6 Popolazioni e condizioni particolari 5.5.5 Popolazioni e condizioni p				
5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo 5.4.2 Triming dell'angiografia e dell'intervento 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico 5.4.5 Procedura coronarica percutanea 5.5.5 Popolazioni e condizioni particolari 5.5.5 Popolazioni e condizioni particolari 5.5.5 Il paziente anziano 5.5.5 Questioni correlate al sesso 5.5.2 Questioni correlate al sesso 5.5.5 Diabete mellito 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.5 Ralattia coronarica non ostruttiva 5.5.5 Pemoragia ed emotrasfusione 5.5.5 Malattia coronarica non ostruttiva 5.5.5 Pemoragia ed emotrasfusione 5.5.6 Tratamento a lungo termine 6. Misure di performance 7. Strategie gestionali 6. Misure di performance 7. Strategie gestionali 7. Strategie pestionali 7. Strate	•			
5.4.2 Triming dell'angiografia e dell'intervento 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico 5.4.4 Bypass aortocoronarico 5.4.5 Procedura coronarica percutanea 201 5.4.6 Bypass aortocoronarico 5.5.5 Procedura coronarica percutanea 202 5.5.5 Procedura coronarica percutanea 203 5.5.5 Procedura coronarica percutanea 204 5.5.5 Procedura coronarica percutanea 205 5.5.5 Popolazioni e condizioni particolari 203 5.5.1 Il paziente anziano 203 5.5.2 Questioni correlate al sesso 203 5.5.3 Diabete mellito 204 5.5.4 Il paziente anziano 205 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 207 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 208 5.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva 208 5.5.8 Anemia 208 5.5.9 Emorraqia ed emotrasfusione 209 5.5.10 Trombocitopenia 211 6 Misure di performance 213 7 Strategie gestionali 214 8. Ringraziamenti 215 O Strategie gestionali 216 ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention ACC American College of Cardiology ACE enzima di di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACUT Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy  ENF FANS fattore X attivato frazione di eiezione ventricolare sinistra frazione di				
5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico 201 FANS factoronarico 201 FANS fattore Xa Bypass aortocoronarico 201 FANS fattore Xa Bypass aortocoronarico 201 FANS fattore Xa Bypass aortocoronarico 202 fattore Xa Bypass aortocoronarica percutanea 203 FEVS farmaci antificial percutanea 203 FEVS fattore Xa Strivato 205 FEVS fattore Xa Str				
aortocoronarico 201 e.v. 5.4. 8ypass aortocoronarico 201 fattore Xa farmaci antinfiammatori non steroidei fattore Xa fattore Xa fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore Xa fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 203 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 204 futura A 204 fondaprinux Tiral With Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndrome glicoproteina (304) fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 204 futura A 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato frazione di eiezione ventricolare sinistra e 205 fattore X aftivato proteina (205 fattore X aftivato in Acute Co		200		•
5.4.4 Bypass aortocoronarico 201 FANS farmaci antinfiammatori non steroidei fattore X a fattore X attivato frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riseva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riseva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riseva frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riseva frazionale di flusso frazionale di flusso frazione di eiezione ventricolare sinistra riseva		201		
5.4.5 Procedura coronarica percutanea  5.5. Popolazioni e condizioni particolari  5.5. Popolazioni e condizioni particolari  5.5.1 Il paziente anziano  5.5.2 Questioni correlate al sesso  5.5.3 Diabete mellito  5.5.4 Insufficienza renale cronica  5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco  5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco  5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità)  5.5.8 Anemia  5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione  5.5.10 Trombocitopenia  5.5.10 Trombocitopenia  5.6 Trattamento a lungo termine  7. Strategi egestionali  8. Ringraziamenti  9. Bibliografia  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD  Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes gandomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC  American College of Cardiology  ACE  enzima di conversione dell'angiotensina  ACT  tempo di coagulazione attivato  ACUITY  Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  Acute Coronary Treatment and Intervention Triage  fatore X attivato frazione di elezione ventricolare sinistra riserva frazionale di flusso FRISC Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease FRISC Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease Fragmin during Instability in Coronary Frendment planturing riserva frazionale di flusso Fragmin during Instability in Coronary Syndrome glicoproteina Grobal Registry of Acute Coronary Syndrome glicoproteina Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries HINT HORIZONS HART HINT HART HART HART HART HART HART HART HAR			FANS	farmaci antinfiammatori non steroidei
5.5. Popolazioni e condizioni particolari 5.5.1 Il paziente anziano 5.5.2 Questioni correlate al sesso 5.5.2 Questioni correlate al sesso 5.5.3 Diabete mellito 5.5.4 Insufficioraza renale cronica 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 5.5.8 Anemia 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 5.5.10 Trombocitopenia 5.5.10 Trombocitopenia 6.6 Trattamento a lungo termine 7. Strategie gestionall 7. Strategie demotrasfusione 8. Ringraziamenti 7. Strategie demotrasfusione 9. Bibliografia 7. Strategie gestionall 7. Strategie gestionall 7. Strategie gestionall 7. Strategie gestionall 8. Ringraziamenti 9. Bibliografia 7. Strategie gestionall 8. Ringraziamenti 9. Bibliografia 8. Ringraziamenti 8. C Fragmin during Instability in Coronary Arteterication in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Dela layed Intervention 8. Ringraziamenti 8. Ringra			fattore Xa	fattore X attivato
5.5.1 Il paziente anziano 5.5.2 Questioni correlate al sesso 5.5.3 Diabete mellito 204 5.5.3 Diabete mellito 205 5.5.4 Insufficienza renale cronica 206 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 207 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 208 5.5.8 Anemia 208 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 209 5.5.10 Trombocitopenia 211 6. Misure di performance 211 8. Ringraziamenti 2. Strategie gestionali 2. Bibliografia 2. Adapta Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes and conversione dell'angiotensina ACC American College of Cardiology ACE ACITON Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Outcomes Strategy  Page Stonali 203 FRISC Fragini during Instability in Coronary Artery Disease Fondaparinux Trial With Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronapary Syndrome glicoproteina Global Registry of Acute Coronary Syndrome glicoproteina Global Registry of Acute Coronary Syndromes (Global Registry of Acute Coronary Syndromes and Strategy Global Registry of Acute Coronary Syndromes (Global Registry of Acute Coronary Syndromes (Global Registry of Acute Coronary Syndromes (Global Registry of Acute Coronary Syndromes HINT HINT HORIZONS HINT HINT HORIZONS HINT HORIZONS HINT HINT HORIZONS HINT HORIZONS HINT HINT HORIZONS HINT HORIZONS HORIZON HORIZON HORIZON Nacia de arcia de accuracia (Global Legiste to Open Open del devaria trene) in Acute Coronary Syndromes infarct moicardico international normalized ratio in Acute Coronary Syndromes infarct moicardico international normalized ratio in Nacute Coronary Syndromes in Acute Coronary Syndromes in Facility Acute Corona			FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
5.5.2 Questioni correlate al sesso 5.5.3 Diabete mellito 5.5.4 Insufficienza renale cronica 5.5.4 Insufficienza renale cronica 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 5.5.8 Anemia 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 5.5.10 Trombocitopenia 5.5.10 Trombocitopenia 5.6 Trattamento a lungo termine 6. Misure di performance 7. Strategie gestionali 7. Strategie gestionali 8. Ringraziamenti 9. Bibliografia  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT ACT ACT ACT ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Outcomes Network ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage  5.5.2 Questioni 204 FUTURA FORDARD RAISURIN Intervention PUTIsea GP GRACE GBUSTO GRACE GUSTO GRACE GUSTO GRACE GUSTO GRACE GUSTO HINT HINT HINT HORIZONS HORIZON HO		203		
5.5.4 Insufficienza renale cronica 206 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 207 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 208 5.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva 208 5.5.8 Anemia 208 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 209 5.5.10 Trombocitopenia 211 6. Misure di performance 213 7. Strategie gestionali 214 8. Ringraziamenti 217 9. Bibliografia 217 ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention 201 ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY Acute Caronary Treatment and Urgent Intervention Triage strategy  Revascularization in Acute Coronary Syndrome glicoproteina glicoproteina di plicaptico pinochi de plicaptico proteina Coronary Syndromes Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Hammonized Metaloic Englishal teresis to Open Occluded Coronary Fleatment In Unstable Coronary Syndromes Stenting Acute Coronary Syndromes Support Intervallo di confidenza Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Cooling Off Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment Intracoronary Syndromes Support Earland Intervallo di Confidenza Intracoronary Stenting Metalogic Efficiency Wit				
5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco 207 GRACE GUSTO Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 208 5.5.8 Anemia 208 HIIT HORIZONS 4.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 211 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 211 5.6 Trattamento a lungo termine 211 6. Misure di performance 213 7. Strategie gestionali 214 8. Ringraziamenti 217 9. Bibliografia 217 BIBDIOGRAFIA PARIORE ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention Pact Pact Pact Pact Pact Pact Pact Pact	5.5.3 Diabete mellito	204	FUTURA	
Scompenso cardiaco 207 Scompenso cardiaco 208 S.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità) 208 S.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva 208 S.5.8 Anemia 208 S.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 209 S.5.10 Trombocitopenia 211 S.6 Trattamento a lungo termine 211 S. Misure di performance 213 R. Ringraziamenti 217 S. Bibliografia 217 Bibliografia 217  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention Pace 217 ACT American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina Stetaegy  ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage  S. Stategia gestionali 210 Strategie gestionali 210 HINT Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial trombocitopenia da eparina deparina trombocitopenia da eparina trombocitopenia da eparina deparina trombocitopenia da eparina deparina trombocitopenia da eparina deparina deparina deparina deparina trombocitopenia da eparina deparina deparin		206	CD	
S.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità)  5.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva  5.5.8 Anemia  5.5.8 Anemia  5.5.8 Anemia  5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione  5.5.10 Trombocitopenia  5.5.10 Trombocitopenia  6. Misure di performance  7. Strategie gestionali  8. Ringraziamenti  9. Bibliografia  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD  Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC  American College of Cardiology  ACC  ACC  American College of Cardiology  ACC  ACT  tempo di coagulazione attivato  ACTION  Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage  S.5.8 Anemia  208  HINT  HINT  HINT  HOlland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial  trombocitopenia da eparina  Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction  hazard ratio  proteina C-reattiva ad alta sensibilità intervallo di confidenza inte				
5.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva 5.5.8 Anemia 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 5.5.10 Trombocitopenia 2.11 5.6 Trattamento a lungo termine 6. Misure di performance 7. Strategie gestionali 8. Ringraziamenti 9. Bibliografia  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY ACUITY ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy  HINT HORIZONS HINT HORIZONS HARM HINT HORIZONS HARM HINT HORIZONS HARM HINT HORIZONS HARM HORIZONS HARM HINT HORIZONS HARM HORIZONS HARM HORIZONS HARM HORIZONS HARM HIT Trombocitopenia da eparina Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction Acute Captomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction Inazard ratio Intervallo di confidenza Intracronary Syndromes Intracronary Syndromes Intracronary Syndromes Intracronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment Ipoproteine a bassa densità Modification of Diet in Renal Disease Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes				
5.5.8 Anemia 208 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 209 5.5.10 Trombocitopenia 211 5.6 Trattamento a lungo termine 211 6. Misure di performance 213 7. Strategie gestionali 214 8. Ringraziamenti 217 9. Bibliografia 217 ABDARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACTI tempo di coagulazione attivato ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage  5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 209 HINT thoRIZONS HINT trombocitopenia da eparina trombocitopenia da eparina trombocitopenia da eparina di eparina di eparina di horizotonia di trombocitopenia da eparina di trombocitopenia da eparina di trombocitopenia da eparina di promoizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction hazard ratio intervallo di confidenza intervallo di confid			200.0	
5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione 209 5.5.10 Trombocitopenia 211 5.6 Trattamento a lungo termine 211 6. Misure di performance 213 7. Strategie gestionali 217 8. Ringraziamenti 217 9. Bibliografia 217 CABBREVIAZIONI ED ACRONIMI ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Cornary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy  HIT trombocitopenia da eparina HoRIZONS HARAMORIZONS HIT Trombocitopenia da eparina HoRIZONS Stents in Acute Marmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Mpocardial Infarction hazard ratio intervalion or creativa ad alta sensibilità intervallo di confidenza Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes  IM INR INTERACT Integrillo and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment in Unstable Coronary Syndrome Treatment in Unstable Coronary Syndromes Integrillo and Integrillo and Integration Outcomes Integration Acute Coronary Stenting With Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action of Diet in Renal Disease Merklin Modification of Diet in Renal Disease Merklin Modification of Diet in Renal Disease Merklin Modification of Diet in Renal Disease Integration Acute Coronary Syndromes			HINT	
5.5.10 Trombocitopenia 211 5.6 Trattamento a lungo termine 211 6. Misure di performance 213 7. Strategie gestionali 214 8. Ringraziamenti 217 9. Bibliografia 217 ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI 217 ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY ACUTE Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy  ACUTY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy  HORIZONS Harmonizing Outcomes With RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction hazard ratio proteina C-reattiva ad alta sensibilità intervallo di confidenza Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes  IM INR Interact Intervallo di confidenza Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes  INR INTERACT Interaction Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment insufficienza renale cronica Intracoronary Syndrome Treatment Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment Intracoronary Syndromes Meritana Intervallo di confidenza Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes Intervallo di confidenza Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes Intervallo di confidenza Invasive versus Conservative Treatment Invasive versus Conse				trombocitopenia da eparina
5.6 Trattamento a lungo termine 6. Misure di performance 7. Strategie gestionali 8. Ringraziamenti 9. Bibliografia  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention ACC ACC American College of Cardiology ACE ACT			HORIZONS	
6. Misure di performance 213 HR hsPCR proteina C-reattiva ad alta sensibilità intervallo di confidenza Intervallo di conf	·			
7. Strategie gestionali 214 8. Ringraziamenti 217 9. Bibliografia 217 CTUS Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes IM infarto miocardico international normalized ratio Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY  ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy  ACI ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  IC Intervallo di confidenza intervallo				
9. Bibliografia  ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology  ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato  ACT tempo di Coagulazione attivato  ACT ACUITY Acute Coronary Treatment and Intervention Triage  ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage  SINTERACT Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes  Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes  International normalized ratio  Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of  Acute Coronary Syndrome Treatment  IRC insufficienza renale cronica  Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen  Cooling Off  Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen:  Rapid Early Action for Coronary Treatment  Ipoproteine a bassa densità  Moral Moral Merallin  Merallin  Merallin  Merallin  Merallin  Merallin  Merallin  Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	7. Strategie gestionali	214		
ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology  ACE enzima di conversione dell'angiotensina  ACT tempo di coagulazione attivato  ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy  IM infarto miocardico international normalized ratio Intregrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment insufficienza renale cronica ISAR-COOL Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen:  LDL lipoproteine a bassa densità Modification of Diet in Renal Disease  MERLIN Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	8. Ringraziamenti	217		
ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology  ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato  ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  ACUITY  ACUTE CONIMI  INTERACT INTERACT Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen  ISAR-COOL Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen  ISAR-REACT Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen:  ACT tempo di coagulazione attivato  ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  ACUTE Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY  IM interational normalized ratio  international normalized ratio	9. Bibliografia	217	10103	
ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI  ABOARD  Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC  American College of Cardiology  ACE  enzima di conversione dell'angiotensina  ACT tempo di coagulazione attivato  ACTION  ACUTY  ACUTY  ACUTE  ACUTY  ACUTE  ACUT			IM	
ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology  ACE enzima di conversione dell'angiotensina  ACT tempo di coagulazione attivato  ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  ACUITY  ACUTE Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Intervention in Sufficienza renale cronica IRC Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off ISAR-REACT Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment Ipoprroteine a bassa densità MoRD Modification of Diet in Renal Disease MERLIN  MERLIN  MERLIN  Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	ADDDEL/IAZIONII ED ACDONIIA			
ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randomized for an Immediate or Delayed Intervention  ACC American College of Cardiology  ACE enzima di conversione dell'angiotensina  ACT tempo di coagulazione attivato  ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  ACUITY  ABOARD  Acute Coronary Syndrome Treatment insufficienza renale cronica  ISAR-COOL  INTRACOTON Stenting With Antithrombotic Regimen  Cooling Off  INTRACOTON STENTING AND AND INTRACOTONARY STENTING AND AND ACUTE CORONARY Treatment  ACTION MORD Modification of Diet in Renal Disease  ACUITY  ACUTE Coronary Syndrome Treatment  Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen:  Rapid Early Action for Coronary Treatment  Ipoproteine a bassa densità  MORD Modification of Diet in Renal Disease  MERLIN Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	ARRENIAZIONI ED ACKONIMI			
layed Intervention  ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network  ACUITY  ACUITY  Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment Ijoporoteine a bassa densità MDRD Modification of Diet in Renal Disease MERLIN MERLIN MERLIN MERLIN Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	ABOARD Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute C	Coro-		
ACC American College of Cardiology ACE enzima di conversione dell'angiotensina ACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY ACUITY ACUITY ACUITY ACUITY ACTION Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY  Cooling Off Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment Ilipoproteine a bassa densità MDRD Modification of Diet in Renal Disease Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes			IRC	
ACE enzima di conversione dell'angiotensina ISAR-REACT tempo di coagulazione attivato ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY  ACE enzima di conversione dell'angiotensina ISAR-REACT Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment lipoproteine a bassa densità MORD Modification of Diet in Renal Disease Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes			ISAR-COOL	
ACT tempo di coagulazione attivato ACTION ACUTE Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY ACUTY ACUTY ACUTY ACUTY ACUTE				
ACTION Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY LDL Iipoproteine a bassa densità Modification of Diet in Renal Disease Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes			ISAK-REACT	
Network MDRD Modification of Diet in Renal Disease ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage MERLIN Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes		ames	LDI	
ACUITY Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage MERLIN Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia strategY MERLIN Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes	,	7ILIG2		
strategY in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes		riage		
	9	nage	IVILIALIN	
			MINAP	Myocardial Infarction National Audit Project
				•

NNT	numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento
NSTEMI	infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST
NT-proBNP	porzione N-terminale del proBNP
OASIS-5	Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic
UA313-5	Syndromes
OPTIMA	Optimal Timing of PCI in Unstable Angina
OR	odds ratio
PCI	procedura coronarica percutanea
PCR	proteina C-reattiva
PENTUA	Pentasaccharide in Unstable Angina
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes
PURSUIT	Platelet Glycoprotein Ilb/Illa in Unstable Angina: Receptor
	Suppression Using Integrilin Therapy
RCT	studio clinico randomizzato controllato
RE-DEEM	Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study In
	Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post In-
	dex Event With Additional Risk Factors For Cardiovascu-
	lar Complications Also Receiving Aspirin And Clopido-
	grel
REPLACE-2	Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to re-
NLI LACL-2	duced Clinical Events
RIKS-HIA	Register of Information and Knowledge about Swedish
NIN3-NIA	
D.T. 0	Heart Intensive care Admissions
RITA-3	Randomized Intervention Trial of unstable Angina-
RM	risonanza magnetica
RMC	risonanza magnetica cardiaca
RR	rischio relativo
SCA	sindrome coronarica acuta
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del
	tratto ST
SCA-STE	sindrome coronarica acuta con sopraslivellamento del
	tratto ST
STEEPLE	Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective
STEETEE	Percutaneous Coronary Intervention: an International
	Randomized Evaluation
CTENAL	
STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST
SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Reva-
	scularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors
SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention
	with TAXus and cardiac surgery
TACTICS	Treat angina with Aggrastat and determine Cost of The-
	rapy with an Invasive or Conservative Strategy
TARGET	Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial
TC	tomografia computerizzata
TEV	tromboembolismo venoso
TIMACS	Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary
INVIACO	Syndromes
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes
THE STATE OF THE S	by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Throm-
	bolysis In Myocardial Infarction 38
	DOIYSIS III IVIYOCATUIAI IIITATCUOTI 58

## 1. PREFAZIONE

VS

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia ge-

ventricolare sinistro/a

stionale per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali e trattano le tematiche definite nel *Core Curriculum* della Società Europea di Cardiologia (ESC). Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di assistere il medico nel processo decisionale della pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

Negli ultimi anni sono state emanate numerose linee guida, redatte sia dall'ESC sia da diverse organizzazioni e società scientifiche. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per l'elaborazione delle linee guida affinché queste risultassero chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC sono consultabili sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/about/Pages/rules-writing.aspx). Le linee guida ESC rappresentano la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

I componenti di questa Task Force sono stati designati dal-I'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno eseguito un'approfondita disamina delle evidenze disponibili in letteratura relative alla diagnosi, al trattamento e/o alla prevenzione di una determinata patologia, secondo la linea programmatica della Commissione per le Linee Guida Pratiche dell'ESC (CPG), valutando in maniera critica le relative procedure diagnostiche e terapeutiche, nonché il rapporto rischio-beneficio ad esse associato. Laddove i dati siano stati disponibili, sono state incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni a favore o contro un particolare trattamento sono stati soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura e della revisione delle linee guida hanno compilato un modulo per la dichiarazione di eventuali rapporti che potessero rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono state raccolte in formato elettronico e sono disponibili sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/guidelines). Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si verifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC e aggiornata. La Task Force è stata interamente finanziata dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria sanitaria.

Tabella 1. Classi delle raccomandazioni.

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un determinato trattamento o intervento sia vantaggioso, utile ed efficace	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia di un determinato trattamento o intervento	
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia	Deve essere preso in considerazione
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente accertata sulla base dell'evidenza/opinione	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenza o consenso generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso	Non è raccomandato

Tabella 2. Livelli di evidenza.

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o da ampi studi non randomizzati
Livello di evidenza C	Consenso degli esperti e/o studi di piccole dimensioni, studi retrospettivi e registri

La CPG supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida ad opera delle Task Force, dei gruppi di esperti o di consenso, come pure è responsabile del processo di *endorsement* di tali linee guida. Le linee guida ESC vengono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte della CPG e degli esperti esterni. Dopo aver apportato le necessarie modifiche, il documento viene quindi approvato da tutti gli esperti della Task Force e la versione definitiva approvata dalla CPG viene pubblicata sullo *European Heart Journal*.

Il compito di redigere linee guida prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. Ai fini della messa in pratica delle linee guida, vengono realizzate versioni sintetiche in formato tascabile, diapositive riassuntive, opuscoli con i messaggi essenziali, nonché versioni in formato elettronico per le diverse applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tutte queste versioni sono tuttavia abbreviate e, pertanto, all'occorrenza bisogna far sempre riferimento alla versione integrale del documento, consultabile gratuitamente sul sito web dell'ESC. Le società nazionali affiliate all'ESC sono esortate ad aderire, tradurre ed attuare le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di attuazione, in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'outcome ogniqualvolta le raccomandazioni cliniche siano state applicate rigorosamente.

La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organizzati studi e registri volti a verificare che la reale pratica quotidiana sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida.

Le linee guida comunque non sopperiscono alla responsabilità individuale dei professionisti sanitari nel prendere una decisione appropriata nei confronti di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso o, laddove necessario o indicato, il suo tutore o curatore. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti inerenti ai farmaci e ai dispositivi al momento della loro prescrizione.

## 2. INTRODUZIONE

Le malattie cardiovascolari rappresentano attualmente la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati e si prevede che lo diventino anche nei paesi in via di sviluppo entro il 2020¹. Fra queste, la malattia coronarica (CAD) è la condizione più comune, associata ad elevata mortalità e morbilità. Le presentazioni cliniche della CAD comprendono l'ischemia silente, l'angina pectoris stabile e instabile, l'infarto miocardico (IM), lo scompenso cardiaco e la morte improvvisa. In Europa, un parte consistente delle ospedalizzazioni per acuti è costituita dai pazienti con dolore toracico e, dal punto di vista diagnostico, risulta

problematico distinguere i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) da quelli con dolore toracico di sospetta origine cardiaca, soprattutto in assenza di sintomi o segni elettrocardiografici specifici. Nonostante la disponibilità dei moderni presidi terapeutici, nei pazienti con SCA l'incidenza di mortalità, IM e riospedalizzazione rimane elevata.

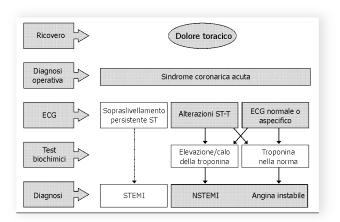
È ormai accertato che le SCA, nelle loro varie forme di presentazione, condividono un substrato fisiopatologico comune. Studi anatomo-patologici, di imaging e biologici hanno dimostrato che la rottura o l'erosione della placca aterosclerotica, su cui si sovrappongono fenomeni trombotici ed embolizzazione distale di entità variabile determinanti ipoperfusione miocardica, rappresenta il meccanismo fisiopatologico di base nella maggior parte delle SCA.

Data la pericolosità della malattia aterotrombotica, sono stati introdotti dei criteri per la stratificazione del rischio al fine di consentire al medico di scegliere tempestivamente il miglior approccio farmacologico o interventistico per ciascun paziente. Il sintomo primario che innesca il processo diagnostico-terapeutico è il dolore toracico, ma la classificazione dei pazienti si basa sull'elettrocardiogramma (ECG), tramite il quale si possono identificare due categorie di pazienti:

- pazienti con dolore toracico acuto e sopraslivellamento persistente del tratto ST (>20 min). Trattasi di SCA associata a sopraslivellamento del tratto ST (SCA-STE) e riflette generalmente un'occlusione coronarica acuta. La maggior parte di questi pazienti va incontro ad IM associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). L'obiettivo terapeutico consiste in una ricanalizzazione rapida, completa e sostenuta mediante angioplastica primaria o terapia fibrinolitica;
- 2. pazienti con dolore toracico acuto senza sopraslivellamento persistente del tratto ST. Trattasi del riscontro di sopraslivellamento persistente o transitorio del tratto ST, di inversione, appiattimento o pseudonormalizzazione dell'onda T, oppure di alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche. In questi casi, la strategia iniziale consiste nell'alleviare l'ischemia e con essa la sintomatologia, nel monitorare il paziente attraverso un ECG continuo e misurazioni seriate dei marker di necrosi miocardica. La diagnosi operativa di SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE), posta alla presentazione sulla base della misurazione della troponina cardiaca, verrà successivamente diversificata in IM senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) o angina instabile (Figura 1). In alcuni casi si potrà escludere la CAD quale causa della sintomatologia. L'approccio terapeutico dipenderà dalla diagnosi definitiva.

Il trattamento dei pazienti con STEMI è indicato nelle relative linee guida ESC<sup>2</sup>, mentre questo documento fa riferimento alla gestione dei pazienti con sospetta SCA-NSTE e sostituisce quanto già pubblicato nel 2000 e successivamente aggiornato nel 2002 e 2007<sup>3</sup>. Vengono riportate tutte le evidenze scientifiche disponibili *in extenso* in riviste *peer-reviewed* prima di maggio 2011.

Il livello di evidenza A di queste linee guida è basato fondamentalmente su studi randomizzati in doppio cieco, di adeguate dimensioni, che abbiano impiegato trattamenti integrativi attuali ed endpoint non soggetti a bias di osservazione come l'IM o gli eventi fatali. Agli studi randomizzati non in doppio cieco e/o con endpoint secondari (ischemia refrattaria o necessità di rivascolarizzazione) è stato attribuito un peso inferio-



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

re nella determinazione del livello di evidenza. Nei casi in cui erano disponibili solo studi di piccole dimensioni, sono state prese in considerazione le metanalisi. Tuttavia, tenuto conto che neppure i trial controllati più ampi sono in grado di racchiudere tutti gli aspetti della realtà clinica e in mancanza di studi selezionati sufficientemente rigorosi, alcune raccomandazioni sono state basate sull'analisi per sottogruppi.

## 2.1 Epidemiologia e storia naturale

I registri hanno documentato in maniera univoca che le SCA-NSTE sono molto più frequenti delle SCA-STE<sup>4</sup>, con una incidenza annua di circa 3 casi per 1000 abitanti e una certa variabilità fra i vari paesi<sup>5</sup>. La mortalità ospedaliera è maggiore nei pazienti con STEMI rispetto a quelli con SCA-NSTE (7 vs 3-5%), mentre a 6 mesi è assai simile per entrambe le affezioni (12 vs 13%)<sup>4,6,7</sup>. Il follow-up a lungo termine ha evidenziato un'incidenza di mortalità più elevata per le SCA-NSTE rispetto alle SCA-STE, con una differenza a 4 anni di 2 volte superiore<sup>8</sup>. Nell'evoluzione a medio-lungo termine, questa differenza potrebbe essere dovuta alle diverse caratteristiche dei pazienti, in ragione del fatto che i pazienti con SCA-NSTE sono più frequentemente anziani e presentano più comorbilità, in particolare diabete e insufficienza renale.

Sulla base degli studi epidemiologici, le strategie terapeutiche per le SCA-NSTE non solo devono essere rivolte al trattamento della fase acuta ma sono altrettanto determinanti per la gestione a lungo termine. Ulteriori dati sull'epidemiologia e sulla storia naturale delle SCA-NSTE sono riportati nelle precedenti linee guida<sup>3</sup> e sono altresì contemplati nel *Manuale ESC di Medicina Cardiovascolare*<sup>9</sup>.

## 2.2 Fisiopatologia

Le SCA costituiscono una pericolosa manifestazione dell'aterosclerosi sollecitata dalla trombosi acuta per rottura o erosione di placca, associata o meno a vasocostrizione, che determina una riduzione repentina e critica del flusso sanguigno. Nel complesso processo di rottura della placca, l'infiammazione gioca un ruolo determinante. Solo raramente le SCA sono di origine non aterosclerotica, come nel caso di arterite, eventi traumatici, dissecazione, tromboembolia, anomalie congenite, abuso di cocaina e complicanze del cateterismo

cardiaco. Per un ottimale utilizzo delle attuali strategie terapeutiche è importante che vengano ben compresi i concetti fondamentali di fisiopatologia, in particolare le nozioni di placca vulnerabile, trombosi coronarica, paziente vulnerabile, disfunzione endoteliale, aterosclerosi accelerata, meccanismi secondari delle SCA-NSTE e danno miocardico. Generalmente, le lesioni predittive di SCA risultano di lieve entità all'esame angiografico e possono essere caratterizzate da fibroateromi con cappuccio sottile, da una rilevante componente aterosclerotica o da una riduzione dell'area luminale, oppure da una loro combinazione<sup>10</sup>. Maggiori dettagli sono riportati nelle precedenti linee guida<sup>3</sup> e nel *Manuale ESC di Medicina Cardiovascolare*<sup>9</sup>.

## 3. DIAGNOSI

Il classico sintomo delle SCA è il dolore toracico. La diagnosi operativa di SCA-NSTE è una diagnosi di esclusione basata sull'ECG, in particolare sull'assenza di sopraslivellamento persistente del tratto ST. I biomarcatori (troponine) consentono l'ulteriore distinzione tra NSTEMI e angina instabile, mentre i test di imaging vengono impiegati al fine di escludere o accertare la patologia in sede di diagnostica differenziale. La diagnosi e la stratificazione del rischio sono strettamente interconnessi (vedi paragrafo 4).

## 3.1 Presentazione clinica

La presentazione clinica delle SCA-NSTE comprende una molteplicità di sintomi. In maniera convenzionale sono state distinte diverse presentazioni cliniche:

- dolore anginoso prolungato a riposo (>20 min);
- angina di nuova insorgenza (de novo) (classe II-III della Canadian Cardiovascular Society<sup>11</sup>);
- recente stato di instabilità di una precedente angina stabile con caratteristiche riconducibili almeno alla classe III della Canadian Cardiovascular Society (angina in crescendo); o
- angina post-infartuale.

L'80% dei pazienti presenta dolore prolungato, mentre solo il 20% presenta angina accelerata o *de novo*<sup>12</sup>.

La presentazione clinica tipica delle SCA-NSTE è caratterizzata da dolore retrosternale transitorio (della durata di alcuni minuti) o persistente, percepito come sensazione di compressione o pesantezza ("angina") con irradiazione al braccio sinistro, al collo o alla mandibola. Questi disturbi possono essere accompagnati da altri sintomi come sudorazione intensa, nausea, dolore addominale, dispnea e sincope. D'altro canto, anche le presentazioni atipiche di SCA-NSTE non sono poi così rare<sup>13</sup>; queste sono contraddistinte da dolore epigastrico, indigestione, pungente dolore toracico, dolore semil-pleurico e dispnea ingravescente. I disturbi atipici sono di frequente riscontro nei pazienti anziani (>75 anni), nelle donne e nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o demenza<sup>13,14</sup>. L'assenza di dolore toracico porta spesso al mancato riconoscimento di questa patologia e all'instaurazione di un trattamento non adeguato<sup>15</sup>. Le difficoltà diagnostiche e terapeutiche derivano essenzialmente dal riscontro di un ECG normale o pressoché normale, oppure dall'osservazione di alterazioni elettrocardiografiche dovute alla presenza di sottostanti condizioni patologiche come difetti della conduzione intraventricolare e l'ipertrofia ventricolare sinistra (VS)<sup>16</sup>.

Esistono delle peculiarità sintomatologiche che possono corroborare la diagnosi di CAD ed orientare quindi verso il trattamento appropriato. L'aggravamento dei sintomi sotto sforzo e la loro scomparsa a riposo o dopo somministrazione di nitrati è riconducibile a diagnosi di ischemia. È fondamentale riuscire ad identificare quelle condizioni cliniche che possono aggravare o precipitare una SCA-NSTE, come gli stati anemici e infettivi, gli stati febbrili ed i disturbi metabolici o endocrini (in particolare, patologie tiroidee).

Nel caso di pazienti sintomatici, esistono alcuni dati clinici che depongono a favore di un'aumentata probabilità di porre diagnosi di CAD e, quindi, di SCA-NSTE. Questi comprendono l'età avanzata, il sesso maschile, una storia familiare positiva e l'aterosclerosi nota nei distretti non coronarici, come l'arteriopatia periferica o carotidea. Inoltre, la presenza di fattori di rischio, in particolare diabete mellito, insufficienza renale e precedenti episodi di CAD [pregressi IM, procedura coronarica percutanea (PCI) o intervento di bypass aortocoronarico (CABG)], aumenta anch'essa la probabilità di SCA-NSTE.

## 3.2 Strumenti diagnostici

## 3.2.1 Esame obiettivo

L'esame obiettivo risulta per lo più nella norma. Il riscontro di segni di scompenso cardiaco o di instabilità emodinamica deve indurre il medico ad accelerare la diagnosi e il trattamento del paziente. Un objettivo fondamentale dell'esame objettivo è quello di escludere le cause non cardiache del dolore toracico ed i disturbi cardiaci di natura non ischemica (ad esempio, embolia polmonare, dissecazione aortica, pericardite, valvulopatia) oppure le cause potenzialmente extracardiache come le malattie polmonari acute (pneumotorace, polmonite o versamento pleurico). A tal riguardo, una differenza nella pressione arteriosa tra gli arti superiori e quelli inferiori, l'irregolarità del ritmo del polso, la presenza di soffi cardiaci e di sfregamento, di dolore alla palpazione e di masse addominali sono tutti elementi suggestivi di una diagnosi diversa dalla SCA-NSTE. Il riscontro obiettivo di pallore, intensa sudorazione e tremore propende verso condizioni precipitanti, quali l'anemia e la tireotossicosi.

## 3.2.2 Elettrocardiogramma

L'ECG a riposo a 12 derivazioni rappresenta lo strumento diagnostico d'elezione per la valutazione dei pazienti con sospetta SCA-NSTE. Deve essere eseguito entro 10 min dal primo contatto medico (all'arrivo del paziente in pronto soccorso o al momento del primo contatto con il servizio d'emergenza in ambiente preospedaliero) e deve essere immediatamente interpretato da un medico qualificato<sup>17</sup>. Le tipiche alterazioni elettrocardiografiche suggestive di SCA-NSTE consistono in una depressione o transitoria elevazione del tratto ST e/o nelle modificazioni dell'onda T<sup>6,18</sup>. Il riscontro di sopraslivellamento persistente del tratto ST (>20 min) è indicativo di STEMI e richiede un trattamento diverso<sup>2</sup>. Se il primo ECG risulta normale o non dirimente, devono essere eseguiti ulteriori tracciati con sintomatologia in atto da confrontare con quelli registrati in fase asintomatica<sup>18</sup>. Quando disponibile, può essere utile il confronto con un precedente ECG, soprattutto in pazienti con concomitanti patologie cardiache come ipertrofia VS o pregresso IM. L'ECG deve essere ripetuto almeno a (3h) 6-9h e 24h dalla presentazione e immediatamente in caso di dolore o sintomi recidivanti. È consigliabile anche un ECG pre-dimissione.

Deve essere tenuto in considerazione che un ECG del tutto normale non esclude la possibilità di una SCA-NSTE. In particolare, la presenza di ischemia nel territorio di distribuzione dell'arteria circonflessa o di ischemia isolata del ventricolo destra sfugge spesso all'ECG standard a 12 derivazioni, ma può essere rilevata rispettivamente nelle derivazioni  $V_7$ - $V_9$  e in quelle  $V_3$ R e  $V_4$ R<sup>18</sup>. Episodi transitori di blocco di branca possono talvolta essere osservati durante un attacco ischemico.

L'ECG standard a riposo non rispecchia in maniera adeguata la dinamicità della trombosi coronarica e dell'ischemia miocardica. Almeno due terzi degli episodi ischemici durante la fase di instabilità sono clinicamente silenti e, quindi, difficilmente rilevabili tramite ECG convenzionale. Di conseguenza, l'analisi in tempo reale del tratto ST mediante monitoraggio elettrocardiografico continuo a 12 derivazioni collegato a un computer rappresenta un valido strumento diagnostico.

## 3.2.3 Marcatori biochimici

Le troponine cardiache rivestono un ruolo fondamentale nella formulazione della diagnosi e nella stratificazione del rischio, consentendo di distinguere i pazienti con NSTEMI da quelli con angina instabile. Inoltre, si dimostrano più specifiche e sensibili dei tradizionali enzimi cardiaci come la creatinchinasi (CK), il suo isoenzima MB (CK-MB) o la mioglobina. Un'elevazione dei livelli di troponina cardiaca rispecchia una necrosi delle cellule miocardiche che, nel caso di SCA-NSTE, può essere provocata da embolizzazione distale di trombi ricchi di piastrine a partenza dalla sede di rottura od erosione della placca. Di conseguenza, la troponina può essere considerata un marker surrogato della formazione di trombi<sup>19</sup>. Nel contesto di un quadro di ischemia miocardica (dolore toracico, alterazioni elettrocardiografiche o nuove anomalie della cinesi parietale), elevati livelli di troponina depongono per una diagnosi di IM<sup>18</sup>.

Nei pazienti con IM un primo aumento della troponina si osserva dopo 3-4h e può persistere per un periodo fino a 2 settimane a causa della proteolisi dell'apparato contrattile. Nei pazienti con SCA-NSTE, una lieve elevazione della troponina è documentabile generalmente dopo 48-72h. Non esistono differenze fondamentali fra i test per la troponina T e I. Le differenze trai i risultati degli studi derivano dai diversi criteri di inclusione adottati, dalle diverse modalità di campionamento e dall'uso di test con differenti cut-off diagnostici.

In ambito clinico, un test che sia in grado di escludere (valore predittivo negativo) e di diagnosticare correttamente una SCA (valore predittivo positivo) è della massima importanza. Il cut-off per porre diagnosi di IM è indicato da un valore di troponina superiore al 99° percentile del valore di riferimento nella popolazione normale (limite superiore di riferimento) utilizzando un test con un livello di imprecisione (espresso come coefficiente di variazione) al 99° percentile ≤10%<sup>18</sup>. Il valore di questo cut-off è stato comprovato da diversi studi<sup>20,21</sup>. Molte delle tecniche di prima generazione per la determinazione della troponina T e I non rispondevano ai criteri di precisione, mentre ultimamente sono stati introdotti dei test ad alta sensibilità o ultrasensibili dotati di una soglia di rilevamento dalle 10 alle 100 volte inferiore in grado di soddisfare i requisiti di precisione analitica, che consentono di identificare molto più spesso e precocemente un IM nei pazienti che si presentano con dolore toracico<sup>20,21</sup>. La superiorità di questi nuovi metodi, specie nella fase iniziale di insorgenza del dolore, è stata dimostrata in studi prospettici<sup>20,21</sup>. Il valore predittivo negativo per IM con una singola determinazione della troponina al mo-

mento del ricovero è >95%, una percentuale che con i precedenti test poteva essere raggiunta solo mediante misurazioni seriate. La troponina può non essere rilevabile unicamente nei pazienti che si presentano in una fase estremamente precoce di insorgenza del dolore. Se si esegue una seconda misurazione entro 3h dalla presentazione la sensibilità per IM si avvicina al 100%<sup>22,23</sup>.

In virtù della maggiore sensibilità analitica, adesso è possibile riscontrare ridotti livelli di troponina anche in numerosi pazienti con angina stabile<sup>24,25</sup> o in individui sani<sup>26</sup>. Sebbene i meccanismi alla base del rilascio di troponina non siano del tutto chiari, ogni livello misurabile si associa ad una prognosi avversa<sup>24</sup>. Al fine di mantenere la specificità per l'IM, è sempre più necessario poter distinguere un'elevazione cronica della troponina da una acuta e, di conseguenza, l'entità della variazione rispetto al valore iniziale acquisisce importanza nell'ottica di poter differenziare un danno miocardico acuto da uno cronico. La soglia oltre la quale la variazione di concentrazione rispetto al basale è da ritenersi significativa è tuttora oggetto di dibattito; in particolare nel caso di valori *borderline* la variazione deve essere superiore a quella biologica naturale e deve essere definita per ciascun test<sup>27</sup>.

Anche altre condizioni minacciose associate a dolore toracico, quali l'aneurisma dissecante dell'aorta e l'embolia polmonare, possono determinare un incremento dei livelli di troponina e, pertanto, devono essere attentamente prese in considerazione nella diagnosi differenziale. Un'elevazione delle troponine cardiache si verifica anche in caso di danno miocardico di origine non ischemica (Tabella 3). Ciò non deve essere ritenuto come un test falso positivo, ma piuttosto come un riflesso della sensibilità del marcatore. Risultati falsi positivi sono stati riportati nel contesto di miopatie scheletriche e insufficienza renale cronica. In assenza di SCA nota, un incremento della troponina è di frequente riscontro in caso di creatininemia >2.5 mg/dl (221 µmol/l) ed è inoltre associato a prognosi sfavorevole<sup>28,29</sup>.

**Tabella 3.** Potenziali condizioni di origine non ischemica che possono determinare un aumento dei livelli di troponina (in neretto le diagnosi differenziali importanti).

## Insufficienza renale acuta o cronica

**Scompenso cardiaco** congestizio grave – acuto e cronico

Crisi ipertensive

Tachiaritmie o bradicardia

Embolia polmonare, ipertensione polmonare grave

Malattie infiammatorie come le miocarditi

Patologie neurologiche acute, compresi l'**ictus** e le emorragie subaracnoidee

Dissecazione aortica, valvulopatia aortica e cardiomiopatia ipertrofica Contusione cardiaca, ablazione, pacing, cardioversione e biopsia endomiocardica

Ipotiroidismo

Sindrome "apical ballooning" (cardiomiopatia tako-tsubo)

Malattie infiltrative come amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi, scleroderma

Tossicità da farmaci, quali adriamicina, 5-fluorouracile, herceptin e avvelenamento da morso di serpente

Ustioni, nel caso interessino oltre il 30% della superficie corporea Rabdomiolisi

Pazienti critici, in particolare quelli con deficit respiratorio e sepsi

Valutazione dei marcatori biochimici mediante test rapidi (al letto del paziente)

È estremamente importante che la diagnosi di SCA-NSTE e l'avvio di un adeguato trattamento avvengano nel minor tempo possibile ed i test rapidi (point-of-care) per la misurazione dei livelli dei biomarcatori rispondono a tale esigenza<sup>30</sup>. I test rapidi per la troponina devono essere effettuati ogniqualvolta un laboratorio centrale non sia in grado di fornire i risultati entro 60 min<sup>31</sup>. Non sono richieste capacità particolari né un prolungato addestramento per la lettura dei risultati di questi test e, pertanto, queste analisi possono essere eseguite da una varietà di figure facenti parte del personale sanitario dopo adeguato addestramento. La lettura di questi test, per lo più quantitativi, viene tuttavia svolta visivamente e risulta di conseguenza osservatore-dipendente. Attualmente sono disponibili anche dei dispositivi di lettura ottica specifici per il pronto soccorso in grado di fornire risultati quantitativi. Questi test, quando positivi, sono generalmente attendibili, ma se permane il sospetto di CAD instabile, i test negativi devono essere ripetuti in un secondo tempo e verificati da un laboratorio centrale. Recentemente, un protocollo di esclusione rapido (2h) basato sull'impiego di un test point-of-care per il rilevamento dei biomarker, di uno score di rischio e dell'ECG si è rivelato sicuro nell'identificare i soggetti a basso rischio<sup>32</sup>.

## 3.2.4 Imaging

Tecniche di imaging non invasivo

Fra tutte le tecniche di imaging non invasivo, l'ecocardiografia rappresenta la metodica diagnostica più importante nel contesto di un processo patologico acuto, in quanto ampiamente diffusa e immediatamente accessibile. La funzione sistolica VS costituisce un'importante variabile prognostica nei pazienti con CAD e può essere valutata facilmente e in modo accurato mediante ecocardiografia. In mani esperte, in corso di ischemia possono essere individuate ipocinesie o acinesie segmentarie transitorie. Inoltre, possono essere identificate delle diagnosi differenziali, quali dissecazione aortica, embolia polmonare, stenosi aortica, cardiomiopatia ipertrofica o versamento pericardico<sup>33</sup>. Pertanto, l'ecocardiografia deve essere impiegata routinariamente nei dipartimenti d'emergenza o nelle *chest pain unit* e deve essere esequita in tutti i pazienti.

In caso di sospetta SCA, nei pazienti con ECG a 12 derivazioni non diagnostico e biomarker cardiaci negativi, può essere eseguito un test da sforzo con metodica di imaging a condizione che non presentino dolore toracico. Nei diversi studi in cui è stata impiegata l'ecocardiografia da stress, il riscontro di un esame ecocardiografico normale è risultato associato ad un elevato valore predittivo negativo e/o ad un outcome eccellente<sup>34</sup>.

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) può fornire informazioni aggiuntive sulla funzione e perfusione miocardica, nonché identificare nel corso della stessa seduta la presenza di tessuto cicatriziale, ma tale tecnica non è ancora largamente disponibile. Diversi studi hanno documentato l'utilità della risonanza magnetica (RM) nell'escludere o nell'identificare una SCA<sup>35</sup>. Inoltre, la RMC è di ausilio nella valutazione della vitalità miocardica e nell'individuare una miocardite.

Altrettanto utili si sono rivelate le metodiche di imaging perfusionale, ma anch'esse non sono ampiamente disponibili all'interno dei servizi attivi h24. La scintigrafia miocardica a riposo si è dimostrata utile nel *triage* iniziale dei pazienti con dolore toracico in assenza di alterazioni elettrocardiografiche o evidenza di ischemia in atto o IM<sup>36</sup>. L'esame sotto sforzo e a ripo-

so ha il vantaggio di fornire informazioni anche sull'entità dell'ischemia inducibile.

Allo stato attuale, la tomografia computerizzata (TC) multidetettore non viene utilizzata per identificare la presenza di ischemia ma, consentendo la visualizzazione diretta delle arterie coronarie, può verosimilmente escludere la presenza di CAD. In diversi studi un esame TC normale è risultato associato ad un elevato valore predittivo negativo e/o ad un outcome eccellente<sup>37-41</sup>. Allo stesso modo, l'angio-TC, quando eseguita da operatori sufficientemente esperti, può essere utile per escludere una SCA o altre cause di dolore toracico.

## Imaging invasivo (angiografia coronarica)

L'angiografia coronarica rimane la tecnica di riferimento nella valutazione della CAD, in quanto consente di ottenere informazioni uniche sulla presenza e la gravità di tale patologia. Si raccomanda di eseguire l'esame angiografico prima e dopo somministrazione intracoronarica di vasodilatatori (nitrati) volta ad attenuare la vasocostrizione ed eliminare la componente dinamica che caratterizza spesso una SCA. Nei pazienti con segni di compromissione emodinamica (ad es. con edema polmonare, ipotensione o gravi aritmie potenzialmente fatali), è consigliabile posizionare un contropulsatore aortico prima di eseguire la coronarografia, limitare il numero delle iniezioni coronariche ed evitare di sottoporre il paziente a ventricolografia sinistra. L'angiografia deve essere eseguita in urgenza a scopo diagnostico nei pazienti ad alto rischio o in caso di diagnosi differenziale incerta (vedi paragrafo 5.4). L'identificazione di occlusioni trombotiche acute (ad es. in arteria circonflessa) riveste particolare importanza nei pazienti con sintomatologia in atto o con aumento misurabile della troponina in assenza di alterazioni elettrocardiografiche.

I dati degli studi TIMI-3B (Thrombolysis In Myocardial Infarction)<sup>42</sup> e FRISC-2 (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease-2)43 mostrano che il 30-38% dei pazienti con sindromi coronariche instabili presenta malattia monovasale, mentre il 44-59% è affetto da malattia multivasale (stenosi >50%). L'incidenza di stenosi del tronco comune varia dal 4% all'8%. Sia i pazienti con malattia multivasale che quelli con stenosi del tronco comune sono esposti al rischio più elevato di eventi cardiaci gravi. L'esame coronarografico, unitamente ai rilievi elettrocardiografici e alle anomalie della cinesi parietale regionale, permette quasi sempre di identificare la lesione responsabile, solitamente caratterizzata da eccentricità, irregolarità dei bordi, ulcerazione, ridotta densità e difetti di riempimento, che depongono per la presenza di un trombo intracoronarico. Nei casi in cui risulti difficile valutare la severità della lesione, per poter definire la strategia terapeutica da adottare può essere di ausilio l'ecografia intravascolare o la misurazione della riserva frazionale di flusso (FFR) da effettuarsi oltre i 5 giorni successivi all'evento indice<sup>44</sup>.

La scelta della sede di accesso vascolare dipende dalla competenza dell'operatore e dalle preferenze locali, ma può assumere anch'essa importanza tenuto conto delle molteplici ripercussioni che possono avere le complicanze emorragiche sull'outcome clinico nei pazienti ad elevato rischio emorragico. In ragione del fatto che l'approccio radiale è risultato associato ad un minor rischio di sanguinamenti rispetto a quello femorale, deve costituire l'accesso vascolare preferenziale nei pazienti ad elevato rischio emorragico a condizione che l'operatore abbia acquisito un'adeguata esperienza con tale tecnica. L'approccio radiale comporta un minor rischio di ematomi estesi a fronte tuttavia di tempi di esposizione alle radiazioni superiori tanto per il paziente quanto per lo staff<sup>45</sup>. L'approccio femorale può essere opportuno nei pazienti con compromissione emodinamica nell'ottica di consentire l'utilizzo di un contropulsatore aortico.

## 3.3 Diagnosi differenziale

Esistono diverse condizioni cardiache ed extracardiache che possono simulare una SCA-NSTE (Tabella 4). La presenza di patologie croniche sottostanti quali la cardiomiopatia ipertrofica e la valvulopatia (stenosi e insufficienza aortica) può associarsi a sintomatologia tipica della SCA-NSTE, ad elevati livelli dei marker biochimici e ad alterazioni elettrocardiografiche<sup>46</sup>. Talvolta la fibrillazione atriale parossistica può simulare una SCA. In considerazione del fatto che alcuni pazienti con tali patologie sono altresì affetti da CAD, il processo diagnostico può rivelarsi difficoltoso.

La miocardite, la pericardite e le miocardiopericarditi di differente eziologia possono essere associate a dolore toracico, paragonabile a quello dell'angina tipica di una SCA-NSTE, ad un incremento dei livelli dei marker biochimici, ad alterazioni elettrocardiografiche e ad anomalie della cinesi parietale. Queste condizioni patologiche sono spesso precedute o accompagnate da uno stato febbrile simil-influenzale con sintomatologia riconducibile al tratto respiratorio superiore. Di contro, le SCA-NSTE sono spesso precedute o accompagnate da un processo infettivo che coinvolge soprattutto il tratto respiratorio superiore. La diagnosi definitiva di miocardite o miocardiopericardite viene per lo più posta solo durante il periodo di ospedalizzazione.

È necessario che vengano escluse tutte le condizioni extracardiache e potenzialmente fatali che possono simulare una SCA-NSTE. Tra queste, l'embolia polmonare può essere associata a dispnea, dolore toracico, alterazioni elettrocardiografiche, nonché ad elevati livelli dei marcatori biochimici, alla stre-

Tabella 4. Condizioni cardiache ed extracardiache che possono simulare una sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

Cardiache	Polmonari	Ematologiche	Vascolari	Gastrointestinali	Ortopediche/infettive
Miocardite Pericardite Cardiomiopatia Valvulopatia Cardiomiopatia tako-tsubo Trauma cardiaco	Embolia polmonare Infarto polmonare Polmonite Pleurite Pneumotorace	Malattia a cellule falciformi Anemia	Dissecazione aortica Aneurisma aortico Malattia cerebrovascolare	Spasmo esofageo Esofagite Ulcera peptica Pancreatite Colecistite	Discopatia cervicale Frattura costale Lesioni muscolari/flogosi Costocondrite Herpes zoster

gua di quanto avviene per le SCA-NSTE. I test diagnostici raccomandati sono costituiti dai livelli di D-dimero, dall'ecocardiografia e dalla TC; quando disponibile, in alternativa può essere usata l'angio-RM delle arterie polmonari. La dissecazione aortica è un'ulteriore evenienza da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in quanto, nel caso questa coinvolga le arterie coronarie, può sfociare in una SCA-NSTE. Inoltre, l'ictus può essere accompagnato da alterazioni elettrocardiografiche, anomalie della cinesi parietale e un incremento dei livelli dei biomarker cardiaci. Al contrario, in casi estremamente rari, sintomi atipici quali cefalea e vertigini possono costituire i soli indicatori suggestivi di ischemia miocardica.

## 4. VALUTAZIONE PROGNOSTICA

La SCA-NSTE è una condizione clinica di instabilità coronarica che espone il paziente al rischio di ripetuti eventi ischemici o di complicanze di altro tipo che nel breve o lungo termine possono condurre a morte o IM. Il trattamento è volto a prevenire o ridurre l'insorgenza di tali complicanze, nonché a migliorare l'outcome, e si avvale di terapie farmacologiche antischemiche o antitrombotiche e di strategie di rivascolarizzazione coronarica che quanto a timing ed intensità devono essere definite sulla base del rischio individuale di ciascun paziente. Il rischio di complicanze emorragiche, che risulta aumentato in associazione a molte delle opzioni terapeutiche disponibili, deve essere attentamente soppesato a livello individuale. Inoltre, data l'ampia variabilità del rischio nelle SCA-NSTE, che si presenta particolarmente elevato nelle prime ore, se ne richiede un'accurata valutazione subito dopo il primo contatto medico. La valutazione del rischio rappresenta un processo continuo che prosegue fino alla dimissione del paziente e che può comportare in qualsiasi momento un cambiamento della strategia terapeutica. Le chest pain unit o le unità di terapia intensiva dedicate possono contribuire a migliorare l'assistenza dei pazienti con SCA<sup>47</sup>. I pazienti con SCA-NSTE permangono ad elevato rischio persino dopo la dimissione e per tale motivo necessitano di particolare attenzione.

## 4.1 Valutazione del rischio clinico

Oltre ad alcuni indicatori di rischio universali quali l'età avanzata, il diabete, l'insufficienza renale o altre comorbilità, la presentazione clinica iniziale è fortemente predittiva della prognosi a breve termine. La comparsa di sintomatologia a riposo depone per una prognosi più infausta in rapporto alla sintomatologia che si sviluppa solo durante esercizio fisico. Nei pazienti con sintomi transitori, un numero sempre più crescente di episodi che precedono l'evento indice possono altresì influenzare l'outcome. In questo senso, il riscontro di tachicardia, ipotensione o scompenso cardiaco alla presentazione è indicativo di una prognosi sfavorevole e richiede diagnosi e trattamento precoci<sup>48-50</sup>. Nel caso di pazienti giovani con SCA, può essere presa in considerazione l'eventualità che facciano uso di cocaina, in quanto questa sostanza si associa ad un danno miocardico più esteso e ad un tasso di complicanze più elevato<sup>51</sup>.

## 4.2 Indicatori elettrocardiografici

Il quadro elettrocardiografico iniziale è predittivo del rischio a breve termine. I pazienti con normale ECG alla presentazione hanno una prognosi migliore dei pazienti nei quali siano state rilevate onde T negative e, in caso di sottoslivellamento del tratto ST, la prognosi è ancora più infausta in funzione della gravità e dell'estensione delle alterazioni elettrocardiografiche<sup>52,53</sup>. Il numero di derivazioni che mostrano sottoslivellamento del tratto ST e l'entità di tale sottoslivellamento sono indicativi dell'estensione e della gravità dell'ischemia e sono correlati con la prognosi<sup>52</sup>. Un sottoslivellamento del tratto ST ≥0.05 mV in due o più derivazioni contigue in un contesto clinico compatibile è suggestivo di SCA-NSTE ed è correlato con la prognosi. Sottoslivellamenti del tratto ST di entità inferiore (0.05 mV) possono risultare di difficile misurazione nella pratica clinica. Più rimarchevole è invece un sottoslivellamento del tratto ST >0.1 mV che si associa ad un'incidenza di mortalità e di IM dell'11% ad 1 anno. Un sottoslivellamento del tratto ST >0.2 mV comporta un rischio di morte 6 volte superiore<sup>53</sup> e il riscontro di sottoslivellamento del tratto ST associato a sopraslivellamento transitorio identifica inoltre un sottogruppo di pazienti a rischio ancora più elevato.

I pazienti con sottoslivellamento del tratto ST sono ad aumentato rischio di andare incontro ad eventi cardiaci se confrontati con i pazienti con onde T invertite (>0.1 mV) nelle derivazioni in cui predominano le onde R, i quali, a loro volta, sono a più elevato rischio rispetto a quelli con ECG normale alla presentazione. Alcuni studi hanno messo in discussione il valore prognostico dell'inversione isolata dell'onda T; tuttavia, un'inversione simmetrica e profonda dell'onda T nelle derivazioni toraciche anteriori è spesso correlata con una stenosi significativa del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra o del tronco comune.

Altri particolari rilievi elettrocardiografici, come un sopraslivellamento (>0.1 mV) in aVR, sono stati associati ad una maggiore probabilità di malattia del tronco comune o di CAD trivasale e ad una prognosi clinica più sfavorevole<sup>53</sup>.

## Test da sforzo per la ricerca di ischemia

Il test da sforzo non deve essere eseguito in pazienti con persistente dolore ischemico a riposo. Tuttavia, la presenza di ischemia inducibile al test da sforzo possiede valore predittivo ed è pertanto utile eseguirlo pre-dimissione in pazienti con ECG non diagnostico, in assoluta assenza di dolore e segni di scompenso cardiaco e a fronte di normali livelli dei marker biochimici (misurazioni seriate). Un testo da sforzo eseguito precocemente ha un elevato valore predittivo negativo. I parametri che riflettono il grado di contrattilità miocardica forniscono informazioni prognostiche al pari di quelli indicativi di ischemia, mentre l'associazione di queste due tipologie di dati consente di ottenere il miglior dettaglio sulla prognosi<sup>54,55</sup>.

## Monitoraggio continuo del tratto ST

Diversi studi condotti mediante monitoraggio continuo del tratto ST hanno riportato che il 15-30% dei pazienti con SCA-NSTE mostra alterazioni transitorie del tratto ST, consistenti per lo più in sottoslivellamento, e che questi pazienti sono ad aumentato rischio di sviluppare eventi cardiaci, ivi compresa morte cardiovascolare<sup>56</sup>. Il monitoraggio del tratto ST è in grado di fornire informazioni prognostiche aggiuntive rispetto a quelle desumibili dall'ECG a riposo, dalla misurazione della troponina e da altri parametri clinici<sup>56,57</sup>.

## 4.3 Marcatori biochimici

I marcatori biochimici riflettono diversi aspetti fisiopatologici delle SCA-NSTE, come il danno miocardico minimo, l'infiam-

mazione e l'attivazione piastrinica o neurormonale. La troponina T e I sono i biomarker preferenziali per predire l'outcome a breve termine (30 giorni) relativo a IM e mortalità<sup>30,58</sup>, ma il loro valore prognostico è stato confermato anche a lungo termine (≥1 anno). I pazienti NSTEMI con elevate concentrazioni di troponina non associate ad aumento dei livelli di CK-MB (che costituiscono circa il 28% dell'intera popolazione affetta da NSTEMI), pur non essendo trattati in maniera adeguata, presentano un profilo di rischio più elevato e una minore mortalità intraospedaliera rispetto ai pazienti con elevazione di entrambi i marker<sup>59</sup>. L'aumentato rischio che si associa al riscontro di elevati livelli di troponina è indipendente e aggiuntivo rispetto ad altri fattori di rischio, quali le alterazioni elettrocardiografiche a riposo o durante monitoraggio continuo e i marker di attività infiammatoria<sup>60</sup>. Inoltre, l'identificazione dei pazienti con aumentati livelli di troponina è anche utile per la scelta dell'opzione terapeutica più appropriata nei pazienti con SCA-NSTE. Ciononostante, le troponine non devono essere utilizzate quale unico criterio decisionale, giacché in alcune categorie di pazienti ad alto rischio con troponina negativa è stata documentata una mortalità intraospedaliera persino del  $12.7\%^{61}$ .

In ragione della bassa sensibilità per l'IM, un singolo test negativo al momento del primo contatto con il paziente non è sufficiente per escludere una SCA-NSTE, in quanto in molti di questi pazienti le troponine possono essere misurabili solo nelle ore successive. Ne deriva, pertanto, la necessità di ripetere le misurazioni dopo 6-9h<sup>27,30</sup>. La recente introduzione di test ad alta sensibilità ha portato ad una più accurata identificazione dei pazienti a rischio, consentendo di ottenere informazioni prognostiche attendibili in tempi brevi mediante l'uso di protocolli di esclusione rapidi (3h). Per ulteriori dettagli, vedi paragrafo 3.2.3 e Figura 5.

Se da un lato le troponine cardiache rappresentano i principali marcatori biochimici per la stratificazione iniziale del rischio, dall'altro ne sono stati valutati numerosi altri nell'ottica di ootenere informazioni prognostiche incrementali. Fra questi, sia la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR) sia il peptide natriuretico cerebrale (BNP) sono stati ampiamente validati e sono ora disponibili su base routinaria.

I peptidi natriuretici come il BNP o la porzione N-terminale del relativo pro-ormone (NT-proBNP) sono marker altamente sensibili e discretamente specifici nel riconoscimento della disfunzione VS. Esiste una considerevole mole di dati retrospettivi che dimostrano come, in pazienti con SCA-NSTE, elevati livelli di BNP o di NT-proBNP sono associati ad una mortalità 3-5 volte superiore rispetto a livelli di BNP più bassi indipendentemente dalle concentrazioni di troponina e di hsPCR<sup>62</sup>. Il livello è strettamente correlato al rischio di morte anche quando aggiustato per l'età, la classe Killip e la frazione di eiezione VS (FEVS)<sup>60</sup>. Le misurazioni ottenute pochi giorni dopo l'insorgenza dei sintomi sembrano avere un valore predittivo superiore rispetto a quelle effettuate alla presentazione. I peptidi natriuretici sono utili per la valutazione in pronto soccorso del dolore toracico e della dispnea e si sono dimostrati di ausilio nella differenziazione della dispnea di origine cardiaca ed extracardiaca. Tuttavia, essendo marker di prognosi a lungo termine, i peptidi natriuretici hanno scarso valore nella stratificazione iniziale del rischio e, quindi, nella definizione della strategia terapeutica per le SCA-NSTE<sup>62</sup>.

Fra gli innumerevoli marker di infiammazione che sono stati valutati nell'ultimo decennio, la PCR misurata con metodi

dotati di alta sensibilità è quella maggiormente studiata e risulta correlata agli eventi avversi. Molteplici evidenze dimostrano che anche nei pazienti con SCA-NSTE e con negatività al test della troponina elevati livelli di hsPCR (>10 mg/l) sono predittivi di mortalità a lungo termine (>6 mesi-4 anni)<sup>60,63,64</sup>. Lo studio FRISC ha confermato che la mortalità è associata ad elevati livelli di hsPCR al momento dell'evento indice e continua ad aumentare nell'arco dei 4 anni successivi<sup>65</sup>. Questi dati sono stati riportati anche in ampie popolazioni di pazienti sottoposti a PCI elettiva. I pazienti con livelli persistentemente elevati di hsPCR sono quelli che presentano il rischio più elevato<sup>66</sup>. Tuttavia, la hsPCR non ha alcuna rilevanza ai fini della diagnosi di SCA.

Il riscontro di iperglicemia alla presentazione costituisce un potente fattore predittivo di mortalità e scompenso cardiaco anche nei pazienti non diabetici<sup>67,68</sup>. Più di recente, è emerso chiaramente che anomali livelli di glicemia a digiuno nel primo periodo di degenza ospedaliera possono essere maggiormente predittivi della mortalità rispetto ai livelli misurati al momento del ricovero<sup>68</sup>. Inoltre, le variazioni dei valori glicemici a digiuno misurate in fase intraospedaliera sono un forte indicatore predittivo di outcome e, quando persistentemente alterati, si associano ad una prognosi particolarmente infausta<sup>67</sup>.

Anche una serie di parametri ematologici di routine risultano predittivi di prognosi sfavorevole. È stato ampiamente dimostrato che i pazienti anemici sono a rischio più elevato<sup>69,70</sup> e, in maniera analoga, il riscontro di un numero elevato di globuli bianchi o di una ridotta conta piastrinica alla presentazione è associato ad outcome avverso<sup>70</sup>.

Nei pazienti con SCA, un deficit della funzione renale rappresenta un potente fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo termine<sup>60,71</sup>. La concentrazione sierica di creatinina è un indicatore meno attendibile della funzionalità renale rispetto alla *clearance* della creatinina (CrCl) e alla velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR), essendo gravata dall'influenza di molteplici fattori come l'età, il peso corporeo, la massa muscolare, la razza e diversi agenti farmacologici. Allo scopo di migliorare l'accuratezza dei livelli di creatinina sierica come surrogato dell'eGFR, sono state suggerite diverse formule come l'equazione di Cockcroft-Gault e quella MDRD abbreviata (Modification of Diet in Renal Disease). La mortalità a lungo termine aumenta esponenzialmente con il decrescere del rapporto eGFR/CrCl.

## Nuovi marcatori biochimici

Allo scopo di ottimizzare la valutazione del rischio e di poter escludere ancor più rapidamente una possibile SCA sono stati testati numerosi marker alternativi; in particolare, quelli che riflettono specificamente stati infiammatori o di stress ossidativo sono risultati avere il potenziale più elevato, in quanto maggiormente indicativi dei meccanismi patogenetici sottostanti. Fra questi, la mieloperossidasi, il fattore di crescita e differenziazione 15 e la fosfolipasi A2 associata alle lipoproteine rappresentano delle promettenti alternative<sup>72-75</sup>. La determinazione dei livelli della proteina che lega gli acidi grassi cardiaci<sup>76</sup> o dell'albumina modificata dall'ischemia<sup>77</sup>, così come i marker di stress sistemico (copeptina)<sup>78</sup> possono contribuire a migliorare la diagnosi precoce di SCA, ma resta da dimostrarne il valore incrementale – specie in rapporto ai test per la troponina ad alta sensibilità – e, pertanto, allo stato attuale non possono essere avanzate raccomandazioni per un loro utilizzo routinario.

### 4.4 Score di rischio

La valutazione quantitativa del rischio è utile ai fini del processo decisionale e, a tal riguardo, sono stati sviluppati alcuni score per la stima del rischio ischemico ed emorragico, testati in popolazioni differenti, che prevedono outcome e archi temporali diversi. Nella pratica clinica, può risultare più agevole e verosimilmente preferibile l'impiego di score di rischio semplici.

## Score di rischio per la determinazione dell'outcome

Tra i vari score per la stima del rischio di eventi ischemici a breve-medio termine, il GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)<sup>50</sup> e il TIMI<sup>49</sup> risk score sono quelli più utilizzati. Essi presentano alcune differenze per quanto riguarda le popolazioni, gli outcome e gli archi temporali su cui sono stati elaborati, così come nei fattori predittivi desunti da caratteristiche basali, anamnesi, condizioni cliniche ed emodinamiche alla presentazione, ECG, esami di laboratorio e trattamento.

Il modello GRACE, essendo basato su confronti diretti<sup>79,80</sup>, è quello che fornisce la più accurata stratificazione del rischio tanto alla presentazione quanto alla dimissione in virtù del suo eccellente potere discriminante (Tabella 5); la sua complessità, tuttavia, richiede l'utilizzo di software per computer o per applicazioni PDA per il calcolo del rischio, disponibili anche online (http://www.outcomes.org/grace). L'aggiunta di alcuni biomarcatori (come l'NT-proBNP) può contribuire a migliorarne il potere discriminate e la stima del rischio a lungo termine<sup>81</sup>.

Il TIMI risk score (costituito da 6 variabili incluse in un sistema a punteggio additivo) è più semplice da usare, ma non contemplando alcuni fattori di rischio fondamentali come la classe Killip, la frequenza cardiaca e la pressione arteriosa sistolica<sup>82</sup>, ha un'accuratezza discriminante inferiore a quella del GRACE<sup>80</sup>.

## Score per la determinazione del rischio emorragico

Nei pazienti con SCA-NSTE, il verificarsi di episodi emorragici risulta associato ad una prognosi avversa ed occorre pertanto tentare di ridurre al minimo il rischio di sanguinamento. Esistono alcune variabili che possono agevolare la classificazione dei pazienti secondo differenti categorie di rischio per emorragie maggiori in fase intraospedaliera. Gli score per la determinazione del rischio emorragico sono stati elaborati sulla base dei dati provenienti da registri o da ampie popolazioni arruolate nei trial clinici che riguardavano pazienti affetti da SCA o sottoposti a PCI. Lo score di rischio emorragico CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA

**Tabella 5.** Mortalità intraospedaliera e a 6 mesi<sup>50</sup> in pazienti a basso, medio ed elevato rischio arruolati nei registri secondo lo score di rischio GRACE.

Categoria di rischio (terzili)	Score di rischio GRACE	Mortalità intraospedaliera (%)
Basso	≤108	<1
Medio	109-140	1-3
Elevato	>140	>3
		Mortalità a 6 mesi post-dimissione (%)
Basso	≤88	<3
Medio	89-118	3-8
Elevato	>118	>8

guidelines) (www.crusadebleedingscore.org) è stato costruito su una popolazione di 71 277 pazienti inclusi nel registro CRU-SADE (coorte di derivazione) e successivamente validato in una popolazione di 17 857 pazienti (coorte di validazione) dello stesso registro (Tabella 6)<sup>83</sup>. L'incidenza di emorragie maggiori risultava gradatamente più elevata all'aumentare dello score di rischio emorragico (Figura 2) (0.72 nella coorte di derivazione, 0.71 nella coorte di validazione) a parità di score di rischio (0.71 nella coorte di derivazione, 0.70 nella coorte di validazione). Questo score, che include una serie di variabili misurate alla presentazione e correlate al trattamento, ha un'accuratezza relativamente elevata nello stimare il rischio emorragico e, sebbene l'età non sia compresa tra i fattori predittivi, questa è tuttavia inserita nel calcolo della CrCl<sup>83</sup>.

Un altro *score* di rischio emorragico è stato elaborato sulla base dei dati raggruppati derivati dagli studi ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) e HO-

Tabella 6. Lo score di rischio emorragico CRUSADE83.

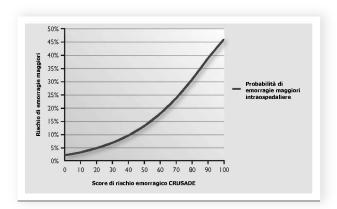
Algoritmo per determinare lo score di rischio per emorragie maggiori in fase intraospedaliera	
Fattore predittivo	Punteggio
Valori basali di ematocrito (%) <31 31-33.9 34-36.9 37-39.9 ≥40	9 7 3 2 0
Clearance della creatinina <sup>a</sup> (ml/min) ≤15 >15-30 >30-60 >60-90 >90-120 >120	39 35 28 17 7
Frequenza cardiaca (b/min) ≤70 71-80 81-90 91-100 101-110 111-120 ≥121	0 1 3 6 8 10 11
Sesso Maschile Femminile	0
Segni di SCC alla presentazione No Sì	0 7
Pregressa vasculopatia <sup>b</sup> No Sì	0 6
Diabete mellito No Sì	0 6
Pressione arteriosa sistolica (mmHg) ≤90 91-100 101-120 121-180 181-200 ≥201	10 8 5 1 3 5

SCC, scompenso cardiaco congestizio.

<sup>a</sup>calcolata mediante la formula di Cockroft-Gault.

<sup>b</sup>definita come storia di arteriopatia periferica o pregresso ictus.

Riprodotta con permesso da Circulation 2009.



**Figura 2.** Rischio di emorragie maggiori in base allo *score* di rischio emorragico CRUSADE (www.crusadebleedingscore.org).

RIZONS (Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction)<sup>84</sup>, per un numero complessivo di 17 421 pazienti con SCA, ed è costituito da 6 fattori predittivi indipendenti rilevati in condizioni basali (sesso femminile, età avanzata, elevati livelli di creatinina sierica, conta leucocitaria, anemia, NSTEMI o STEMI) e da una variabile legata al trattamento [uso di eparina in associazione ad un inibitore della glicoproteina (GP) Ilb/Illa invece della sola bivalirudina]. Questo score di rischio consentiva di identificare i pazienti ad aumentato rischio di sanguinamenti non correlati all'intervento di CABG con relativa mortalità ad 1 anno, tuttavia non è stato validato in una popolazione indipendente.

Entrambi questi score di rischio sono stati costruiti su popolazioni nelle quali era stato utilizzato prevalentemente, se non esclusivamente, l'approccio femorale, per cui il loro valore predittivo potrebbe rivelarsi inferiore qualora venisse impiegato l'accesso radiale. Nessuno score può comunque sostituire il giudizio clinico, anche se possono rappresentare uno strumento obiettivo per valutare il rischio emorragico nel singolo paziente o in una determinata popolazione.

## 4.5 Rischio a lungo termine

Oltre ai fattori di rischio precoci, esistono una serie di altri fattori associati al rischio a lungo termine nel corso di diversi anni di follow-up, che si rivelano importanti ai fini di una migliore stratificazione del rischio precoce in aggiunta agli score di rischio riconosciuti, portando in alcuni casi anche ad intensificare l'iniziale strategia terapeutica o interventistica. Tali fattori comprendono un decorso clinico complicato, la funzione sistolica VS, il grado di severità della CAD, lo stato di rivascolarizzazione e il riscontro di ischemia residua ai test non invasivi.

## 5. TRATTAMENTO

## 5.1 Farmaci antischemici

Questi farmaci determinano sia una diminuzione del consumo miocardico di ossigeno (mediante una riduzione di frequenza cardiaca, pressione arteriosa, precarico e contrattilità miocardica) sia un aumento dell'apporto miocardico di ossigeno (mediante vasodilatazione coronarica).

## Raccomandazioni per la diagnosi e la stratificazione del rischio

Raccomandazioni	Classea	<b>Livello</b> b	Ref.c
Nei pazienti con sospetta SCA-NSTE, la diagnosi e la stratificazione del rischio ischemico/emorragico a breve termine deve comprendere l'anamesi clinica, l'analisi della sintomatologia, l'esame obiettivo, l'ECG (ripetuto o con monitoraggio continuo del tratto ST) e la misurazione dei marcatori biochimici.	I	А	16,18,27, 30,56-58
I pazienti con SCA devono essere ricoverati preferibilmente in chest pain unit o unità di terapia intensiva dedicate.	I	C	47
Si raccomanda di utilizzare gli score di rischio e prognostici validati (es. GRACE, CRUSADE).	I	В	50,83
Un ECG a 12 derivazioni deve essere eseguito entro 10 min dal primo contatto medico e deve essere immediatamente interpretato da un medico esperto. L'ECG deve essere ripetuto in caso di sintomatologia recidivante, nonché dopo 6-9h e 24h e prima della dimissione.	I	В	17,18
Qualora le derivazioni di uso routinario si rivelino non dirimenti, si raccomanda la registrazione di derivazioni aggiuntive ( $V_3R$ , $V_4R$ , $V_7$ - $V_9$ ).	I	С	18
Occorre effettuare precocemente un prelievo ematico per la misurazione delle troponine cardiache T e I. I risultati devono essere disponibili entro 60 min. Qualora il primo test sia negativo, deve essere ripetuto dopo 6-9h. In presenza di un quadro clinico suggestivo di SCA, è consigliabile ripetere il test dopo 12-24h.	I	А	27,30
Qualora sia disponibile un test per la troponina ad alta sensibilità, si raccomanda di applicare un protocollo di esclusione rapido (vedi Figura 5).	I	В	20,21,23
Si raccomanda di eseguire un ecocardiogramma in tutti i pazienti per valutare la funzione VS regionale e globale e per accertare od escludere diagnosi differenziali.	I	С	_
L'angiografia coronarica è indicata qualora sia necessario definire l'estensione della CAD ed identificare la lesione responsabile (vedi paragrafo 5.4).	I	С	_
L'angio-tomografia coronarica deve essere presa in considerazione in alternativa all'angiografia invasiva per escludere una SCA in presenza di una probabilità di CAD bassa-intermedia o quando i reperti elettrocardiografici e il test per la troponina non siano dirimenti.	lla	В	37-41
Nei pazienti senza dolore toracico ricorrente, con ECG normale, test negativo per la troponina e uno score di rischio basso, si raccomanda l'esecuzione di un test da sforzo non invasivo per il rilevamento di ischemia inducibile prima di optare per una strategia invasiva.	I	А	35,54,55

CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; VS, ventricolare sinistra.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

### Betabloccanti

I betabloccanti inibiscono in maniera competitiva l'azione delle catecolamine circolanti e diminuiscono il consumo miocardico di ossigeno mediante una riduzione della freguenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità. Le evidenze relative agli effetti benefici di questi farmaci sono estrapolate dai primi studi condotti in pazienti con STEMI e angina stabile<sup>85,86</sup>. Due trial randomizzati in doppio cieco hanno confrontato i betabloccanti vs placebo nell'angina instabile87,88. Una metanalisi ha suggerito che il trattamento con betabloccanti è associato ad una riduzione relativa del 13% del rischio di progressione a STEMI<sup>89</sup>. Anche se questi studi di dimensioni relativamente piccole non hanno dimostrato effetti significativi sulla mortalità nelle SCA-NSTE, i risultati possono essere desunti dai trial randomizzati di dimensioni maggiori che hanno impiegato i betabloccanti in pazienti consecutivi con IM90. Nel registro CRU-SADE, che ha effettuato il monitoraggio del trattamento nei pazienti con NSTEMI/angina instabile ricoverati presso 509 ospedali statunitensi dal 2001 al 2004, i pazienti randomizzati a terapia betabloccante hanno mostrato una riduzione della mortalità intraospedaliera del 34% dopo aggiustamento del rischio (3.9 vs 6.9%; p<0.001)<sup>91</sup>.

Una rassegna sistematica non è riuscita a dimostrare un beneficio incisivo sulla mortalità intraospedaliera della terapia betabloccante instaurata precocemente durante la fase acuta del-I'IM o in caso di sospetto IM, giungendo alla conclusione che le attuali evidenze non depongono a favore della somministrazione di questi farmaci nei pazienti con SCA entro le prime 8h dalla presentazione<sup>92</sup>. Tale restrizione all'impiego dei betabloccanti si basa sui dati dello studio COMMIT (Chinese Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial), relativi per la maggior parte a pazienti con STEMI, nel quale è stata osservata una incidenza significativamente più elevata di shock cardiogeno nel gruppo trattato con metoprololo rispetto al gruppo placebo (5.0 vs 3.9%; p<0.0001)<sup>93</sup>. In una analisi di sensibilità, dalla quale erano stati esclusi i dati del COMMIT, la variazione del rischio relativo (RR) raggruppato di mortalità intraospedaliera [RR 0.86; intervallo di confidenza (IC) al 95% 0.77-0.96] ha evidenziato un leggero beneficio dei betabloccanti<sup>92</sup>.

## Nitrati

L'uso dei nitrati nell'angina instabile si basa fondamentalmente su considerazioni fisiopatologiche e sull'esperienza clinica. I vantaggi terapeutici dei nitrati e di analoghe classi di farmaci, quali le sidnonimine, appaiono correlati con i loro effetti sulla circolazione periferica e coronarica. Il maggiore beneficio terapeutico è probabilmente legato agli effetti venodilatatori che portano ad una riduzione del precarico miocardico e del volume telediastolico VS, determinando una riduzione del consumo miocardico di ossigeno. Inoltre, i nitrati inducono una dilatazione delle arterie coronarie sia normali che aterosclerotiche e un aumento del circolo coronarico collaterale.

Gli studi sugli effetti dei nitrati nell'angina instabile sono per lo più di piccole dimensioni e di tipo osservazionale. Non sono disponibili trial randomizzati e controllati vs placebo che abbiano confermato l'efficacia di questa classe di farmaci nel ridurre il rischio di eventi cardiaci avversi maggiori. Se, da un lato, una precedente analisi dello studio TIMI-7 non ha evidenziato alcun effetto protettivo del trattamento cronico con nitrati per via orale nei confronti dell'angina instabile o dell'IM<sup>94</sup>, dall'altro nel registro GRACE il trattamento cronico con nitrati

è risultato associato ad un'evoluzione verso lo sviluppo di SCA-NSTE piuttosto che di STEMI con un ridotto rilascio dei marker di necrosi miocardica<sup>95</sup>.

Nei pazienti con SCA-NSTE che necessitano di ospedalizzazione, la somministrazione di nitrati per via endovenosa (e.v.) è più efficace di quella per via sublinguale nel migliorare la sintomatologia e nel ridurre l'entità del sottoslivellamento del tratto ST<sup>96</sup>. La dose deve essere titolata a concentrazioni crescenti fino ad ottenere la remissione dei sintomi (angina e/o dispnea) o fino alla comparsa di effetti collaterali (in particolare cefalea e ipotensione). Un limite della terapia continuativa con nitrati è rappresentato dal fenomeno della tolleranza, che si associa tanto alla dose somministrata quanto alla durata del trattamento. I nitrati sono controindicati nei pazienti che assumono inibitori della fosfodiesterasi-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) in ragione del rischio di una marcata dilatazione e di un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa.

## Calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono farmaci vasodilatatori e alcuni di essi esercitano anche effetti diretti significativi sulla conduzione atrioventricolare e sulla freguenza cardiaca. Vi sono tre sottoclassi di calcioantagonisti che si differenziano dal punto di vista chimico e per le diverse proprietà farmacologiche: le diidropiridine (come la nifedipina), le benzodiazepine (come il diltiazem) e le fenilalchilamine (come il verapamil). I farmaci appartenenti a ciascuna di queste sottoclassi si contraddistinguono per il diverso grado con cui inducono la vasodilatazione, riducono la contrattilità miocardica e ritardano la conduzione atrioventricolare. I farmaci non diidropiridinici possono indurre un blocco atrioventricolare. La nifedipina e l'amlodipina sono associate ad una più marcata vasodilatazione delle arterie periferiche, mentre il diltiazem è dotato di minor effetto vasodilatatorio. Tutte le sottoclassi determinano un'analoga vasodilatazione coronarica. Pertanto, i calcioantagonisti sono i farmaci di scelta per il trattamento dell'angina vasospastica. Il ditiazem e il verapamil hanno analoga efficacia nell'alleviare la sintomatologia e sembrano essere equivalenti ai betabloccanti<sup>97,98</sup>

Esistono solo piccoli trial randomizzati che hanno valutato gli effetti dei calcioantagonisti nelle SCA-NSTE. La maggior parte dei dati relativi alle diidropiridine derivano da studi condotti con nifedipina, in nessuno dei quali è stato documentato un beneficio significativo sull'incidenza di IM o nella prevenzione secondaria dopo IM, se non addirittura un trend verso un effetto negativo nello studio HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial), interrotto prematuramente a causa di un eccesso di reinfarti nel gruppo trattato con nifedipina rispetto al gruppo randomizzato a metoprololo<sup>88</sup>. Viceversa, negli studi DAVIT-I e II (Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction Trial), il trattamento con verapamil è risultato associato ad una significativa riduzione dell'incidenza di morte improvvisa e reinfarto e della mortalità, maggiormente evidente nel gruppo di pazienti con funzione VS preservata<sup>99</sup>. Trend analoghi sono stati riportati negli studi condotti con diltiazem<sup>100</sup>. Al contrario dei betabloccanti, i calcioantagonisti non sembrano avere un effetto di classe.

## Altri farmaci antianginosi

Il nicorandil, un attivatore dei canali del potassio, è risultato efficace nel ridurre l'incidenza dell'endpoint composito primario nei pazienti con angina stabile, ma non è mai stato testato in pazienti

## Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci antischemici

Raccomandazioni	Classea	Livellob	Ref.c
I nitrati per via orale o endovenosa sono indicati per alleviare la sintomatologia anginosa; i nitrati per via endovenosa sono raccomandati nei pazienti con angina ricorrente e/o segni di scompenso cardiaco.	I	С	-
I pazienti già in trattamento cronico con betabloccanti al momento del ricovero per SCA devono proseguire tale terapia a meno che non si trovino in classe Killip ≥III.	I	В	91
Il trattamento orale con betabloccanti è indicato in tutti i pazienti con disfunzione VS (vedi paragrafo 5.5.5), in assenza di controindicazioni.	I	В	86,90,91
I calcioantagonisti sono raccomandati per alleviare la sintomatologia nei pazienti che già assumono nitrati o betabloccanti (diidropiridinici) e nei pazienti con controindicazioni ai betabloccanti (benzodiazepine e fenilalchilamine).	I	В	88
l calcioantagonisti sono raccomandati nei pazienti con angina vasospastica.	I	С	-
Il trattamento con betabloccanti per via endovenosa deve essere preso in considerazione al momento del ricovero nei pazienti in condizioni emodinamiche stabili (classe Killip <iii) che presentano ipertensione e/o tachicardia.</iii) 	lla	С	93
La nifedipina o altri farmaci diidropiridinici possono essere somministrati unicamente in associazion ai betabloccanti.	III e	В	88

SCA, sindrome coronarica acuta; VS, ventricolare sinistra.

con SCA<sup>101</sup>. L'ivabradina inibisce in maniera selettiva la corrente pacemaker l<sub>f</sub> nel nodo del seno e può essere somministrata in pazienti selezionati con controindicazioni ai betabloccanti<sup>102</sup>.

La ranolazina esercita effetti antianginosi mediante l'inibizione della corrente tardiva del sodio; nello studio MERLIN (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes)-TIMI 36 non si è dimostrata efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori ma ha determinato una riduzione dell'incidenza di recidive ischemiche<sup>103</sup>.

## 5.2 Farmaci antipiastrinici

L'attivazione piastrinica e l'aggregazione che ne consegue rivestono un ruolo determinante nello sviluppo degli episodi aterotrombotici e rappresentano, quindi, i target terapeutici primari nella gestione dei pazienti con SCA. Una volta posta diagnosi di SCA-NSTE, la terapia antipiastrinica deve essere instaurata quanto prima possibile al fine di ridurre il rischio sia di complicanze ischemiche acute sia di eventi aterotrombotici recidivanti. L'inibizione piastrinica può essere ottenuta mediante tre classi di farmaci, ciascuna dotata di un suo specifico meccanismo d'azione.

L'aspirina (acido acetilsalicilico) inibisce la ciclossigenasi (COX-1), responsabile della formazione di trombossano A<sub>2</sub>, bloccando così in maniera permanente la funzione piastrinica.

Ciononostante, per garantire un'efficace azione terapeutica e preventiva della trombosi coronarica, devono necessariamente essere inibiti anche altri meccanismi complementari di aggregazione piastrinica. Il recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dell'ADP svolge un ruolo cruciale nell'attivazione ed aggregazione piastrinica, amplificando la risposta piastrinica al danno vascolare. Gli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> rappresentano i principali strumenti terapeutici nelle SCA. I profarmaci appartenenti alla classe delle tienopiridine, come il clopidogrel e il prasugrel, vengono trasformati in metaboliti attivi che legano in maniera irreversibile il recettore P2Y<sub>12</sub>. Il ticagrelor, un nuovo farmaco della classe delle pirimidine, non necessita di conversione in metabolita attivo e, legandosi in maniera reversibile al recettore P2Y<sub>12</sub>, inibisce l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP. Gli antagonisti della GPIIb/IIIa (abciximab, eptifibatide e tirofiban) inibiscono la via finale comune dell'aggregazione piastrinica.

## 5.2.1 Aspirina

Studi condotti ormai 30 anni fa hanno documentato l'efficacia dell'aspirina nel ridurre l'incidenza di reinfarto o la mortalità nei pazienti affetti da quella che è stata poi definita angina instabile [odds ratio (OR) 0.47; IC 0.37-0.61; p<0.001]<sup>104-106</sup>. È raccomandata una dose di carico compresa tra 150 e 300 mg in compresse masticabili<sup>107</sup>. L'aspirina per via endovenosa rappresenta una modalità di somministrazione alternativa, ma non è stata mai validata in nessun trial, né è attualmente disponibile. Dosi di mantenimento di 75-100 mg/die risultano altrettanto efficaci rispetto a dosi più elevate, con un rischio inferiore di intolleranza gastrointestinale<sup>108</sup> che può portare all'interruzione del trattamento fin nell'1% dei casi. Le reazioni allergiche all'aspirina (shock anafilattico, eruzioni cutanee o attacchi d'asma) sono rare (<0.5%), ma in alcuni casi può essere opportuna una terapia desensibilizzante.

Dato che l'aspirina inibisce in maniera del tutto affidabile la COX-1, non occorre procedere a monitoraggio del trattamento, a meno che questo non risulti utile in caso di *non-compliance*. I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) come l'ibuprofen determinano una inibizione reversibile della COX-1 e possono quindi interferire con la capacità di inibizione irreversibile dell'aspirina, nonché favorire la comparsa di eventi protrombotici mediante l'inibizione della COX-2. Di conseguenza, la somministrazione di FANS, potendo associarsi ad un aumento del rischio di eventi ischemici, deve essere evitata<sup>109</sup>.

## 5.2.2 Inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>

## 5.2.2.1 Clopidogrel

Un quadro generale degli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> è riportato nella Tabella 7. La ticlopidina è stata la prima tienopiridina valutata nel contesto delle SCA, ma a causa dei suoi effetti collaterali è stata sopravanzata dal clopidogrel, ed il suo impiego è oggi limitato ai pazienti con ipersensibilità al clopidogrel, potendosi tuttavia verificare fenomeni di reattività crociata. Nello studio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), il trattamento con clopidogrel idrogeno solfato, alla dose di carico di 300 mg seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die per 9-12 mesi, in associazione ad aspirina ha determinato una riduzione dell'incidenza di morte cardiovascolare, IM non fatale e ictus rispetto al trattamento con sola aspirina (9.3 vs 11.4%; RR 0.80; IC 95% 0.72-0.90; p<0.001) nei pazienti con SCA-NSTE associata ad elevati livelli dei marker cardiaci o riscontro all'ECG di sottoslivellamento del tratto ST o età >60 anni con storia pregressa di CAD<sup>110</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>livello di evidenza.

creferenza bibliografica.

Studio	Popolazione	Confronto	Endpoint primario	Mortalità	M	ACV	Trombosi di stent <sup>a</sup>	Emorragia
CURE <sup>110</sup> (2001)	12 562 SCA-NSTE	Clopidogrel 75 mg (dose di carico 300 mg) vs placebo	Morte CV, IM, ACV Clopidogrel 9.3% Placebo 11.4% (p<0.001) RRA 2.1% RRR 20% NNT 48	Per cause CV Clopidogrel 5.1% Placebo 5.5% (p=NS)	Clopidogrel 5.2% Placebo 6.7% (p: NR)	Clopidogrel 1.2% Placebo 1.4% (p: NR)	R	Emorragia maggiore <sup>b</sup> Clopidogrel 3.7% Placebo 2.7% (p=0.001) NNH 100
PCI CURE <sup>146</sup> (2001)	2658 SCA-NSTE sottoposti a PCI	Come nel CURE (clopidogrel per 1 mese post-PCI in entrambi i gruppi)	Morte CV, IM o TVR urgente a 30 giorni Clopidogrel 4.5% Placebo 6.4% RRA 1.9% RRR 30% NNT 53	Clopidogral <sup>c</sup> 2.4% Placebo 2.3% (p=NS)	Clopidogrel <sup>c</sup> 4.5% Placebo 6.4% (p: NR)	N N	R R	Emorragia maggiore <sup>b</sup> Clopidogrel 2.7% Placebo 2.5% (p=0.69)
TRITON <sup>130</sup> (2007)	13 608 sottoposti a PCI SCA-NSTE 74% STEMI 26%	Prasugrel 10 mg (dose di carico 60 mg) vs clopidogrel 75 mg (dose di carico 300 mg)	Morte CV, IM, ACV Prasugrel 9.9% Clopidogrel 12.1% (p<0.001) RRA 2.2% RRR 27% NNT 45	Per cause CV Prasugral 2.1% Clopidogral 2.4% (p=0.31) Per tutte le cause Prasugral 3.0% Clopidogral 3.2% (p=0.64)	Prasugrel 7.3% Clopidogrel 9.5% (p<0.001)	Prasugrel 1.0% Clopidogrel 1.0% (p=0.93)	Prasugrel 1.1% Clopidogrel 2.4% (p<0.001)	Emorragia maggiore non correlata a CABG <sup>d</sup> Prasugrel 2.4% (De0.03) NNH 167 Emorragia maggiore correlata a CABG Prasugrel 13.4% (De0.001) NNH 10 (CABG)
PLATO <sup>132</sup> (2009)	18 624 SCA-NSTE 59% STEMI 38% (strategia invasiva e non invasiva)	Ticagrelor 90 mg bid (dose di carico 180 mg) vs clopidogrel 75 mg (dose di carico 300-600 mg)	Morte per cause vascolari, IM, ACV Ticagrelor 9.8% Clopidogrel 11.7% (p<0.001) RRA 1.9% RRR 16% NNT 53	Per cause vascolari Ticagrelor 4.0% Clopidogrel 5.1% (p=0.001) Per tutte le cause Ticagrelor 4.5% Clopidogrel 5.9% (p<0.001)	Ticagrelor 5.8% Clopidogrel 6.9% (p=0.005)	Ticagrelor 1.5% Clopidogrel 1.3% (p=0.22)	Vedi sotto	Emorragia maggiore* Ticagrelor 11.6% Clopidogrel 11.2% (p=0.43) NNH: NA Emorragia non correlata a CABG Ticagrelor 4.5% Clopidogrel 3.8% (p=0.03) NNH 143 (nei pazienti non sottoposti a CABG)

 $\textbf{Tabella 7.} \ \text{Quadro generale degli studi condotti con inibitori del recettore P2Y}_{12}.$ 

continua)

(segue) Tabella 7.								
Studio	Popolazione	Confronto	Endpoint primario	Mortalità	M	ACV	Trombosi di stent <sup>a</sup>	Emorragia
PLATO strategia invasiva pianificata <sup>133</sup> (2010)	13 408 (strategia invasiva) SCA-NSTE 50.9% STEMI 49.1%	Come nel PLATO	Morte per cause vascolari, IM, ACV Ticagrelor 9.0% Clopidogrel 10.7%	Per cause CV Ticagrelor 3.4% Clopidogrel 4.3% (p=0.025)	Ticagrelor 5.3% Clopidogrel 6.6% (p=0.0023)	Ticagrelor 1.2% Clopidogrel 1.1% (p=0.65)	Ticagrelor 2.2% Clopidogrel 3.0% (p=0.014)	Emorragia maggiore <sup>e</sup> Ticagrelor 11.6% Clopidogrel 11.5% NNH: NA
			NNT 59	Per tutte le cause Ticaprelor 3.9% Clopidogrel 5.0% (p=0.010)				
CURRENT-OASIS 7 <sup>11</sup> (2010)	CURRENT-OASIS 7 <sup>117</sup> 25 086 (strategia invasiva) SCA-NSTE 63% CTEAN 2704	Doppia dose di clopidogrel (dose di carico 600 mg,	Morte CV, IM, ACV a 30 giorni Doppia dose 4.2%	Per cause CV Doppia dose 2.1% Dose standard 2.2%	Doppia dose 1.9% Dose standard 2.2% (p=0.09)	Doppia dose 0.5% Dose standard 0.5% (p=0.95)	NR	Emorragia maggiore <sup>f</sup> Doppia dose 2.5% Dose standard 2.0%
	2/10	mydie per 2-7 giorni e 75 mg successivamente) vs dose standard (dose di carico 150 mg)	(p=0.30)	Per tutte le cause Doppia dose 2.3% Dose standard 2.4%				NNH 200
CURRENT PCI <sup>108</sup> (2010)	17 263 sottoposti a PCI, il 95% con impianto di stent	Come nel CURRENT	Morte CV, IM, ACV a 30 giorni Doppia dose 3.9%	Per cause CV Doppia dose 1.9% Dose standard 1.9%	Doppia dose 2.0% Dose standard 2.6% (p=0.018)	Doppia dose 0.4% Dose standard 0.4% (p=0.56)	Dati assoluti NR (RRR 31% nel gruppo doppia dose vs dose	Emorragia maggiore <sup>9</sup> Doppia dose 1.6% Dose standard 1.1%
	STEMI 37%		Cose Statingto 4.3 % (p=0.039) RRA 0.6% RRR 14% NNT 167	Per tutte le cause Doppia dose 1.9% Dose standard 2.1%			Staffual U)	(p=0.009)

ACV, accidenti cerebrovascolari; CABG, bypass aortocoronarico; CV, cardiovascolare; IM, infarto miocardico; NA, non applicabile; NNH, numero di pazienti necessario perché si verifichi un evento avverso; NNT, numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento; NR, non riportato; PCI, procedura coronarica percutanea; RRA, riduzione del rischio assoluto; RRR, riduzione del rischio relativo; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TVR, rivascolarizzazione del vaso target.

\*\*Probabile o certa secondo la definizione ARC.

<sup>&</sup>lt;sup>b</sup>secondo la definizione CURE. <sup>c</sup>dati di fine follow-up (non solamente relativi all'endpoint primario a 30 giorni). <sup>d</sup>secondo i criteri TIMI.

esecondo i criteri PLATO.

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> stata inclusa solo la componente in doppio cieco dello studio (clopidogrel ad alte vs basse dosi).
<sup>9</sup>Secondo i criteri CURRENT.

La riduzione del rischio era significativa per IM, con tendenza verso una riduzione della mortalità cardiovascolare e degli episodi di ictus, ed era uniforme nei pazienti dei diversi gruppi di rischio e dei differenti sottogruppi (anziani, con alterazioni del tratto ST, con o senza elevati livelli dei marker biochimici, sottoposti o meno a PCI, diabetici). Gli effetti favorevoli si sono mantenuti durante i primi 30 giorni così come nei successivi 11 mesi<sup>111</sup>. In seguito alla sospensione della terapia con clopidogrel, si può assistere ad un effetto *rebound* con aumento degli eventi avversi, in particolar modo nei pazienti trattati con approccio conservativo<sup>112</sup>, ma non esistono comunque solide evidenze che qiustifichino il prolungamento della terapia oltre i 12 mesi.

Nei pazienti trattati con clopidogrel è stata riportata una incidenza più elevata di eventi emorragici maggiori (3.7 vs 2.7%; RR 1.38; IC 95% 1.13-1.67; p=0.001), a cui corrispondeva però un aumento non significativo di sanguinamenti fatali o potenzialmente fatali<sup>110</sup>. Tuttavia, nell'intera coorte di studio, compresi i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione mediante PCI o CABG, i benefici derivanti dalla terapia con clopidogrel sono risultati superiori in rapporto al rischio emorragico, in quanto il trattamento di 1000 pazienti si è tradotto in 21 episodi in meno di morte per cause cardiovascolari, IM e ictus a fronte di un eccesso di 7 pazienti con necessità di trasfusione ed una tendenza per 4 pazienti di sviluppare emorragie potenzialmente fatali<sup>113</sup>.

La dose di carico di clopidogrel di 600 mg possiede una più rapida insorgenza d'azione ed una maggiore velocità di inibizione piastrinica rispetto a quella ottenibile alla dose di 300 mg<sup>114,115</sup>, così come una dose di mantenimento di 150 mg/die determina una inibizione dell'aggregazione piastrinica leggermente superiore e più stabile rispetto alla dose di 75 mg<sup>116</sup>. Lo studio CURRENT-OASIS (Clopidogrel Optimal Loading Dose Usage to Reduce Recurrent Events/Optimal Antiplatelet Strategy for Interventions)<sup>117</sup>, condotto in pazienti con STEMI o SCA-NSTE, ha confrontato un regime di clopidogrel ad alto dosaggio (dose di carico 600 mg, seguita da 150 mg/die per 7 giorni e 75 mg/die successivamente) rispetto al dosaggio standard. I criteri di inclusione prevedevano il riscontro di alterazioni elettrocardiografiche suggestive di ischemia ed elevati livelli dei marker cardiaci. Nei pazienti candidati a PCI, l'angiografia coronarica doveva essere eseguita il prima possibile e comunque entro le 72h dalla randomizzazione. Nel complesso, il regime ad alto dosaggio non si è dimostrato più efficace del dosaggio standard, con un'analoga incidenza a 30 giorni dell'endpoint composito di mortalità cardiovascolare, IM e ictus [4.2 vs 4.4%; hazard ratio (HR) 0.94; 0.83-1.06; p=0.30], ma è risultato associato ad un aumento dell'incidenza a 30 giorni dei sanguinamenti maggiori, valutati in base ai criteri sia CURRENT (2.5 vs 2.0%; HR 1.24; 1.05-1.46; p=0.01) sia TIMI (1.7 vs 1.3%; HR 1.26; 1.03-1.54; p=0.03), e ad una maggiore necessità di emotrasfusioni (2.2 vs 1.7%; HR 1.28; 1.07-1.54; p=0.01). In una analisi prespecificata per sottogruppi, relativa a 17 263 pazienti sottoposti a PCI (di cui il 63.1% con SCA-NSTE), è stata osservata una riduzione dell'endpoint combinato primario di mortalità cardiovascolare/IM/ictus pari al 3.9 vs 4.5% (HR 0.86; IC 95% 0.74-0.99; p=0.039), sostanzialmente ascrivibile ad una riduzione del tasso di IM con l'impiego del regime ad alto dosaggio di clopidogrel (2.0 vs 2.6%; HR 0.69; IC 95% 0.56-0.87; p=0.001).

L'incidenza di trombosi di stent [secondo la definizione ARC (Academic Research Consortium)] ha mostrato una riduzione significativa, a prescindere dal tipo di stent utilizzato, in termini sia di trombosi di stent certa o probabile (HR 0.69; IC 95% 0.56-0.87; p=0.001) che di trombosi di stent certa (HR 0.54; IC 95%

0.39-0.74; p=0.0001). Le emorragie maggiori in base ai criteri CURRENT sono state più frequenti nel gruppo randomizzato alla doppia dose di clopidogrel rispetto al gruppo che riceveva il dosaggio standard (1.6 vs 1.1%; HR 1.41; IC 95% 1.09-1.83; p=0.009), mentre la corrispondente incidenza valutata in base ai criteri TIMI non ha mostrato differenze significative tra i due gruppi (1.0 vs 0.7%; HR 1.36; IC 95% 0.97-1.90; p=0.074). La somministrazione di clopidogrel ad alte dosi non è risultata associata ad un eccesso significativo delle emorragie fatali o intracraniche, né di sanguinamento correlato all'intervento di CABG. Non sono state rilevate disparità nei risultati tra i pazienti con STEMI o SCA-NSTE, nei quali è stata osservata una riduzione sovrapponibile dell'endpoint primario composito (STEMI, 4.2 vs 5.0%; HR 0.83; IC 95% 0.66-1.05; p=0.117; SCA-NSTE, 3.6 vs 4.2%; HR 0.87; IC 95% 0.72-1.06; p=0.167)<sup>108</sup>.

È stata documentata una marcata variabilità nella risposta farmacodinamica al clopidogrel, alla base della quale vi sono diversi fattori, compresi i polimorfismi genetici. Il clopidogrel viene convertito in metabolita attivo, attraverso due fasi successive, ad opera degli isoenzimi epatici CYP3A4 e CYP2C19 del citocromo P450 (CYP). Inoltre, l'assorbimento intestinale del clopidogrel (e del prasugrel) è regolato dalla glicoproteina P (codificata dal gene ABCB1), una pompa di efflusso ATP-dipendente capace di trasportare una serie di molecole attraverso le membrane intra- ed extracellulari. Questo trasportatore viene espresso anche a livello delle cellule epiteliali dell'intestino, dove un'aumentata espressione o funzione può ripercuotersi sulla biodisponibilità dei farmaci che agiscono da substrato. Di conseguenza, esiste una marcata variabilità interindividuale nell'efficienza di generazione del metabolita attivo, condizionata (oltre che da fattori quali l'età, la presenza di diabete e la funzione renale) da alterazioni genetiche in grado di interferire con la funzionalità della glicoproteina P e del CYP2C19<sup>118</sup>. I polimorfismi a singolo nucleotide di ABCB1 e CYP2C19 con perdita di funzione parziale o totale sono risultati associati ad una ridotta inibizione dell'aggregazione piastrinica e ad un aumentato rischio di eventi cardiovascolari, anche se esistono dati contraddittori a riguardo<sup>119,120</sup>. Sebbene l'esecuzione routinaria dei test genetici non sia indicata nella pratica clinica, sono state condotte valutazioni della funzione piastrinica con metodiche ex vivo nel tentativo di identificare i pazienti che presentano una ridotta responsività al trattamento con clopidogrel<sup>121</sup>. Il riscontro di un'elevata reattività piastrinica dopo somministrazione di clopidogrel è stato dimostrato essere associato ad un aumentato rischio di trombosi di stent e di altri eventi ischemici<sup>122,123</sup>, ma è tuttora poco chiaro quale sia il ruolo clinico dei test di funzionalità piastrinica. Nell'unico studio randomizzato che ha valutato gli effetti dell'aggiustamento posologico del clopidogrel in base alla reattività piastrinica residua, non è stato osservato un beneficio clinico con l'aumento del dosaggio nei pazienti che mostravano una ridotta responsività al trattamento, pur in presenza di un moderato incremento dell'inibizione piastrinica<sup>124</sup>. Gli studi attualmente in corso potranno forse definire meglio l'impatto della terapia aggiustata in funzione dei risultati ai test di reattività piastrinica, ma per il momento non può essere raccomandato l'impiego routinario di tali test nei pazienti con SCA trattati con clopidogrel.

Gli inibitori della pompa protonica che inibiscono il CYP2C19, in particolar modo l'omeprazolo, riducono gli effetti antiaggreganti piastrinici del clopidogrel osservati ex vivo; tuttavia, non vi sono evidenze cliniche definitive che dimostrino che la somministrazione combinata di clopidogrel ed inibitori

della pompa protonica determini un aumento del rischio di eventi ischemici<sup>125,126</sup>. Uno studio randomizzato (interrotto prematuramente per mancanza di finanziamenti) ha confrontato gli effetti della terapia con omeprazolo in associazione a clopidogrel vs clopidogrel da solo in pazienti con indicazione alla duplice terapia antipiastrinica (DAPT) per 12 mesi, fra cui pazienti sottoposti a PCI o con SCA o altra indicazione. Nel gruppo trattato con omeprazolo non è stato riportato un aumento dell'incidenza di eventi ischemici, ma è stata evidenziata una ridotta incidenza di sanguinamenti del tratto gastrointestinale superiore<sup>127</sup>. Ciononostante, essendo il tasso di eventi ischemici basso, non vi è certezza che il trattamento con omeprazolo non possa tradursi in una minore efficacia del clopidogrel nel contesto di pazienti a più alto rischio. Anche se raramente impiegati nei pazienti con SCA-NSTE, alcuni potenti inibitori (come il ketoconazolo) o induttori (come la rifampicina) del CYP3A4 possono determinare, rispettivamente, una riduzione o un aumento significativi degli effetti antiaggreganti piastrinici del clopidogrel.

Effetti avversi del clopidogrel. Oltre ai sanguinamenti, il clopidogrel può provocare occasionalmente anche altri effetti avversi come disturbi gastrointestinali (diarrea, dolore addominale) e rash cutaneo. In rari casi è stata riportata la comparsa di porpora trombotica trombocitopenica e di discrasia ematica. Nei pazienti con ipersensibilità al clopidogrel si può prevedere una terapia di desensibilizzazione.

## 5.2.2.2 Prasugrel

La conversione del prasugrel al suo metabolita attivo, con struttura chimica analoga a quella del clopidogrel, richiede due tappe metaboliche<sup>119</sup>, in cui viene inizialmente idrolizzato dalle esterasi plasmatiche e successivamente sintetizzato a livello epatico dal CYP, consentendo così di ottenere una inibizione piastrinica più rapida e stabile rispetto al clopidogrel<sup>128</sup>. Gli inibitori del CYP, compresi gli inibitori della pompa protonica, o le varianti del gene CYP2C19 che portano ad una perdita di funzione non sembrano condizionare in maniera significativa la risposta al prasugrel, né questa risulta influenzata da una ridotta espressione del gene ABCB1<sup>129</sup>.

Lo studio TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) ha confrontato il prasugrel (dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) con il clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die) in pazienti che assumevano clopidogrel per la prima volta candidati a PCI, sia PCI primaria per STEMI in atto o recente che per SCA-NSTE a medio-alto rischio dopo valutazione mediante angiografia coronarica<sup>130</sup>. I pazienti con SCA-NSTE trattati con strategia conservativa sono stati esclusi dallo studio, mentre sono stati inclusi i pazienti con SCA-NSTE che presentavano sintomi ischemici insorti entro 72h dalla randomizzazione, un TIMI risk score ≥3 e una deviazione del tratto ST ≥1 mm associata ad elevati livelli dei marker cardiaci. Nella coorte di pazienti con SCA-NSTE (n = 10 074), il farmaco in studio poteva essere somministrato in sala di emodinamica dopo aver preso la decisione di eseguire la PCI fino a 1h dopo aver lasciato il laboratorio interventistico. L'endpoint primario composito (morte cardiovascolare, IM non fatale o ictus) si è verificato nell'11.2% dei pazienti trattati con clopidogrel contro il 9.3% dei pazienti trattati con prasugrel (HR 0.82; IC 95% 0.73-0.93; p=0.002), tassi in gran parte imputabili ad una significativa riduzione del rischio di IM [da 9.2% a 7.1%; riduzione del rischio relativo 23.9%; IC 95% 12.7-33.7; p<0.001]<sup>130</sup>. Non sono state osservate differenze per quanto riguarda l'incidenza di ictus non fatale e la mortalità cardiovascolare, mentre nell'intera popolazione in studio l'incidenza di trombosi di stent certa o probabile (secondo la definizione ARC) è risultata significativamente inferiore nel gruppo randomizzato a prasugrel rispetto al gruppo trattato con clopidogrel (1.1 vs 2.4%; HR 0.48; IC 95% 0.36-0.64; p<0.001). I dati corrispondenti per i pazienti con SCA-NSTE non sono disponibili.

Nella popolazione complessiva è stato osservato un significativo aumento del tasso di sanguinamenti non correlati a CABG, definiti secondo i criteri TIMI (2.4 vs 1.8%; HR 1.32; IC 95% 1.03-1.68; p=0.03), sostanzialmente riconducibile ad un significativo incremento delle emorragie spontanee (1.6 vs 1.1%; HR 1.51; IC 95% 1.09-2.08; p=0.01) e non ai sanguinamenti correlati all'accesso arterioso (0.7 vs 0.6%; HR 1.18; IC 95% 0.77-1.82; p=0.45), il che sta ad indicare che il fattore determinante gli eventi emorragici è dato dall'esposizione a lungo termine alla potente azione del farmaco antipiastrinico. Nel gruppo che riceveva il prasugrel, rispetto a quello trattato con clopidogrel, è stato riportato un significativo aumento tanto delle emorragie potenzialmente fatali (1.4 vs 0.9%; HR 1.52; IC 95% 1.08-2.13; p=0.01) quanto di quelle fatali (0.4 vs 0.1%; HR 4.19; IC 95% 1.58-11.11; p=0.002). Nei pazienti con pregressi accidenti cerebrovascolari, all'analisi del beneficio clinico netto, il prasugrel è risultato potenzialmente dannoso. Inoltre, anche nei pazienti di età >75 anni e in quelli magri (<60 kg) non è stato evidenziato un reale beneficio clinico netto; viceversa, un maggior beneficio non associato ad un aumento del rischio emorragico è stato osservato nei pazienti diabetici. Nessuna differenza in termini di efficacia è stata rilevata nei pazienti con (CrCl <60 ml/min) o senza (CrCl >60 ml/min) danno renale.

Effetti avversi del prasugrel. Nello studio TRITON l'incidenza degli altri effetti avversi è risultata sovrapponibile nei due gruppi di trattamento. La trombocitopenia si è verificata nello 0.3% dei casi in entrambi i gruppi, mentre la neutropenia è stata meno frequente nel gruppo randomizzato a prasugrel (<0.1 vs 0.2%; p=0.02).

## 5.2.2.3 Ticagrelor

Il ticagrelor appartiene a una nuova classe chimica denominata ciclo-pentil-triazolo-pirimidine ed è un inibitore orale reversibile del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> dotato di un'emivita plasmatica di circa 12h. L'entità di inibizione del recettore P2Y<sub>12</sub> è determinata dai livelli plasmatici di ticagrelor e in minor misura dalla sua trasformazione in metabolita attivo. Analogamente al prasugrel, possiede una più rapida e costante insorgenza d'azione rispetto al clopidogrel, ma di contro i suoi effetti sono anche più rapidamente reversibili, da cui ne consegue un recupero più veloce della funzionalità piastrinica (Tabella 8)<sup>131</sup>. Il ticagrelor determina un incremento dei livelli dei farmaci che sono metabolizzati dal CYP3A, come la simvastatina, mentre gli inibitori del CYP3A di media potenza, come il diltiazem, possono aumentare i livelli del ticagrelor e ridurre la velocità di reversibilità dei suoi effetti.

Nello studio PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), i pazienti con SCA-NSTE a rischio medio-alto (candidati a trattamento sia conservativo che invasivo) o con STEMI

Tabella 8. Inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor
Classe	Tienopiridine	Tienopiridine	Triazolo-pirimidine
Reversibilità	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile
Attivazione	Profarmaco, dipendente dalla metabolizzazione	Profarmaco, indipendente dalla metabolizzazione	Farmaco attivo
Insorgenza degli effetti <sup>a</sup>	2-4h	30 min	30 min
Durata degli effetti	3-10 giorni	5-10 giorni	3-4 giorni
Sospensione prima di un intervento di chirurgia maggiore	5 giorni	7 giorni	5 giorni

ainibizione del 50% dell'aggregazione piastrinica.

(candidati a PCI primaria) sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die) o ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg x 2/die)<sup>132</sup>. Ai pazienti sottoposti a PCI è stata somministrata, a discrezione dell'investigatore, una dose supplementare di carico di 300 mg di clopidogrel (dose totale di carico 600 mg) o equivalente di placebo, e ai pazienti sottoposti a PCI oltre le 24h dalla prima dose di carico è stata somministrata una dose supplementare di carico di 90 mg di ticagrelor (o equivalente di placebo). Il trattamento è stato proseguito per 12 mesi, con una durata minima prevista del trattamento di 6 mesi ed una durata mediana dell'esposizione al farmaco in studio di 9 mesi<sup>132</sup>. In totale, 11 067 pazienti hanno avuto una diagnosi finale di NSTEMI o di angina instabile. I pazienti con SCA-NSTE arruolati nello studio dovevano mostrare un esordio dei sintomi nelle 24h precedenti e soddisfare almeno due dei seguenti criteri di inclusione: elevati livelli dei marker di necrosi miocardica; modificazioni del tratto ST suggestive di ischemia; oppure uno dei seguenti fattori di rischio: età ≥60 anni, pregresso IM o CABG, CAD con stenosi ≥50% in almeno due vasi, pregressa malattia cerebrovascolare accertata, diabete mellito, arteriopatia periferica o insufficienza renale cronica. Nell'intera coorte di studio, l'endpoint primario composito di efficacia (morte per cause vascolari, IM o ictus) è risultato ridotto dall'11.7% nel gruppo clopidogrel al 9.8% nel gruppo ticagrelor (HR 0.84; IC 95% 0.77-0.92; p<0.001). In base al piano di analisi statistica predefinito, è stata evidenziata una riduzione significativa dei decessi per cause vascolari dal 5.1% al 4.0% (HR 0.79; IC 95% 0.69-0.91; p=0.001) e dell'incidenza di IM dal 6.9% al 5.8% (HR 0.84; IC 95% 0.75-0.95; p=0.005). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata per quanto riguarda l'incidenza di ictus (1.3 vs 1.5%; p=0.22). Il tasso di trombosi di stent certa ha mostrato una riduzione dall'1.9% all'1.3% (p<0.01) e la mortalità totale si è ridotta dal 5.9% al 4.5% (p<0.001). Complessivamente, non sono state osservate differenze tra i due gruppi nell'incidenza di emorragie maggiori definite secondo i criteri PLATO (11.2 vs 11.6%; p=0.43), mentre è stato evidenziato un aumento del tasso di sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di CABG dal 3.8% nel gruppo clopidogrel al 4.5% nel gruppo ticagrelor (HR 1.19; IC 95% 1.02-1.38; p=0.03). I sanguinamenti maggiori correlati all'intervento di CABG sono stati riscontrati in percentuali analoghe nei due gruppi (7.4 vs 7.9%; p=0.32), mentre l'incidenza di sanguinamenti minori è risultata superiore nel gruppo ticagrelor. L'incidenza complessiva di emorragie fatali è risultata sovrapponibile (0.3% in entrambi i gruppi), malgrado sia stato evidenziato un tasso maggiore di emorragie intracraniche fatali nel gruppo ticagrelor. Nei

pazienti con positività iniziale al test della troponina, la somministrazione di ticagrelor ha determinato una significativa riduzione dell'endpoint primario rispetto al clopidogrel (10.3 vs 12.3%; HR 0.85; IC 0.77-0.94) a differenza dei pazienti con test iniziale negativo (7.0 vs 7.0%); un analogo effetto è stato osservato nei pazienti con una diagnosi finale di NSTEMI (11.4 vs 13.9%; HR 0.83; IC 0.73-0.94) in confronto a quelli con una diagnosi finale di angina instabile (8.6 vs 9.1%; HR 0.96; IC 0.75-1.22). Mentre la riduzione dell'incidenza di trombosi di stent ottenuta con ticagrelor si è verificata precocemente 133, la maggior parte dei benefici in termini di riduzione degli eventi di IM e della mortalità sono stati conseguiti progressivamente nel corso dei 12 mesi di trattamento, con una chiara separazione delle curve degli eventi a 12 mesi 132.

Il ticagrelor è risultato associato ad una riduzione della mortalità precoce e tardiva post-CABG. Nei 1261 pazienti sottoposti a CABG in trattamento con i farmaci in studio fino a <7 giorni prima dell'intervento, l'endpoint composito primario si è verificato nel 10.6% del gruppo ticagrelor contro il 13.1% del gruppo clopidogrel (HR 0.84; IC 95% 0.60-1.16; p=0.29). La terapia con ticagrelor ha comportato una riduzione della mortalità totale dal 9.7% al 4.7% (HR 0.49; IC 0.32-0.77; p<0.01), della mortalità cardiovascolare dal 7.9% al 4.1% (HR 0.52; IC 95% 0.32-0.85; p<0.01) e della mortalità per tutte le cause dal 2.0% allo 0.7% (p=0.07). Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza di sanguinamenti maggiori correlati all'intervento di CABG. In base al protocollo, la somministrazione di ticagrelor deve essere ripresa una volta che sia ritenuta sicura in termini di rischio di sanguinamenti (vedi sotto)134.

Effetti avversi del ticagrelor. Oltre ad un aumento dell'incidenza di sanguinamenti minori e di sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di CABG, la somministrazione di ticagrelor può accompagnarsi ad altri effetti avversi, quali la dispnea, una maggiore frequenza di pause ventricolari e un aumento dei livelli di acido urico in assenza di sintomatologia<sup>132,135,136</sup>. La dispnea indotta dal ticagrelor si verifica più frequentemente (fin nel 15% dei casi) entro la prima settimana di trattamento e può essere transitoria oppure persistere fino alla sospensione del trattamento, ma solo in rari casi la severità è tale da necessitare l'interruzione del trattamento 132,137. La dispnea non sembra essere associata ad un deterioramento della funzionalità cardiaca e polmonare<sup>137</sup>. Le pause ventricolari provocate dal ticagrelor consistono prevalentemente in pause seno-atriali notturne asintomatiche; in questo caso è consigliabile porre attenzione ai pazienti che presentano malattia seno-

### Raccomandazioni per la terapia orale con farmaci antipiastrinici

Raccomandazioni	Classe	Livello	Ref. <sup>c</sup>
In assenza di controindicazioni, l'aspirina deve essere somministrata in tutti i pazienti ad una dose di carico iniziale di 150-300 mg, seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die, indipendentemente dalla strategia terapeutica.	I	А	107,108
Quanto prima possibile, alla terapia con aspirina deve essere aggiunta la somministrazione di un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> da proseguire per 12 mesi, a meno che non sussistano controindicazioni come un rischio emorragico eccessivo.	I	А	110,130,132
L'associazione della DAPT con un inibitore della pompa protonica (ad esclusione preferibilmente dell'omeprazolo) è raccomandata nei pazienti con storia di emorragia gastrointestinale o ulcera peptica, ed è ritenuta opportuna nei pazienti con fattori di rischio multipli ( <i>Helicobacter pylori</i> , età ≥65 anni, uso concomitante di anticoagulanti o corticosteroidi).	I	А	125-127
La sospensione prolungata o permanente degli inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> nei 12 mesi successivi l'evento indice non è consigliabile, salvo diversa indicazione clinica.	I	С	_
La somministrazione di ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg x 2/die) è raccomandata in tutti i pazienti a rischio moderato-alto di eventi ischemici (es. troponina elevata), indipendentemente dalla strategia terapeutica iniziale, inclusi i pazienti pre-trattati con clopidogrel (che deve essere sospeso prima di somministrare il ticagrelor).	I	В	132
La somministrazione di prasugrel (dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) è raccomandata nei pazienti che assumono per la prima volta un inibitore del recettore P2Y <sub>12</sub> (specie se diabetici), con anatomia coronarica nota e candidati a PCI, a meno che non si riscontri un elevato rischio di emorragie potenzialmente fatali o non sussistano altre controindicazioni <sup>d</sup> .	I	В	130
La somministrazione di clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti che non possono assumere ticagrelor o prasugrel.	I	А	110,146,147
La somministrazione di clopidogrel alla dose di carico di 600 mg (o alla dose di carico iniziale di 300 mg seguita da una dose supplementare di 300 mg al momento della PCI) è raccomandata in tutti i pazienti da indirizzare a procedura invasiva per i quali non sono indicati il ticagrelor o il prasugrel.	I	В	108,114,115
La somministrazione di una dose di mantenimento più elevata di clopidogrel (150 mg/die) deve essere presa in considerazione nei primi 7 giorni post-PCI quando non si riscontri un aumentato rischio emorragico.	lla	В	108
Non è consigliabile aumentare di routine la dose di mantenimento del clopidogrel sulla base dei risultati dei test di funzionalità piastrinica, ma tale opzione può essere presa in considerazione in casi selezionati.	IIb	В	124
I test di genotipizzazione e/o di funzionalità piastrinica possono essere presi in considerazione in pazienti selezionati trattati con clopidogrel.	IIb	В	119,121
Nei pazienti pre-trattati con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> candidati ad intervento elettivo di chirurgia maggiore (compreso il CABG) deve essere valutata l'opportunità di rinviare la procedura di almeno 5 giorni dopo la sospensione del ticagrelor o del clopidogrel e di 7 giorni nel caso del prasugrel, quando ve ne sia l'indicazione clinica e non si riscontri un elevato rischio di eventi ischemici.	lla	С	-
Deve essere presa in considerazione l'opportunità di iniziare o riprendere il trattamento con ticagrelor o clopidogrel dopo CABG non appena la loro somministrazione sia ritenuta sicura.	lla	В	134
L'associazione di aspirina con un FANS (inibitori selettivi della COX-2 e FANS non selettivi) non è raccomandata.	III	C	-

CABG, bypass aortocoronarico; COX, ciclossigenasi; DAPT, duplice terapia antipiastrinica; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; PCI, procedura coronarica percutanea.

atriale di grado avanzato o blocco atrioventricolare di secondo o terzo grado, a meno che non siano già stati sottoposti ad impianto di pacemaker definitivo. Il meccanismo con il quale il ticagrelor può indurre dispnea o provocare la comparsa di pause ventricolari non è chiaro<sup>137</sup>. Nello studio PLATO è stato riscontrato un leggero incremento dei livelli di creatinina sierica nei pazienti trattati con ticagrelor rispetto a quelli trattati con clopidogrel, ma 1 mese dopo la sospensione del trattamento tale differenza non risultava più rilevabile<sup>132</sup>. L'incidenza di disturbi gastrointestinali e di *rash* cutanei è analoga a quella osservata con il clopidogrel<sup>136</sup>.

# 5.2.2.4 Sospensione degli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> in previsione dell'intervento chirurgico

Nei pazienti con SCA-NSTE la DAPT deve essere iniziata precocemente, in quanto in ogni caso i benefici sono superiori ai rischi. È stato argomentato che la somministrazione di tienopiridine debba essere sospesa prima di sottoporre il paziente ad esame angiografico nell'ottica dell'eventuale necessità di un intervento di CABG. Alcuni studi precedenti hanno indicato un aumentato rischio di emorragie maggiori nei pazienti trattati con clopidogrel prima dell'intervento di CABG. Nello studio CURE il tempo mediano all'intervento di CABG è stato di 26 giorni, e in media di 12 giorni nei pazienti ospedalizzati<sup>113</sup>. La decisione di interrompere il trattamento con clopidogrel è stata lasciata alla pratica locale. I benefici del clopidogrel rispetto al placebo per quanto attiene alla riduzione del rischio di eventi ischemici erano di gran lunga più evidenti nella fase pre-intervento (RR 0.82; IC 95% 0.58-1.16) in confronto a quella post- CABG (RR 0.97; IC 95% 0.75-1.26). L'incidenza di sanguinamenti maggiori era più elevata con clopidogrel (RR 1.27; IC 95% 0.96-1.69), ma sembrava diminuire quando il trattamento veniva sospeso 5 giorni prima della procedura. Studi os-

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

referenza bibliografica.

<sup>&</sup>lt;sup>d</sup>nelle linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica<sup>148</sup> al prasugrel è stata attribuita una raccomandazione di classe lla come indicazione generale che comprende i pazienti pre-trattati con clopidogrel e/o con anatomia coronarica non nota. In questo caso, la raccomandazione di classe l si riferisce a questa specifica categoria di pazienti.

servazionali successivi hanno riportato una incidenza significativamente superiore di emotrasfusioni e reinterventi, ma non di mortalità, quando il clopidogrel veniva somministrato almeno 5 giorni prima dell'intervento di CABG<sup>138-140</sup>. Nello studio ACUI-TY, fra i 1539 pazienti sottoposti a CABG il 50.9% ha ricevuto clopidogrel prima della procedura. I pazienti esposti al clopidogrel hanno necessitato di una più lunga degenza ospedaliera (12.0 vs 8.9 giorni; p=0.0001) ma hanno mostrato una minore incidenza di eventi ischemici (morte, IM o rivascolarizzazione non programmata) a 30 giorni (12.7 vs 17.3%; p<0.01) a fronte di nessun incremento dei sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di CABG (3.4 vs 3.2%; p=0.87) o dei sanguinamenti maggiori post-CABG (50.3 vs 50.9%; p=0.83) rispetto ai pazienti non pre-trattati con clopidogrel. La somministrazione di clopidogrel prima dell'intervento chirurgico è risultata un fattore predittivo indipendente di ridotta incidenza di eventi ischemici ma non di un eccesso di sanguinamenti<sup>141</sup>.

Oltre alla finestra temporale fra la somministrazione o la sospensione del trattamento con clopidogrel e l'intervento di CABG, anche altri fattori possono contribuire ad un eccesso di sanguinamenti. In uno studio condotto su 4794 pazienti sottoposti a CABG (in elezione o meno), i fattori indipendentemente associati al composito di sanguinamenti (reintervento per emorragia, trasfusione di globuli rossi o calo dei valori di ematocrito >15%) sono risultati i valori basali di ematocrito (p<0.0001), la chirurgia on-pump (p<0.0001), l'esperienza del chirurgo che eseguiva l'intervento (p=0.02), il sesso femminile (p<0.0001), una ridotta CrCl (p=0.0002), la presenza di angina (p=0.0003), il pre-trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa (p=0.0004) e il numero dei vasi affetti (p=0.002)<sup>142</sup>. Una volta tenuto conto di questi fattori, l'impiego del clopidogrel 5 giorni prima dell'intervento non è risultato associato ad un aumento dell'incidenza di sanguinamenti (OR 1.23; IC 95% 0.52-2.10; p=0.45)

La sospensione del trattamento con clopidogrel non è raccomandata nelle popolazioni di pazienti ad alto rischio, come quelli con ischemia in atto e anatomia coronarica complessa (ad es. malattia del tronco comune o multivasale caratterizzata da stenosi prossimali severe), che viceversa devono essere sottoposti a CABG sotto trattamento con clopidogrel, ponendo particolare attenzione a ridurre il rischio di sanguinamenti<sup>143</sup>. Può essere opportuno sospendere il clopidogrel per 3-5 giorni prima dell'intervento chirurgico e prendere in considerazione una strategia "ponte" (vedi sotto) unicamente in quei pazienti che presentano un rischio emorragico estremamente elevato, anche se con ischemia in atto, come nel caso di reintervento di CABG o di CABG complesso associato a chirurgia valvolare.

Nello studio PLATO veniva raccomandato di sospendere il trattamento con clopidogrel 5 giorni e quello con ticagrelor 1-3 giorni prima dell'intervento di CABG. In una analisi relativa ai pazienti ai quali sono stati somministrati i farmaci in studio nei 7 giorni successivi all'intervento, l'uso di clopidogrel o ticagrelor è risultato associato ad un'analoga incidenza di trasfusioni e di emorragie maggiori correlate alla procedura<sup>134</sup>. Sebbene non siano emerse differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza di IM non fatale ed ictus, nel gruppo ticagrelor la mortalità è risultata quasi dimezzata (4.7 vs 9.7%; HR 0.49; IC 95% 0.32-0.77; p<0.01) e tale beneficio si manifestava in buona parte subito dopo l'intervento. In questa analisi, la somministrazione di ticagrelor o clopidogrel veniva ripresa entro 7 giorni nel 36% dei pazienti di ciascun gruppo ed oltre i 7 gior-

ni nel 26-27% dei pazienti, mentre nel 37-38% dei pazienti non veniva ripreso il trattamento<sup>134</sup>. Resta tuttora da definire quale sia il *timing* ottimale per instaurare nuovamente il trattamento dopo l'intervento di CABG.

# 5.2.2.5 Sospensione del trattamento cronico con duplice terapia antipiastrinica

La sospensione dei farmaci antipiastrinici può determinare un aumento delle recidive di eventi<sup>112,144</sup>. La sospensione della DAPT immediatamente dopo l'impianto di stent aumenta il rischio di trombosi acuta dello stent, comportando una prognosi particolarmente infausta con un tasso di mortalità ad 1 mese tra il 15% e il 45%. L'interruzione della DAPT può essere tuttavia ragionevole in caso di un'inevitabile procedura chirurgica dopo 1 mese dalla SCA nei pazienti non portatori di stent medicato (DES).

Qualora la DAPT debba essere necessariamente sospesa, ad esempio per intervento chirurgico d'urgenza (procedura neurochirurgica) o sanguinamento maggiore non controllabile con trattamento locale, non esistono terapie alternative di provata efficacia. È stato suggerito l'impiego delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), ma senza nessuna prova concreta della loro efficacia<sup>145</sup>.

Anche se il riassunto delle caratteristiche del prodotto dei tre inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> sancisce che tali farmaci debbano essere sospesi 7 giorni prima dell'intervento chirurgico, la gestione dei pazienti in trattamento con DAPT candidati a chirurgia dipende dal livello di emergenza oltre che dal rischio trombotico ed emorragico individuale. La maggior parte delle procedure chirurgiche possono essere eseguite, a fronte di un accettabile rischio emorragico, senza sospendere la DAPT o quanto meno senza interrompere la somministrazione di acido acetilsalicilico. È richiesto un approccio multidisciplinare (cardiologo, anestesista, ematologo e chirurgo) per valutare il rischio del paziente e scegliere la strategia più appropriata.

Nei pazienti con SCA-NSTE, il rischio emorragico correlato all'intervento deve essere soppesato in rapporto al rischio di eventi ischemici recidivanti che deriva dalla sospensione della terapia, tenendo presente il tipo di procedura chirurgica, il rischio di eventi ischemici e l'estensione della CAD, il tempo intercorso dall'episodio acuto e – nei pazienti sottoposti a PCI – il tempo intercorso dalla PCI, se sia stato impiantato o meno un DES, e il rischio di trombosi di stent. Per le procedure associate ad un rischio emorragico basso o moderato, il chirurgo deve essere incoraggiato ad eseguire l'intervento senza sospendere la DAPT. Qualora si ritenga opportuno assicurare una certa inibizione del recettore P2Y<sub>12</sub> al momento dell'intervento, come spesso avviene per le SCA di recente insorgenza nei pazienti che devono essere sottoposti a CABG, la terapia può invece essere sospesa in prossimità dell'intervento. In questi casi, è ragionevole interrompere la somministrazione di clopidogrel ≤5 giorni prima della procedura quando la funzionalità piastrinica valutata mediante test validati dimostri una scarsa responsività al clopidogrel, e interrompere la somministrazione di prasugrel 7 giorni prima della procedura; il ticagrelor può essere sospeso 5 giorni prima dell'intervento. Nei pazienti a rischio estremamente elevato nei quali la sospensione della terapia antipiastrinica prima della procedura possa verosimilmente comportare un rischio elevato (ad es. entro la prima settimana dopo un impianto di stent), è stato proposto di sostituire la terapia con agenti antipiastrinici reversibili e a breve emivita, come gli inibitori della GPIIb/IIIa tirofiban ed eptifibatide, ma tale ap-

proccio non è attualmente supportato dall'evidenza. La DAPT deve essere ripresa non appena la sua somministrazione venga ritenuta sicura.

## 5.2.3 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

I tre inibitori della GPIIb/IIIa approvati per uso clinico sono farmaci somministrabili per via e.v. che appartengono a tre classi diverse: l'abciximab è un anticorpo monoclonale, l'eptifibatide è un peptide ciclico e il tirofiban è un peptidomimetico. Una metanalisi comprendente 29 570 pazienti trattati inizialmente con terapia medica e sottoposti successivamente a PCI ha mostrato una riduzione del rischio relativo di mortalità e IM non fatale del 9% con l'uso degli inibitori della GPIIb/IIIa (10.7 vs 11.5%; p=0.02)<sup>149</sup>, mentre nei pazienti trattati esclusivamente con terapia medica che assumevano inibitori della GPIIb/IIIa vs placebo non è stata evidenziata una riduzione della mortalità o dell'incidenza di IM. Il solo effetto favorevole significativo è stato osservato quando il trattamento con inibitori della GPIIb/Illa veniva proseguito in corso di PCI (10.5 vs 13.6%; OR 0.74; IC 95% 0.57-0.96; p=0.02). La somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa è risultato associato ad un aumento delle complicanze emorragiche maggiori, ma senza un incremento significativo delle emorragie intracraniche. Molti degli studi precedenti sono stati condotti quando non erano ancora disponibili il clopidogrel o i recenti inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>.

# Somministrazione "upstream" versus intraprocedurale degli inibitori della glicoproteina Ilb/Illa

Lo studio ACUITY Timing ha confrontato, in 9207 pazienti con disegno fattoriale 2x2, la somministrazione upstream di routine degli inibitori della GPIIb/IIIa con la somministrazione differita e selettiva<sup>150</sup>. Gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati somministrati per 13.1h nel 55.7% dei pazienti randomizzati a trattamento in tempi differiti e per 18.3h (tempo mediano di pre-trattamento 4h) nel 98.3% dei pazienti randomizzati a trattamento upstream di routine. Complessivamente, il 64% dei pazienti ha assunto tienopiridine prima di essere sottoposto ad angiografia coronarica o PCI. La somministrazione differita e selettiva rispetto a quella upstream ha determinato una riduzione a 30 giorni delle emorragie maggiori non correlate all'intervento di CABG (4.9 vs 6.1%; RR 0.80; IC 95% 0.67-0.95; p=0.009), mentre l'incidenza degli eventi ischemici non ha mostrato differenze significative (7.9 vs 7.1%; RR 1.12; IC 95% 0.97-1.29; p=0.13). L'outcome clinico netto (definito come il verificarsi dell'evento ischemico e di quello emorragico maggiore) a 30 giorni è risultato sovrapponibile (11.7 vs 11.7%; RR 1.00; IC 95% 0.89-1.11; p=0.93; p<0.001 per la non inferiorità).

Lo studio EARLY ACS (Early Glycoprotein Ilb/Illa Inhibition in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) ha randomizzato 9492 pazienti sottoposti a strategia invasiva a somministrazione precoce di eptifibatide o placebo associata all'uso *provisional* di eptifibatide dopo angiografia o PCI<sup>151</sup>. L'endpoint primario era un composito a 96h di morte, IM, recidive ischemiche con necessità di rivascolarizzazione urgente o *bailout* trombotico (insorgenza di complicanze trombotiche durante PCI che richiedevano l'uso del *bailout kit*). Fra i 5559 pazienti sottoposti a PCI del gruppo *provisional*, il 38% ha ricevuto un trattamento attivo con inibitori della GPIIb/Illa. Non è stata osservata una riduzione significativa dell'endpoint primario nel gruppo randomizzato ad eptifibatide precoce vs eptifibatide *provisional* (9.3 vs 10.0%; OR 0.92; IC 95% 0.80-1.06; p=0.23), né sono emerse interazioni significative fra alcuni im-

portanti sottogruppi e l'endpoint primario, quali i pazienti con troponina positiva o diabetici. Anche l'endpoint secondario di morte per tutte le cause e IM a 30 giorni è risultato simile nei due gruppi (11.2% eptifibatide precoce vs 12.3% eptifibatide provisional; OR 0.89; IC 95% 0.89-1.01; p=0.08). Il medesimo endpoint è stato analizzato anche durante la fase dello studio in cui veniva somministrata la terapia medica (considerando sia i pazienti trattati con terapia medica prima di essere sottoposti a PCI o CABG che quelli trattati con sola terapia medica a 30 giorni), documentando analoghe stime a 30 giorni (4.3% eptifibatide precoce vs 4.2% placebo) che deponevano per l'assenza di beneficio terapeutico nei pazienti in terapia medica. L'incidenza di emorragie maggiori, valutata utilizzando diverse definizioni, è risultata superiore nel gruppo eptifibatide precoce rispetto al gruppo eptifibatide provisional (sanguinamento maggiore a 120h secondo i criteri TIMI, 2.6 vs 1.8%; OR 1.42; IC 95% 1.97-1.89; p=0.015). Questo studio, quindi, non ha documentato alcun vantaggio della somministrazione usptream di routine di eptifibatide in pazienti sottoposti a strategia invasiva rispetto alla somministrazione provisional in pazienti che ricevevano concomitante terapia antitrombotica, fra i quali una minoranza sottoposta a PCI assumeva eptifibatide nel gruppo randomizzato a somministrazione provisional.

I dati attualmente disponibili suggeriscono in maniera univoca che il trattamento upstream con inibitori della GPIIb/Illa si associa ad un aumento del rischio emorragico e, pertanto, è opportuno sospenderne la somministrazione fino a dopo l'esecuzione dell'esame coronarografico. Nei pazienti sottoposti a PCI, la somministrazione di questi farmaci può essere decretata sulla base dei rilievi angiografici (ad es. riscontro di formazioni trombotiche ed estensione della malattia), della presenza di un'elevazione della troponina, di pregresso trattamento con inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>, dell'età del paziente o di altri fattori che possono influire sul rischio di gravi emorragie<sup>2,152</sup>. La somministrazione usptream degli inibitori della GPIIb/IIIa può essere presa in considerazione nei pazienti ad alto rischio con ischemia in atto oppure quando non sia indicata la DAPT. I pazienti trattati inizialmente con eptifibatide o tirofiban prima dell'angiografia devono mantenere lo stesso regime farmacologico sia durante che dopo la PCI.

## Trombocitopenia

Tutti e tre gli inibitori della GPIIb/IIIa approvati risultano associati in misura variabile al rischio di trombocitopenia (vedi paragrafo 5.5.10).

In trial clinici che prevedevano la somministrazione parenterale di inibitori della GPIIb/IIIa è stata riportata un'incidenza di trombocitopenia acuta compresa tra 0.5% e 5.6%, percentuali equiparabili a quelle riscontrate con l'assunzione di eparina non frazionata (ENF) da sola<sup>153,154</sup>. La trombocitopenia può insorgere anche tardivamente dopo 5-11 giorni, e tanto la forma acuta quanto quella tardiva possono essere dovute alla formazione di anticorpi farmaco-dipendenti<sup>155</sup>. L'incidenza di grave trombocitopenia risulta più che raddoppiata con l'impiego dell'abciximab rispetto al placebo, mentre il rischio è inferiore con eptifibatide [0.2% nel PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy)]<sup>156</sup> o con tirofiban. Nello studio TARGET (Do Tirofiban and ReoPro Give Similar Efficacy Trial), casi di trombocitopenia si sono verificati nel 2.4% dei pazienti trattati con abciximab e nello 0.5% di quelli trattati con tirofiban (p<0.001)<sup>157</sup>.

Efficacia comparata degli inibitori della glicoproteina Ilb/Illa L'abciximab è stato posto a confronto diretto con il tirofiban nel contesto della PCI nello studio TARGET, nel quale due terzi dei pazienti presentavano SCA-NSTE<sup>158</sup>. È stata evidenziata una superiorità dell'abciximab a dosaggio standard rispetto al tirofiban nel ridurre il rischio di morte, IM e rivascolarizzazione urgente a 30 giorni, ma tale differenza non è risultata significativa a 6 mesi<sup>159</sup>. Diversi altri studi hanno valutato l'efficacia di dosi più elevate di tirofiban in differenti contesti clinici, e i risultati di alcune metanalisi indicano che un bolo ad alto dosaggio di tirofiban (25 μg/kg) seguito da infusione è altrettanto efficace dell'abciximab<sup>160,161</sup>. Per l'eptifibatide non sono disponibili dati di confronto.

Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa in associazione ad aspirina e inibitori del recettore  $P2Y_{12}$ 

Sono disponibili solo pochi dati sui benefici derivanti dall'aggiunta di un inibitore delle GPIIb/IIIa alla terapia d'associazione con aspirina e inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> nel contesto delle SCA-NSTE. Nello studio ISAR-REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-2), 2022 pazienti ad alto rischio con SCA-NSTE sono stati randomizzati a ricevere abciximab o placebo durante PCI dopo pre-trattamento con aspirina e 600 mg di clopidogrel. I due gruppi erano omogenei per la presenza di pazienti diabetici (media 26.5%); il 52% mostrava elevati livelli di troponina e il 24.1% aveva storia di pregresso IM. L'endpoint composito di mortalità, IM e rivascolarizzazione urgente del vaso target a 30 giorni si è verificato meno frequentemente nel gruppo abciximab rispetto al gruppo placebo (8.9 vs 11.9%; RR 0.75; IC 95% 0.58-0.97; p=0.03). La maggior parte della riduzione del rischio osservata con l'impiego dell'abciximab era imputabile ad una riduzione della mortalità e degli eventi infartuali non fatali e ciò emergeva ancor più chiaramente in alcuni sottogruppi predefiniti, in particolar modo nei pazienti con positività della troponina (13.1 vs 18.3%; HR 0.71; IC 95% 0.54-0.95; p=0.02). La durata del pre-trattamento con clopidogrel non ha avuto alcun impatto sull'outcome, così come non erano riscontrabili effetti dell'abciximab nei pazienti troponina-negativi o nei diabetici. Il numero dei pazienti diabetici inclusi nello studio, tuttavia, può essere stato troppo esiguo per il conseguimento di una potenza statistica tale da consentire l'identificazione di eventuali effetti terapeutici.

Negli studi TRITON e PLATO gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati utilizzati, rispettivamente, nel 55% e 27% dei pazienti. Nel TRITON, il trattamento con inibitori della GPIIb/Illa si è tradotto in una maggiore incidenza di emorragie maggiori e minori non correlate all'intervento di CABG, valutate in base ai criteri TIMI, ma non ha avuto alcun impatto sul rischio relativo di sanguinamento con prasugrel vs clopidogrel (p=0.19 per l'interazione)<sup>162</sup>. Il prasugrel ha determinato una riduzione dell'incidenza di morte, IM e ictus rispetto al clopidogrel, entrambi associati (6.5 vs 8.5%; HR 0.76; IC 95% 0.64-0.90) o non associati (4.8 vs 6.1%; HR 0.78; IC 95% 0.63-0.97) alla somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa. Nel PLATO, anche il ticagrelor si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza di morte, IM e ictus nei pazienti che assumevano (10.0 vs 11.1%; HR 0.90; IC 95% 0.76-1.07) o non assumevano (9.7 vs 11.9%; HR 0.82; IC 95% 0.74-0.92) inibitori della GPIIb/IIIa<sup>132</sup>.

In generale, nei pazienti con SCA-NSTE candidati a PCI che presentano un elevato rischio di IM periprocedurale, in assenza di un rischio emorragico elevato è ragionevole associare la somministrazione di un inibitore della GPIIb/IIIa alla terapia con aspirina e inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>.

Inibitori della glicoproteina Ilb/Illa e terapia anticoagulante aggiuntiva

La maggior parte degli studi che hanno dimostrato un beneficio del trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa hanno utilizzato un anticoagulante. Diversi trial nel contesto delle SCA-NSTE, così come alcuni studi osservazionali nel contesto della PCI, hanno dimostrato che le EBPM, specie l'enoxaparina, possono essere impiegate con sicurezza in combinazione con gli inibitori della GPIIb/IIIa, senza comprometterne l'efficacia, anche se la somministrazione sottocutanea di enoxaparina da sola non sembra conferire un'adeguata protezione contro lo sviluppo di trombosi da catetere in corso di PCI primaria malgrado tale associazione farmacologica<sup>163</sup>. Nello studio OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati associati ad aspirina e clopidogrel in combinazione con fondaparinux in 1308 pazienti o in combinazione con enoxaparina in 1273 pazienti<sup>164</sup>. Nel complesso, le complicanze emorragiche sono risultate minori con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina (vedi paragrafo 5.3). Nello studio ACUITY, la bivalirudina e l'ENF/EBPM hanno dimostrato di possedere lo stesso profilo di sicurezza ed efficacia quando combinate con aspirina, clopidogrel ed inibitori della GPIIb/IIIa<sup>165</sup>. La somministrazione congiunta di bivalirudina ed inibitori della GPIIb/IIIa si traduce in un'incidenza di eventi ischemici analoga a quella osservata con bivalirudina in monoterapia, ma è associata ad un tasso più elevato di eventi emorragici maggiori<sup>166</sup> e, pertanto, non è raccomandata per uso routinario.

## Dosaggio degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

Diversi registri hanno indagato l'impiego degli inibitori della GPIlb/Illa nella pratica clinica di routine, riportando un'elevata incidenza di eventi emorragici maggiori, in parte riconducibili alla somministrazione di dosi eccessive 167,168. I fattori che sono risultati associati al sovradosaggio comprendevano l'età avanzata, il sesso femminile, l'insufficienza renale, un ridotto peso corporeo, il diabete e lo scompenso cardiaco congestizio. I pazienti trattati con dosaggi eccessivi di inibitori della GPIlb/Illa mostravano un tasso aggiustato di sanguinamento maggiore del 30% superiore a quello dei pazienti in cui era stato somministrato un dosaggio appropriato. Ne consegue che le incidenze di eventi emorragici riportate nei vari studi clinici possono non rispecchiare appieno quanto accade nel mondo reale, dove tendenzialmente i pazienti presentano spesso comorbilità multiple.

Inibitori della glicoproteina Ilb/Illa e bypass aortocoronarico Nei pazienti trattati con inibitori della GPIIb/Illa che devono essere sottoposti a CABG è necessario adottare misure appropriate atte a garantire un'adeguata emostasi e sospendere il trattamento prima della procedura o, quando non sia possibile, al momento dell'intervento. L'eptifibatide e il tirofiban hanno un'emivita breve (~2h) e, in virtù del legame reversibile con il recettore, consentono il ripristino della funzionalità piastrinica entro la fine della procedura. L'abciximab ha una breve emivita plasmatica (10 min) ma si dissocia lentamente dalle piastrine, con un'emivita di circa 4h, e quindi la risposta dell'aggregazione piastrinica rientra praticamente nella norma nel-

## Raccomandazioni per l'impiego degli inibitori della glicoproteina llb/llla

Raccomandazioni	Classe	Livellob	Ref. <sup>c</sup>
La scelta dell'associazione di farmaci antipiastrinici per via orale, inibitori della GPIIb/Illa e anticoagulanti deve avvenire in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici.	I	С	-
Nei pazienti già in trattamento con DAPT, in presenza di un rischio emorragico basso, è raccomandata l'aggiunta di un inibitore della GPIIb/Illa nel caso di PCI ad alto rischio (troponina elevata, riscontro di trombi).	I	В	152,161
Nei pazienti ad alto rischio non sottoposti a pre-trattamento con inibitori del recettore P2Y <sub>12</sub> , prima di eseguire l'angiografia deve essere presa in considerazione la somministrazione di eptifibatide o tirofiban in aggiunta all'aspirina.	lla	С	-
Nei pazienti ad alto rischio può essere presa in considerazione la somministrazione di eptifibatide o tirofiban in aggiunta alla DAPT prima di eseguire l'angiografia precoce quando si riscontri ischemia in atto e un rischio emorragico basso.	llb	С	-
L'uso routinario degli inibitori della GPIIb/Illa prima di eseguire l'angiografia non è raccomandato nel caso di strategie terapeutiche invasive.	III	А	151,170
Gli inibitori della GPIlb/Illa non sono raccomandati nei pazienti in trattamento con DAPT sottoposti a strategia terapeutica conservativa.	III	А	150,151

DAPT, duplice terapia antipiastrinica; GP, glicoproteina; PCI, procedura coronarica percutanea.

l'arco di circa 48h dalla fine dell'infusione (anche se l'abciximab rimane in circolo per un tempo molto più lungo). Qualora si verifichi sanguinamento eccessivo, si può procedere alla trasfusione di piastrine fresche (vedi paragrafo 5.5.9). Per trattare le complicanze emorragiche maggiori correlate alla somministrazione di tirofiban ed eptifibatide, si può ricorrere a supplementazioni di fibrinogeno con plasma fresco congelato o crioprecipitato eventualmente associate a trasfusione piastrinica<sup>169</sup>.

## 5.3 Anticoagulanti

Gli anticoagulanti sono impiegati per il trattamento delle SCA-NSTE allo scopo di inibire la produzione e/o l'attività della trombina con conseguente riduzione degli eventi correlati alla formazione del trombo. Esistono dati a supporto dell'efficacia della terapia anticoagulante oltre che antipiastrinica e del fatto che la loro associazione risulti maggiormente efficace rispetto a quando somministrate singolarmente<sup>171,172</sup>. Alcuni anticoagulanti che agiscono a differenti livelli della cascata coagulativa sono stati valutati o sono attualmente in corso di valutazione nelle SCA-NSTE:

<u>Inibitori indiretti della coaqulazione</u> (che necessitano dell'antitrombina per espletare la propria azione)

Inibitori indiretti della trombina: ENF, EBPM

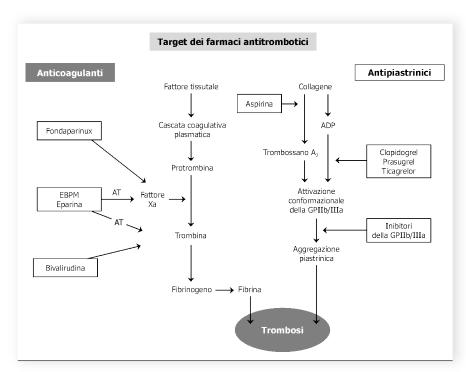
Inibitori indiretti del fattore Xa: EBPM, fondaparinux

## Inibitori diretti della coaqulazione

Inibitori diretti del fattore Xa: apixaban, rivaroxaban, otamixaban

Inibitori diretti della trombina (DTI): bivalirudina, dabigatran.

Per una descrizione degli anticoagulanti e delle loro azioni sulla cascata coagulativa si rimanda alla Figura 3; informazioni più dettagliate sugli anticoagulanti possono essere trovate altrove<sup>171</sup>.



**Figura 3.** *Target* dei farmaci antitrombotici. AT, antitrombina; EBPM, eparine a basso peso molecolare; GP, glicoproteina.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

## 5.3.1 Inibitori indiretti della cascata coagulativa

### 5.3.1.1 Fondaparinux

L'unico inibitore selettivo del fattore X attivato (fattore Xa) disponibile per uso clinico è il fondaparinux, un analogo sintetico della catena pentasaccaridica dell'eparina, che inibisce il fattore Xa della coagulazione legandosi in maniera reversibile e non covalente, con alta affinità, all'antitrombina. Il fondaparinux catalizza l'inattivazione del fattore Xa mediata dall'antitrombina, prevenendo così la formazione di trombina, ed aumenta di 300 volte la capacità dell'antitrombina di inibire il fattore Xa. L'inibizione di 1 U di fattore Xa previene la produzione di 50 U di trombina.

Il fondaparinux ha una biodisponibilità del 100% dopo iniezione sottocutanea, con un'emivita di eliminazione di 17h, che consente un'unica somministrazione giornaliera. È eliminato principalmente per via renale ed è controindicato in presenza di valori di CrCl <20 ml/min. È insensibile all'inattivazione da parte delle proteine circolanti che neutralizzano l'eparina rilasciate dalle piastrine. Nessun caso certo di trombocitopenia da eparina (HIT) è stato documentato con l'impiego di guesto farmaco, anche dopo uso estensivo per la prevenzione e il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV); di conseguenza, non si rende necessario il monitoraggio della conta piastrinica. Non è richiesto un aggiustamento posologico, né il monitoraggio dell'attività anti-Xa. Il fondaparinux non influenza in maniera significativa i parametri convenzionali utilizzati per monitorare l'attività anticoagulante, quali il tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), il tempo di coagulazione attivato (ACT) e il tempo di protrombina e di trombina.

Per le SCA viene raccomandata una dose fissa di 2.5 mg. Tale dosaggio è stato dapprima selezionato sulla base dei risultati del PENTUA (Pentasaccharide in Unstable Angina), uno studio di dose-ranging di fondaparinux, e successivamente testato in due grandi studi di fase III (OASIS-5 e OASIS-6)<sup>173-175</sup>. Nello studio PENTUA, la dose di 2.5 mg si è dimostrata almeno altrettanto efficace e sicura delle dosi più elevate. Il fondaparinux è stato testato anche nel contesto della PCI d'urgenza ed elettiva alla dosi di 2.5 e 5.0 mg somministrate e.v., senza evidenziare differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i due dosaggi, né tra i due dosaggi e il gruppo di controllo trattato con ENF<sup>176</sup>; tuttavia, lo studio non aveva sufficiente potenza statistica essendo stati arruolati solamente 350 pazienti. Occlusioni improvvise dei vasi e riscontri inattesi di trombosi all'angiografia tendevano ad essere più frequenti nei due gruppi randomizzati a fondaparinux rispetto al gruppo ENF (2.5 e 5.1% rispettivamente nel gruppo fondaparinux 2.5 mg e 0% e 4.3% nel gruppo fondaparinux 5.0 mg vs 0.9% e 0.9% nel gruppo ENF di controllo)176

Nello studio OASIS-5, 20 078 pazienti con SCA-NSTE sono stati randomizzati a ricevere fondaparinux per via sottocutanea alla dose di 2.5 mg/die o enoxaparina per via sottocutanea alla dose di 1 mg/kg x 2/die per un massimo di 8 giorni (media 5.2 vs 5.4 giorni, rispettivamente)<sup>175</sup>. L'outcome primario di efficacia per l'endpoint composito di morte, IM e ischemia refrattaria a 9 giorni è risultato 5.7% e 5.8% rispettivamente per l'enoxaparina e il fondaparinux (HR 1.01; IC 95% 0.90-1.13), soddisfando i criteri per la non inferiorità (p = 0.007). Inoltre, nei pazienti trattati con fondaparinux rispetto a quelli che assumevano enoxaparina si è osservato un dimezzamento dell'incidenza di sanguinamento maggiore (2.2 vs 4.1%; HR 0.52; IC 95% 0.44-0.61; p<0.001). Il sanguinamento maggiore è risultato fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo ter-

mine che, con l'impiego del fondaparinux, ha mostrato una significativa riduzione a 30 giorni (2.9 vs 3.5%; HR 0.83; IC 95% 0.71-0.97; p=0.02) e a 6 mesi (5.8 vs 6.5%; HR 0.89; IC 95% 0.80-1.00; p=0.05). L'endpoint composito di morte, IM e ictus a 6 mesi era significativamente inferiore con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina (11.3 vs 12.5%; HR 0.89; IC 95% 0.82-0.97; p=0.007). Nella popolazione sottoposta a PCI si è osservata un'incidenza di complicanze emorragiche maggiori (comprese quelle correlate con la sede di accesso arterioso) a 9 giorni significativamente inferiore nel gruppo fondaparinux rispetto al gruppo enoxaparina (2.4 vs 5.1%; HR 0.46; IC 95% 0.35-0.61; p<0.001). Occorre sottolineare che l'incidenza di emorragie maggior non risultava condizionata dal timing dell'intervento dopo l'ultima somministrazione di fondaparinux (1.6 vs 1.3% per <6h vs >6h, rispettivamente). Episodi di trombosi da catetere sono stati riscontrati più frequentemente con fondaparinux (0.9%) che con enoxaparina (0.4%), ma sono stati inibiti mediante bolo di ENF stabilito empiricamente al momento della PCI. Tenuto conto dell'analoga incidenza di eventi ischemici a 9 giorni riscontrata in entrambi i gruppi, il beneficio clinico netto di mortalità, IM, ictus ed emorragie maggiori è risultato a favore del fondaparinux (8.2 vs 10.4%; HR 0.78; IC 95% 0.67-0.93; p=0.004).

È stata avanzata una teoria di tipo meccanicistico per spiegare le differenze tra i regimi posologici di fondaparinux ed enoxaparina<sup>177</sup>. In base alla determinazione dei livelli di attività anti-Xa, il fondaparinux alla dose di 2.5 mg/die ha un effetto anticoagulante di circa il 50% inferiore a quello dell'enoxaparina a dosi standard e, allo stesso modo, in base alle misure del potenziale di trombina la sua attività inibitoria sulla formazione di trombina è di 2 volte inferiore a quella dell'enoxaparina. Questo sta ad indicare che bassi livelli di anticoagulazione sono sufficienti per prevenire lo sviluppo di eventi ischemici durante la fase acuta di una SCA-NSTE nei pazienti in terapia antipiastrinica con aspirina, clopidogrel ed inibitori della GPIIb/IIIa a dosi piene, giacché nell'OASIS-5 non erano state evidenziate differenze nell'incidenza dell'endpoint primario a 9 giorni tra i pazienti trattati con fondaparinux ed enoxaparina<sup>175</sup>. I bassi livelli di anticoagulazione se, da un lato, rendono ragione della significativa riduzione del rischio emorragico, dall'altro non sono sufficientemente adequati per prevenire gli episodi di trombosi da catetere durante PCI in un contesto altamente trombogenico, confermando quindi la necessità di un bolo addizionale di ENF al momento della procedura nei pazienti pre-trattati con fondaparinux.

Lo studio FUTURA (Fondaparinux Trial With Unfractionated Heparin During Revascularization in Acute Coronary Syndrome)/OASIS-8 ha cercato di definire la dose di bolo ottimale dell'ENF durante PCI nei pazienti trattati inizialmente con fondaparinux<sup>178</sup>. Lo studio ha arruolato 2026 pazienti sottoposti a PCI 72h dopo l'inizio della terapia, randomizzati a ricevere un bolo e.v. di ENF a basse dosi (50 UI/kg), indipendentemente anche dal dosaggio degli inibitori della GPIIb/IIIa, o ENF a dose standard di 85 UI/kg (o 60 UI/kg in caso di concomitante impiego di inibitori della GPIIb/IIIa), aggiustata in base all'ACT. La PCI è stata eseguita immediatamente dopo l'ultima somministrazione di fondaparinux (4h). Non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'endpoint primario composito (emorragie maggiori e minori o complicanze maggiori correlate alla sede di accesso vascolare) a 48h post-PCI (4.7 vs 5.8% basse dosi vs dose standard; OR 0.80; IC 95% 0.54-1.19; p=0.27). L'incidenza di emorragie

maggiori non è risultata significativamente differente tra i due gruppi (1.2 vs 1.4% dose standard vs basse dosi) ed era sovrapponibile a quella riscontrata nei pazienti sottoposti a PCI del gruppo fondaparinux incluso nello studio OASIS-5 (1.5% a 48h utilizzando la stessa definizione di sanguinamento). Gli eventi emorragici minori si sono verificati meno frequentemente nel gruppo a basse dosi (0.7 vs 1.7% basse dosi vs dose standard; OR 0.40; IC 95% 0.16-0.97; p=0.04). Il beneficio clinico netto (emorragie maggiori a 48h o rivascolarizzazione del vaso target a 30 giorni) è risultato a favore del gruppo trattato con ENF a dose standard (5.8 vs 3.9% basse dosi vs dose standard; OR 1.51; IC 95% 1.0-2.28; p=0.05), così come anche l'endpoint secondario di morte, IM o rivascolarizzazione del vaso target (4.5 vs 2.9% basse dosi vs dose standard; OR 1.58; IC 95% 0.98-2.53; p=0.06). Gli episodi di trombosi da catetere sono stati rari (0.5 vs 0.1% basse dosi vs dose standard; p=0.15). Dal punto di vista pratico, questi dati indicano che, nei pazienti pre-trattati con fondaparinux candidati a PCI, è raccomandata la somministrazione di ENF a dose standard in quanto risulta associata ad un maggiore beneficio clinico netto e ad un minor rischio di trombosi da catetere rispetto all'ENF a basse dosi.

## 5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare

Le EBPM sono una classe di composti derivati dall'eparina, con un peso molecolare compreso tra 2000 e 10 000 Da. I livelli di attività inibitoria sul fattore Xa e lla dipendono dal peso molecolare del polisaccaride, così che l'attività anti-lla sarà direttamente proporzionale all'aumento del peso molecolare. Avendo proprietà farmacocinetiche differenti ed attività anticoagulante diversa, non sono clinicamente intercambiabili. Sono dotate di alcuni vantaggi rispetto all'ENF, in particolar modo mostrano un pressoché completo assorbimento per via sottocutanea, una ridotta capacità di legarsi alle proteine plasmatiche, una superiore inibizione dell'aggregazione piastrinica e, guindi, una migliore predittività dose-risposta<sup>171</sup>. Inoltre, rispetto all'ENF, le EBPM comportano un minor rischio di HIT. Sono eliminate almeno parzialmente per via renale, e il rischio di accumulo si accresce proporzionalmente al grado di riduzione della funzionalità renale, con conseguente aumento del rischio emorragico. La maggior parte delle EBPM sono controindicate nei pazienti affetti da insufficienza renale con CrCl <30 ml/min; tuttavia, per quanto riguarda l'enoxaparina, viene suggerito un aggiustamento della posologia nei pazienti con valori di CrCl <30 ml/min (1 mg/kg/die anziché 2 volte al giorno).

Nei pazienti con SCA-NSTE le dosi delle EBPM sono aggiustate in funzione del peso corporeo e vengono somministrate generalmente per via sottocutanea ogni 12h, ma è prevista anche la possibilità di un primo bolo e.v. nei pazienti ad alto rischio<sup>179-182</sup>. Allo stato attuale, i dosaggi impiegati nella pratica clinica non richiedono il monitoraggio dell'attività anti-Xa, ad eccezione di particolari categorie di pazienti come quelli affetti da insufficienza renale od obesità. Restano tuttora da definire chiaramente quali siano i livelli ottimali di attività anti-Xa da conseguire nei pazienti con SCA-NSTE. In caso di TEV, il range terapeutico è stato definito pari a 0.6-1.0 Ul/ml, senza alcuno specifico riferimento al rapporto tra attività anti-Xa e outcome clinico; tuttavia a livelli di attività anti-Xa >1.0 Ul/ml si assiste ad un aumento del rischio emorragico<sup>183</sup>. Nel contesto delle SCA-NSTE, l'enoxaparina è stata valutata alle diverse dosi di 1.25 e 1.0 mg/kg x 2 /die. Il picco dell'attività anti-Xa è risultato pari a 1.5 Ul/ml con il dosaggio più elevato e 1.0 Ul/ml con il dosaggio inferiore. L'incidenza di emorragie maggiori a 14 giorni con la dose 1.25 mg/kg è risultata del 6.5% (prevalentemente correlata alle sedi di accesso della strumentazione), mentre con la dose 1.0 mg/kg si è ridotta ad 1.9%. I pazienti che hanno sviluppato emorragia maggiore hanno mostrato un'attività anti-Xa nel range di 1.8-2.0 Ul/ml<sup>184</sup>. In un'ampia coorte di pazienti non selezionati con angina instabile/NSTEMI, la ridotta attività anti-Xa (<0.5 Ul/ml) determinata dall'enoxaparina è risultata associata ad una mortalità 3 volte superiore rispetto a quella dei pazienti con attività anti-Xa nel range terapeutico di 0.5-1.2 UI/ml. Bassi livelli di attività anti-Xa (<0.5 UI/ml) sono risultati associati in maniera indipendente alla mortalità a 30 giorni, il che sottolinea la necessità di cercare di perseguire livelli di almeno 0.5 Ul/ml nei pazienti trattati con enoxaparina 185. Inoltre, sulla base dei dati di alcuni studi osservazionali e di trial di piccole dimensioni condotti nel contesto della PCI, un'attività anti-Xa >0.5 Ul/ml risulta associata ad una minore incidenza di eventi ischemici ed emorragici<sup>186,187</sup>.

Sono state pubblicate alcune metanalisi che hanno analizzato l'efficacia di diverse EPBM confrontate singolarmente con l'ENF nei pazienti con SCA-NSTE. Una prima metanalisi, relativa a 12 studi condotti con l'impiego di differenti farmaci per un totale di 17 157 pazienti, ha confermato un significativo beneficio dell'eparina rispetto al placebo in termini di mortalità ed incidenza di IM nei pazienti con SCA-NSTE trattati con aspirina (OR 0.53; IC 95% 0.38-0.73; p=0.0001), senza rilevare una superiorità statisticamente significativa delle EBPM rispetto all'ENF in riferimento agli endpoint di efficacia e sicurezza<sup>172</sup>. Una metanalisi di tutti gli studi che hanno confrontato l'enoxaparina con l'ENF, per un numero complessivo di 21 946 pazienti, non ha evidenziato differenze significative tra i due farmaci per quanto riguarda la mortalità a 30 giorni (3.0 vs 3.0%; OR 1.00; IC 95% 0.85-1.17; p=NS). Una significativa riduzione dell'endpoint combinato di morte e IM a 30 giorni è stata invece riscontrata a favore dell'enoxaparina rispetto all'ENF (10.1 vs 11.0%; OR 0.91; IC 95% 0.83-0.99). Un'analisi post-hoc per sottogruppi ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e IM a 30 giorni nei pazienti in trattamento con enoxaparina che non avevano assunto ENF prima della randomizzazione rispetto al gruppo ENF (8.0 vs 9.4%; OR 0.81; IC 95% 0.70-0.94). Nell'intera popolazione così come nei pazienti che non avevano ricevuto terapia anticoagulante prima della randomizzazione, non sono state osservate differenze significative a 7 giorni post-randomizzazione per quanto riguarda la necessità di trasfusione (7.2 vs 7.5%; OR 1.01; IC 95% 0.89-1.14) e l'incidenza di emorragie maggiori (4.7 vs 4.5%; OR 1.04; IC 95% 0.83-1.30). Un'altra metanalisi, che ha incluso tutti gli studi condotti con enoxaparina in pazienti con SCA, non solo di tipo NSTE, ha riportato risultati analoghi<sup>188</sup>. Infine, alcuni piccoli trial hanno confrontato l'efficacia e la sicurezza delle EBPM vs ENF quando somministrate in associazione agli inibitori della GPIIb/IIIa, senza evidenziare nel complesso differenze significative relativamente agli endpoint di sicurezza e nell'efficacia in termini di endpoint hard, ad eccezione dello studio INTE-RACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment of Acute Coronary Syndrome Treatment) in cui il trattamento combinato con enoxaparina + eptifibatide si è dimostrato più efficace dell'ENF associata ad eptifibatide 189-191. Tuttavia, nessuno di questi studi aveva sufficiente potenza statistica per trarre conclusioni definitive.

La maggior parte di questi trial sono stati condotti quando la pratica clinica di routine non prevedeva l'adozione di un

approccio invasivo, anzi in alcuni di essi era persino sconsigliato; di conseguenza, tenuto conto che solo una minima parte dei pazienti arruolati era stata sottoposta a strategia invasiva, le conclusioni raggiunte da guesti studi rischiano di apparire ormai sorpassate. L'unico trial che ha valutato con metodo moderno l'enoxaparina vs l'ENF è stato il SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors), annoverando un'elevata incidenza di PCI, procedure di rivascolarizzazione, impianti di stent e terapia antipiastrinica attiva con aspirina, clopidogrel e inibitori della GPIIb/IIIa<sup>192</sup>. Questo studio ha arruolato 10 027 pazienti ad alto rischio sottoposti a valutazione invasiva precoce e a rivascolarizzazione, dei quali il 76% era stato trattato con anticoagulanti prima della randomizzazione. Non sono state osservate differenze significative in termini di mortalità e IM a 30 giorni (enoxaparina vs ENF, 14.0 vs 14.5%; OR 0.96; IC 95% 0.86-1.06; p=NS)<sup>193</sup>. I pazienti con enoxaparina hanno mostrato una maggiore incidenza di episodi emorragici, con un aumento statisticamente significativo delle emorragie maggiori secondo i criteri TIMI (9.1 vs 7.6%; p=0.008), ma a fronte di un aumento non statisticamente significativo delle emorragie gravi (2.7 vs 2.2%; p=0.08) e della necessità di trasfusione (17.0 vs 16.0%; p=0.16) secondo i criteri GUSTO. A posteriori, l'eccesso di eventi emorragici era plausibilmente ascrivibile all'elevato tasso di somministrazione di anticoagulanti pre-randomizzazione e di crossover da un anticoagulante all'altro.

Ciononostante, le EBPM, in primis l'enoxaparina, sono frequentemente utilizzate nel contesto della PCI, sebbene il monitoraggio dell'attività anticoagulante non sia semplice. La somministrazione e.v. di enoxaparina presenta un profilo farmacocinetico/farmacodinamico diverso rispetto al suo impiego per via sottocutanea. Nella PCI elettiva, l'enoxaparina viene somministrata per via e.v. alla dose di 1 mg/kg. I dosaggi testati negli studi clinici, pur essendo inferiori (generalmente 0.5 mg/kg), si sono dimostrati in grado di ottenere lo stesso picco di attività anti-Xa entro 3 min<sup>194</sup>. La somministrazione e.v. consente di ottenere un'anticoagulazione immediata e garantisce una migliore prevedibilità nell'arco di 2h. Dosaggi inferiori sono stati anche testati nello studio STEEPLE (Safety and Efficacy of Intravenous Enoxaparin in Elective Percutaneous Coronary Intervention: an International Randomized Evaluation)<sup>195</sup>, nel quale è stato riportato un tasso inferiore di episodi emorragici con enoxaparina alle dosi di 0.5 e 0.75 mg/kg rispetto all'ENF; tuttavia, lo studio non aveva sufficiente potenza statistica per individuare una differenza di efficacia tra i due dosaggi di enoxaparina.

Nei pazienti con SCA-NSTE pre-trattati con enoxaparina è raccomandata una somministrazione supplementare del farmaco quando la PCI viene eseguita entro 8h dall'ultima somministrazione sottocutanea. Trascorso questo lasso di tempo, è raccomandato un bolo aggiuntivo di 0.3 mg/kg. Il passaggio ad un altro anticoagulante durante la PCI è fortemente sconsigliato.

## 5.3.1.3 Eparina non frazionata

L'ENF è un insieme eterogeneo di catene polisaccaridiche con un peso molecolare compreso tra 2000 e 30 000 Da (nella maggior parte dei casi 15-18 000 Da). Un terzo delle molecole che si trovano all'interno di una formulazione standard di ENF contengono una sequenza polisaccaridica, che si lega con l'antitrombina e catalizza l'inattivazione del fattore Xa.

L'inibizione del fattore lla richiede la formazione di un complesso ternario eparina-antitrombina-trombina. In considerazione del fatto che l'ENF è mal assorbita per via sottocutanea, si predilige l'infusione e.v. quale via di somministrazione. Essendo la finestra terapeutica ristretta, si rende necessario il monitoraggio continuo dell'aPTT, con valori target di aPTT di 50-75 s compreso tra 1.5-2.5 volte il valore di riferimento. A livelli di aPTT più elevati corrisponde un aumento del rischio di complicanze emorragiche, senza che ciò si traduca in un maggiore beneficio antitrombotico. Valori di aPTT <50 s esercitano uno scarso effetto antitrombotico. Sono raccomandate dosi di ENF aggiustate per il peso corporeo, con un primo bolo di 60-70 UI/kg fino ad un massimo di 5000 UI, seguito da un'infusione di 12-15 UI/kg/h fino ad un massimo di 1000 UI/h. Questo regime terapeutico è quello attualmente raccomandato in quanto più verosimilmente in grado di consentire il raggiungimento dei valori target di aPTT<sup>171</sup>. L'effetto anticoagulante dell'ENF svanisce rapidamente entro poche ore dalla cessazione della somministrazione. Durante le 24h successive alla sospensione del trattamento, c'è il rischio che si inneschi nuovamente il processo coagulativo e, quindi, il paziente è ad aumentato rischio temporaneo di recidive ischemiche, anche in concomitanza di terapia con aspirina.

Un'analisi comprensiva dei dati di sei trial che hanno valutato l'ENF a breve termine vs placebo o vs un gruppo di controllo non trattato ha dimostrato una riduzione del rischio di morte e IM del 33% (OR 0.67; IC 95% 0.45-0.99; p=0.04)<sup>172</sup>. In realtà, gli effetti benefici erano pressoché interamente imputabili alla riduzione del rischio di IM. Nei trial che hanno testato la combinazione di ENF e aspirina vs aspirina da sola in pazienti con SCA-NSTE è emersa una tendenza verso un effetto positivo dell'associazione ENF + aspirina a scapito, tuttavia, di un aumentato rischio emorragico. La recidiva degli eventi che si osserva dopo sospensione del trattamento con ENF rende ragione del perché tale beneficio non perduri nel tempo, a meno che il paziente non venga sottoposto a rivascolarizzazione prima della cessazione della somministrazione del farmaco.

Nel contesto della PCI, l'ENF viene somministrata in bolo e.v. con controllo dell'ACT (nel range di 250-350 s, o di 200-250 s se associata ad un inibitore della GPIIb/IIIa) o in dosi aggiustate per il peso corporeo (generalmente 70-100 Ul/kg, o 50-60 Ul/kg se associata ad un inibitore della GPIIb/IIIa)<sup>171</sup>. In considerazione dell'estrema biodisponibilità dell'ENF, viene suggerito di regolare il dosaggio in base all'ACT, specialmente nel caso di procedure prolungate che possono richiedere somministrazioni supplementari. Non si raccomanda di effettuare l'eparinizzazione continua al termine della procedura, né prima né dopo la rimozione del catetere.

Qualora il paziente venga inviato al laboratorio di emodinamica mentre è in corso l'infusione e.v. di eparina, è necessaria la somministrazione di un'ulteriore bolo e.v. di ENF, aggiustato sulla base dei valori di ACT, in associazione ad un inibitore della GPIIb/Illa.

## 5.3.2 Inibitori diretti della trombina (bivalirudina)

Nel corso del tempo sono stati testati diversi DTI, ma solamente la bivalirudina ha trovato indicazione nel trattamento dei pazienti con SCA o sottoposti a PCI. Questo farmaco si lega direttamente alla trombina (fattore lla) ed agisce inibendo la conversione di fibrinogeno in fibrina indotta dalla trombina. La pro-

duzione di trombina viene inibita sia sulla superficie della fibrina che in fase fluida. Inoltre, possiede una migliore predittività dose-risposta derivante dalla mancanza di legame con le proteine plasmatiche. Viene eliminata per via renale. I test di coagulazione (aPTT e ACT) correlano bene con le concentrazioni plasmatiche e, quindi, ambedue i tipi di analisi possono essere impiegati per il monitoraggio dell'attività anticoagulante di questo composto.

La bivalirudina è stata inizialmente testata nel contesto della PCI. Nello studio REPLACE-2 (Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to reduced Clinical Events), la bivalirudina associata a somministrazione temporanea di inibitori della GPIIb/Illa ha mostrato una non inferiorità rispetto al trattamento combinato con ENF + inibitori della GPIIb/Illa nell'effetto protettivo dagli eventi ischemici durante PCI, ma un'incidenza significativamente più bassa di complicanze emorragiche maggiori (2.4 vs 4.1%; p<0.001). Non sono state osservate differenze significative per quanto riguarda gli endpoint *hard* a 1, 6 e 12 mesi. Attualmente, l'uso della bivalirudina è approvato per la PCI d'urgenza ed elettiva in bolo di 0.75 mg/kg seguito da 1.75 mg/kg/h. Nei pazienti con SCA-NSTE, è raccomandata la somministrazione e.v di un bolo di 0.1 mg/kg seguito da un'infusione di 0.25 mg/kg/h fino al momento della PCI.

Il solo studio che abbia testato la bivalirudina nel contesto delle SCA-NSTE è stato l'ACUITY, trial randomizzato, in aperto che ha arruolato 13 819 pazienti con SCA-NSTE a medio-alto rischio candidati a strategia invasiva<sup>196</sup>. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere uno dei tre regimi antitrombotici in studio: terapia d'associazione convenzionale con ENF o EBPM + inibitore della GPIIb/Illa (gruppo di controllo) (n = 4603), bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa (n = 4604) o bivalirudina in monoterapia (n = 4612). Il trattamento con bivalirudina veniva iniziato prima dell'esame coronarografico (bolo e.v. di 0.1 mg/kg seguito da infusione di 0.25 mg/kg/h), con somministrazione di un bolo e.v. aggiuntivo di 0.5 mg/kg seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h prima della PCI. La somministrazione del farmaco veniva sospesa al termine della procedura. Non sono state registrate differenze significative tra il gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa e il gruppo bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa relativamente all'endpoint ischemico composito a 30 giorni (7.3 vs 7.7%; RR 1.07; IC 95% 0.92-1.23; p=0.39) e all'incidenza di emorragie maggiori (5.7 vs 5.3%; RR 0.93; IC 95% 0.78-1.10; p=0.38). La bivalirudina in monoterapia ha mostrato una non inferiorità rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa nell'endpoint ischemico composito (7.8 vs 7.3%; RR 1.08; IC 95% 0.93-1.24; p=0.32), ma un tasso significativamente più basso di emorragie maggiori (3.0 vs 5.7%; RR 0.53; IC 95% 0.43-0.65; p<0.001). Di conseguenza, l'outcome clinico netto a 30 giorni era significativamente inferiore nel gruppo in monoterapia con bivalirudina rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa (10.1 vs 11.7%; RR 0.86; IC 95% 0.77-0.94; p=0.02)<sup>196</sup>

Per quanto concerne l'outcome clinico netto, la bivalirudina da sola ha dimostrato pari effetti terapeutici nella maggior parte dei sottogruppi prespecificati, ad eccezione dei pazienti che non erano stati pre-trattati con clopidogrel prima della PCI nei quali è stato riscontrato un aumento degli eventi ischemici rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/Illa (9.1 vs 7.1; RR 1.29; IC 95% 1.03-1.63).

Complessivamente, la bivalirudina associata a somministrazione temporanea di inibitori della GPIIb/IIIa si è dimostrata altrettanto efficace della combinazione eparina/EBPM + somministrazione sistematica di inibitori della GPIIb/IIIa, determinando inoltre una riduzione significativa del rischio di complicanze emorragiche maggiori<sup>197</sup>. Ciononostante, nello studio ACUITY non sono state evidenziate differenze significative tra le due strategie anticoagulanti per quanto riguarda l'outcome a breve e a lungo termine<sup>198</sup>. Infine, questi dati suggeriscono che il *crossover* dall'ENF/EBPM alla bivalirudina al momento della PCI non comporta un eccesso emorragico, ma anzi esercita un effetto protettivo contro lo sviluppo di episodi emorragici<sup>199</sup>.

## 5.3.3 Anticoagulanti in corso di valutazione

Sono attualmente in corso di valutazione alcuni nuovi farmaci anticoagulanti per il trattamento delle SCA, nella maggior parte dei casi per uso in prevenzione secondaria piuttosto che nella fase iniziale della malattia. I farmaci dotati di attività anti-Xa sono stati testati in studi di fase II<sup>200,201</sup>. L'apixaban [studio APPRAISE (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events)]<sup>202</sup> e il rivaroxaban [studio ATLAS ACS-TIMI (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin With or Without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome-46)]<sup>201</sup>, due inibitori orali diretti del fattore Xa, sono stati testati con differenti dosaggi nei pazienti con recente SCA in aggiunta al trattamento con aspirina o DAPT (acido acetilsalicilico + aspirina) per un periodo di 6 mesi. In entrambi gli studi è stato osservato un aumento dell'incidenza di episodi emorragici correlato al dosaggio, con una tendenza verso una riduzione degli eventi ischemici, particolarmente evidente nei pazienti trattati con sola aspirina. Sulla base di tali risultati, questi farmaci sono stati inseriti in studi clinici di fase III (APPRAISE-2 e ATLAS-2). L'APPRAISE-2 è stato interrotto precocemente per un eccesso di emorragie nel braccio attivo

L'inibitore diretto della trombina dabigatran è stato valutato in uno studio di *dose-finding* di fase II [RE-DEEM (Randomized Dabigatran Etexilate Dose Finding Study In Patients With Acute Coronary Syndromes (ACS) Post Index Event With Additional Risk Factors For Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin And Clopidogrel), non ancora pubblicato]. L'otamixaban, un inibitore diretto del fattore Xa per via e.v., è stato anch'esso testato in uno studio di fase II<sup>203</sup> ed è attualmente in corso di valutazione in uno studio di fase III.

# 5.3.4 Terapia d'associazione con agenti anticoagulanti e antipiastrinici

La somministrazione di anticoagulanti associata a DAPT con aspirina ed inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> è raccomandata come trattamento di prima scelta nella fase iniziale di una SCA-NSTE. La durata della terapia anticoagulante è limitata alla fase acuta, mentre viene raccomandato di proseguire la DAPT per 12 mesi, a prescindere dal fatto se il paziente debba essere sottoposto o meno a PCI e a stenting coronarico. Una discreta percentuale di pazienti (6-8%) con SCA-NSTE può presentare diverse indicazioni alla terapia anticoagulante orale a lungo termine con antagonisti della vitamina (AVK), per il riscontro ad esempio di fibrillazione atriale a rischio embolico medio-alto, protesi valvolari meccaniche o TEV. La duplice (cioè aspirina o clopidogrel + AVK) o tripla terapia (DAPT + AVK) è associata ad un rischio 3-4 volte superiore di complicanze emorragiche maggiori. La gestione di questi pazienti è alquanto problematica, in quanto è necessario mantenere un adeguato livello di anticoagulazione sia durante la fase acuta che a lungo termine. La sospensione del trattamento con AVK può tradursi in

### Raccomandazioni per la terapia anticoagulante

Raccomandazioni	Classe	<b>Livello</b> b	Ref. <sup>c</sup>
La terapia anticoagulante è raccomandata in tutti i pazienti in aggiunta a quella antipiastrinica.	I	А	171,172
Il tipo di terapia anticoagulante deve essere stabilito in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici e al profilo di efficacia-sicurezza del farmaco.	I	С	_
Per il suo profilo di efficacia-sicurezza più favorevole, è raccomandato l'impiego del fondaparinux (somministrazione sottocutanea di 2.5 mg/die).	I	А	173,175
Se il paziente è stato trattato inizialmente con fondaparinux, al momento della PCI deve essere aggiunta ENF (bolo di 85 Ul/kg in base all'ACT o di 60 Ul in caso di concomitante somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa).	I	В	178
In mancanza del fondaparinux è raccomandata l'enoxaparina (1 mg/kg x 2/die).	I	В	175,193
In mancanza del fondaparinux o dell'enoxaparina, è indicata l'ENF con valori target di aPTT di 50-70 s o altre EBPM alle dosi raccomandate.	I	С	_
Nei pazienti candidati a strategia invasiva precoce o urgente, in particolar modo se ad elevato rischio emorragico, è raccomandata la bivalirudina associata a somministrazione temporanea di inibitori della GPIIb/IIIa in alternativa alla combinazione ENF + inibitori della GPIIb/IIIa.	I	В	165,196,197
Nel contesto di una strategia meramente conservativa, la terapia anticoagulante deve essere proseguita fino alla dimissione.	I	А	175,180-182
Salvo diverse indicazioni, la terapia anticoagulante può essere sospesa dopo l'esecuzione della procedura invasiva.	lla	C	_
Non è raccomandato il crossover da un trattamento eparinico all'altro (ENF e EBPM).	III	В	171,183,193

ACT, tempo di coagulazione attivato; aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; EBPM, eparine a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; GP, glicoproteina; PCI, procedura coronarica percutanea.

un rischio maggiore di eventi tromboembolici. L'esame coronarografico, la PCI o il CABG sono interventi delicati, se non impossibili da eseguire in trattamento attivo con AVK e l'esposizione a lungo termine del paziente alla tripla terapia è ovviamente associata ad un elevato rischio emorragico. Di conseguenza, devono essere prese in considerazione una serie di misure precauzionali, come sottolineato in un recente documento di consenso sulle procedure coronariche in elezione o nella fase acuta (NSTEMI o STEMI)<sup>204</sup>. L'impianto di DES deve essere strettamente circoscritto a quei pazienti che presentano particolari condizioni cliniche e/o anatomiche, quali lesioni lunghe, vasi di piccolo calibro, obesità, ecc., in cui ci si aspetti un beneficio maggiore rispetto agli stent metallici (BMS). Qualora un paziente trattato con duplice o tripla terapia antipiastrinica debba essere sottoposto nuovamente ad esame angiografico, si deve optare preferibilmente per l'approccio radiale al fine di ridurre il rischio di sanguinamento intraprocedurale. È stato anche suggerito di non sospendere il trattamento con AVK durante la PCI allo scopo di evitare una terapia "ponte" che potrebbe comportare un maggior rischio di complicanze emorragiche ed ischemiche.

Nella fase acuta della malattia può essere prudente interrompere la somministrazione di AVK e si raccomanda di instaurare una terapia antipiastrinica e anticoagulante quando i valori di *international normalized ratio* (INR) siano <2.0. Nel medio-lungo termine, la terapia con AVK deve essere somministrata in associazione a clopidogrel e/o aspirina a basse dosi, con accurato monitoraggio dell'INR, mirando a valori *target* compresi tra 2.0 e 2.5. La durata della tripla terapia deve essere stabilita tenendo conto di alcuni fattori, quali il contesto clinico, l'impianto di BMS o DES e il rischio ischemico ed emorragico quantificato sulla base degli *score* di rischio e/o le caratteristiche basali (Tabella 6). In ragione del fatto che circa il 50% degli episodi emorragici spontanei sono di natura gastrointestinale, è opportuno ricorrere ad un'adeguata protezione gastrica mediante inibitori della pompa protonica.

## 5.4 Rivascolarizzazione coronarica

La rivascolarizzazione coronarica nel contesto di una SCA-NSTE viene eseguita per alleviare la sintomatologia, per ridurre la durata della degenza ospedaliera e per migliorare la prognosi. Le indicazioni e il *timing* della rivascolarizzazione miocardica, nonché la scelta dell'approccio più appropriato (PCI o CABG), dipendono da una serie di fattori, quali le condizioni del paziente, la presenza di fattori di rischio, le comorbilità e l'estensione e la gravità delle lesioni identificate all'angiografia coronarica.

Quanto prima possibile si deve procedere alla stratificazione del rischio al fine di identificare velocemente i soggetti ad alto rischio e di ridurre il ritardo all'approccio invasivo precoce. Tuttavia, i pazienti con SCA-NSTE rappresentano una popolazione molto eterogenea di pazienti in termini sia di rischio sia prognostici, comprendendo pazienti a basso rischio che possono trarre vantaggio da un trattamento conservativo o invasivo selettivo e pazienti ad alto rischio di morte ed eventi cardiovascolari che devono essere rapidamente indirizzati all'angiografia e alla rivascolarizzazione. Pertanto, la stratificazione del rischio diventa fondamentale ai fini della scelta della strategia terapeutica ottimale. L'analisi del profilo di rischio del paziente può essere effettuata mediante la valutazione dei criteri di alto rischio universalmente riconosciuti e/o applicando score di rischio predefiniti come quello GRACE (vedi paragrafo 4.4)<sup>205</sup>.

## 5.4.1 Approccio invasivo versus approccio conservativo

Numerosi studi clinici randomizzati controllati (RCT) e diverse metanalisi hanno valutato gli effetti di un approccio invasivo di routine vs un approccio conservativo o invasivo selettivo a breve e a lungo termine. I benefici derivanti dalla rivascolarizzazione sono difficili da confrontare, e in questi studi tendono ad essere sottostimati a causa di una quota variabile di pazienti trattati inizialmente con approccio conservativo che sono stati poi sottoposti a rivascolarizzazione (le percentuali di *crossover* 

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

vanno dal 28% fino al 58%). In linea di massima, i benefici risultano maggiormente evidenti quando la differenza nei tassi delle procedure di rivascolarizzazione tra i gruppi assegnati a strategia invasiva e conservativa sono elevati. Inoltre, i risultati di questi studi erano verosimilmente inficiati da un bias di selezione, giacché in alcuni casi erano stati arruolati pazienti consecutivi mentre in altri erano stati esclusi quelli con grave instabilità.

Una metanalisi di 7 RCT ha confrontato l'angiografia di routine seguita da rivascolarizzazione con una strategia invasiva selettiva, evidenziando una riduzione dell'incidenza di morte e IM a favore della strategia invasiva di routine, con una tendenza statisticamente non significativa verso una minore frequenza degli eventi fatali e una riduzione significativa solo per l'IM<sup>206</sup>. Tuttavia, nella prima fase ospedaliera era stato osservato un rischio significativamente superiore di morte e di morte associata ad IM nel gruppo assegnato alla strategia invasiva di routine. Occorre però sottolineare che 4 dei 7 studi inclusi in questa metanalisi risalivano all'epoca pre-moderna e l'utilizzo degli stent e degli inibitori della GPIIb/Illa era stato minimo. Un'altra metanalisi, che ha incluso 7 trial nei guali era stata adottata una terapia medica più attuale, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di morte per tutte le cause e di IM non fatale a 2 anni nel gruppo randomizzato a strategia invasiva precoce rispetto al gruppo trattato con approccio conservativo, senza eccesso di mortalità e IM non fatale ad 1 mese<sup>207</sup>. Una metanalisi più recente, che ha inglobato 8 RCT, ha riportato una significativa riduzione dei tassi di morte, IM e riospedalizzazione ad 1 anno nei pazienti con SCA assegnati a strategia invasiva<sup>208</sup>, anche se tale effetto favorevole era fondamentalmente determinato da un miglior outcome nei pazienti (ad alto rischio) con positività dei biomarker. In un'analisi specifica per sesso, le donne e gli uomini con elevazione dei marcatori cardiaci hanno mostrato un analogo beneficio e, ancora più importante, le donne con biomarker negativi hanno mostrato una tendenza verso una incidenza di eventi più elevata con la strategia invasiva precoce, il che lascia intendere che le procedure invasive precoci devono essere evitate nei pazienti di sesso femminile a basso rischio e con negatività della troponina. Una recente metanalisi, basata sui singoli dati dei pazienti arruolati negli studi FRISC-2, ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes) e RITA-3 (Randomized Intervention Trial of unstable Angina-3) che hanno confrontato la strategia invasiva di routine vs quella invasiva selettiva, ha riportato una riduzione della mortalità e degli eventi di IM non fatale a 5 anni di follow-up, particolarmente evidente nei pazienti ad alto rischio<sup>209</sup>. L'età, il diabete, un pregresso IM, la presenza di sottoslivellamento del tratto ST, uno stato ipertensivo, l'indice di massa corporea (<25 o >35 kg/m<sup>2</sup>) e la strategia terapeutica sono risultati tutti fattori predittivi indipendenti di morte e IM non fatale al follow-up<sup>209</sup>. Nei gruppi di pazienti a basso-medio rischio è stata osservata una riduzione del rischio assoluto di mortalità cardiovascolare o IM del 2.0-3.8%, mentre in quelli ad alto rischio è stata evidenziata una riduzione del rischio assoluto dell'11.1%. Questi dati sono a favore di una strategia invasiva di routine, ma allo stesso tempo sottolineano l'importanza della stratificazione del rischio nel processo decisionale terapeutico.

Le diverse categorie di pazienti ad alto rischio che possono trarre beneficio da un trattamento invasivo precoce (diabetici, anziani, affetti da insufficienza renale) sono analizzate nei rispettivi paragrafi.

## 5.4.2. Timing dell'angiografia e dell'intervento

Malgrado siano stati condotti numerosissimi studi atti a valutare il *timing* ottimale per eseguire l'angiografia e la rivascolarizzazione nel contesto delle SCA-NSTE, i pazienti a rischio molto elevato, vale a dire quelli con angina refrattaria, grave scompenso cardiaco, aritmie ventricolari minacciose o instabilità emodinamica, sono stati quasi sempre esclusi dagli RCT, facendo sì che non emergessero chiare evidenze a supporto di una procedura potenzialmente salvavita. Questo tipo di pazienti possono presentarsi con un IM in atto e devono essere immediatamente sottoposti a valutazione invasiva (<2h), indipendentemente dai rilievi elettrocardiografici e dai risultati dei test per la determinazione dei biomarker.

In passato si è dibattuto se l'angiografia precoce seguita dalla rivascolarizzazione fosse associata ad un rischio precoce<sup>206</sup>. Cinque RCT prospettici hanno confrontato una strategia invasiva estremamente precoce (0.5-14h) vs una strategia invasiva differita (21-86h), ma di guesti solamente il TIMACS (Timing of Intervention in Patients with Acute Coronary Syndromes) presentava un campione numericamente adequato (per un quadro generale si rimanda alle linee quida ESC sulla rivascolarizzazione<sup>148</sup>). In una metanalisi di 4 studi – ABOARD (Angioplasty to Blunt the Rise of Troponin in Acute Coronary Syndromes Randmized for an Immediate or Delayed Intervention)<sup>210</sup>, ELISA (Early or Late Intervention in unStable Angina)<sup>211</sup>, ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling Off)<sup>170</sup> e TIMACS<sup>212</sup> – il cateterismo precoce seguito dalla procedura coronarica nei primi giorni del ricovero si è dimostrato sicuro e più vantaggioso in termini di riduzione delle recidive ischemiche (-41%) e della durata della degenza ospedaliera (-28%)<sup>213</sup>. Per quanto riguarda gli endpoint hard, solamente lo studio OPTIMA (Optimal Timing of PCI in Unstable Angina), di piccole dimensioni, ha evidenziato un'aumentata incidenza di IM correlato alla procedura nei pazienti sottoposti a strategia immediata (1.2h) rispetto a quelli assegnati a strategia differita (25h)<sup>214</sup>. Viceversa, l'ABOARD non ha confermato tale differenza nell'incidenza degli episodi infartuali, definiti dal picco di troponina, nel confronto tra una strategia di intervento immediato (1.2h) e una di intervento differito al giorno lavorativo seguente (media 21h)<sup>210</sup>.

Tenuto conto dell'eterogeneità dei profili di rischio, il timing ottimale per l'approccio invasivo può variare fra le diverse coorti di rischio. Evidenze sempre più numerose depongono per un beneficio della strategia invasiva attuata entro 24h nei pazienti ad alto rischio. Nel TIMACS, i pazienti ad alto rischio (GRACE score >140) randomizzati a strategia precoce (≤24h), rispetto a quelli assegnati a strategia differita (≥36h), hanno mostrato una riduzione significativa del 38% di morte, IM ed ictus a 6 mesi, mentre non sono state osservate differenze significative nei pazienti con un profilo di rischio medio-basso (GRACE score ≤140)<sup>212</sup>. Occorre inoltre sottolineare che in questo studio l'applicazione di una strategia invasiva precoce non ha avuto alcun effetto negativo sugli outcome di sicurezza. Nell'analisi dei dati dello studio ACUITY, il differimento della PCI di oltre 24h è risultato un fattore predittivo indipendente di mortalità a 30 giorni e ad 1 anno<sup>215</sup>. Tale aumento dell'incidenza di eventi ischemici era evidente soprattutto nei pazienti a rischio moderatoalto (in base al TIMI risk score).

Un'appropriata terapia farmacologica aggiuntiva riveste un ruolo importante nell'ambito di una strategia invasiva, ma il pre-trattamento non deve comunque ritardare l'esecuzione dell'esame angiografico e dell'intervento<sup>151</sup>. Un approccio invasi-

vo differito intenzionalmente ai fini della stabilizzazione del paziente con somministrazione di inibitori della GPIIb/Illa (strategia "cooling off") non determina alcun beneficio<sup>151,170</sup>.

In conclusione, il timing della coronarografia e della rivascolarizzazione dipende dal profilo di rischio di ciascun paziente. I pazienti che presentano un rischio molto elevato (secondo la definizione sopra riportata) devono essere presi in considerazione per l'angiografia d'urgenza (<2h). Nei pazienti ad alto rischio con un GRACE risk score > 140 o almeno un criterio maggiore di alto rischio, l'attuazione di una strategia precocemente invasiva entro 24h sembra essere l'arco temporale più ragionevole, il che implica il rapido trasferimento dei pazienti ricoverati presso ospedali sprovvisti di struttura emodinamica. Nelle categorie di pazienti a basso rischio con un GRACE risk score <140 ed almeno un criterio di alto rischio (Tabella 9), la valutazione invasiva può essere rinviata senza che ciò comporti un aumento del rischio, ma deve essere eseguita durante la degenza ospedaliera, preferibilmente entro 72h dal ricovero. In guesti pazienti non è obbligatorio il trasferimento immediato, che deve comunque essere organizzato entro 72h (ad es. nel caso di pazienti diabetici). In altre categorie di pazienti a basso rischio, in assenza di sintomi recidivanti, si deve procedere a valutazione non invasiva per il rilevamento di ischemia inducibile e, in caso di riscontro positivo, deve essere eseguita la coronarografia.

## 5.4.3 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico

Nessun RCT ha confrontato specificatamente la PCI con il CABG nei pazienti con SCA-NSTE. In tutti i trial di confronto tra strategia precoce vs differita o tra strategia invasiva vs trattamento medico, la decisione di eseguire l'intervento di CABG o la PCI era sempre lasciata a discrezione del ricercatore.

Nei pazienti stabili con SCA, la scelta della modalità di rivascolarizzazione segue gli stessi criteri previsti in presenza di CAD stabile<sup>148</sup>. Circa un terzo dei pazienti mostra malattia monovasale all'angiografia, il che consente nella maggioranza dei casi di effettuare una PCI *ad hoc*; un altro 50% mostra invece malattia multivasale<sup>181,182</sup> e la decisione diviene più complessa, richiedendo la valutazione dell'opzione più opportuna tra PCI della lesione *culprit*, PCI multivasale, CABG o, in alcuni casi, una procedura di rivascolarizzazione combinata (ibrida). La scel-

**Tabella 9.** Criteri di alto rischio con indicazione al trattamento invasivo.

## Criteri primari

Marcata elevazione o decremento delle concentrazioni di troponina<sup>a</sup> Modificazioni dinamiche del tratto ST o dell'onda T (sintomatiche o silenti)

## Criteri secondari

Diabete mellito

Insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m²)

Disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione <40%)

Angina post-infartuale precoce

Recente PCI

Pregresso CABG

GRACE risk score medio-alto (Tabella 5)

CABG, bypass aortocoronarico; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; PCI, procedura coronarica percutanea.

<sup>a</sup>marcata elevazione/decremento sulla base dei requisiti di precisione analitica (vedi paragrafo 3.2.3).

ta della strategia ottimale di rivascolarizzazione deve tenere conto delle condizioni cliniche, nonché della gravità e distribuzione della CAD e delle caratteristiche delle lesioni.

La PCI della lesione responsabile rappresenta generalmente la scelta preferenziale nella maggioranza dei pazienti affetti da malattia multivasale. Malgrado non esistano studi randomizzati che abbiano valutato in maniera adeguata una strategia di *stenting* multivasale per stenosi significative rispetto allo *stenting* circoscritto alla sola lesione *culprit*, in un ampio database relativo a 105 866 pazienti con SCA-NSTE associata a CAD multivasale è stata confrontata la PCI multivasale con quella monovasale<sup>216</sup>. A parità di mortalità e morbilità intraospedaliera, il successo procedurale mediante PCI multivasale è risultato più basso, sebbene non fossero riportati i risultati a lungo termine.

L'intervento di CABG è stato confrontato con la PCI in un'analisi propensity-matched relativa ai pazienti con malattia multivasale arruolati nello studio ACUITY<sup>217</sup>. Nel gruppo dei pazienti sottoposti a PCI è stata riscontrata una minore incidenza di ictus, IM, sanguinamenti e danno renale e una analoga mortalità a 1 mese e ad 1 anno, ma di contro è stata evidenziata una incidenza significativamente più elevata di procedure di rivascolarizzazione non programmate sia ad 1 mese che ad 1 anno. Dopo aver applicato il matching per il propensity score, però, era stato considerato solamente il 43% dei pazienti sottoposti a CABG, con una marcata tendenza verso un'incidenza più elevata di eventi avversi cardiaci maggiori ad 1 anno con la rivascolarizzazione mediante PCI rispetto a quella mediante CABG (25.0 vs 19.5%; p=0.05). Questi risultati sono in linea con quelli dello studio SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery), che ha incluso il 28.5% di pazienti con recente SCA in entrambi i bracci di trattamento con PCI o CABG<sup>218</sup>. Tuttavia, non è stata riportata una sottoanalisi di questi pazienti.

Qualora sussistano i presupposti clinici ed angiografici per l'esecuzione della PCI ad hoc immediatamente dopo la coronarografia, l'opportunità di una PCI della lesione culprit nel singolo paziente non prevede necessariamente una valutazione da parte dell'Heart Team (team multidisciplinare coinvolto nel processo decisionale)148. Ciononostante, l'Heart Team di ciascun Centro deve provvedere alla stesura di protocolli incentrati sul SYNTAX score, in cui vengano definiti i criteri anatomici specifici e le diverse categorie di pazienti che possono essere trattati con procedura ad hoc o che debbano essere avviati direttamente ad intervento di CABG<sup>219</sup>. Nel caso di pazienti che, dopo la PCI della lesione culprit, sulla base del SYNTAX score ricadono nei due terzili superiori, questi devono essere esaminati dall'Heart Team nell'ottica di una valutazione funzionale delle restanti lesioni che comprenda anche l'analisi delle eventuali comorbilità e delle caratteristiche individuali.

## 5.4.4 Bypass aortocoronarico

Circa il 10% dei pazienti ricoverati per SCA-NSTE viene sottoposto ad intervento chirurgico di CABG durante la prima ospedalizzazione<sup>220</sup>. Mentre il beneficio derivante dalla PCI nei pazienti con SCA-NSTE è correlato alla precocità dell'intervento, il vantaggio derivante dal CABG è massimo quando i pazienti vengono operati dopo essere stati stabilizzati per alcuni giorni mediante terapia medica a seconda del rischio individuale. Non essendo disponibili studi randomizzati di confronto tra l'intervento precoce vs tardivo di CABG, il consenso generale è che nei pazienti con concomitante CAD severa questo deb-

ba essere eseguito a distanza di 48-72h dalla PCI della lesione culprit. In una analisi di un ampio database di pazienti consecutivi ricoverati per SCA. l'esecuzione precoce del CABG, persino nei pazienti a rischio più elevato, è risultata associata ad una mortalità intraospedaliera molto bassa<sup>221</sup>. Nei pazienti con NSTEMI trattati con il programma CRUSADE e ACTION-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get With The Guidelines), l'analisi aggiustata e non aggiustata non ha evidenziato alcuna differenza di outcome tra chirurgia precoce (≤48h) e chirurgia differita durante l'ospedalizzazione (>48h), sebbene l'intervento di CABG fosse stato rinviato più frequentemente nei pazienti ad alto rischio, stando ad indicare che il timing dell'intervento è verosimilmente stabilito in modo appropriato sulla base del giudizio clinico multidisciplinare<sup>222</sup>. Pertanto, nei pazienti candidati a CABG, il timing dell'intervento deve essere personalizzato, tenendo conto della sintomatologia, delle condizioni emodinamiche, dell'anatomia coronarica, del riscontro di ischemia inducibile e della riserva di flusso coronarico in ciascun paziente. In presenza di ischemia in atto o ricorrente, aritmie ventricolari o instabilità emodinamica, l'intervento di CABG deve essere eseguito immediatamente. Nei pazienti con malattia del tronco comune o malattia trivasale con interessamento del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore l'intervento chirurgico deve essere eseguito nel corso della stessa ospedalizzazione. Nel quadro del processo decisionale, nei pazienti candidati a CABG pre-trattati con terapia antipiastrinica aggressiva è importante tenere conto del rischio di complicanze emorragiche 142,223,224. Ad ogni modo, il pre-trattamento con duplice o tripla terapia antipiastrinica costituisce solo una controindicazione relativa alla rivascolarizzazione precoce mediante CABG e non richiede l'adozione di specifici accorgimenti chirurgici atti a minimizzare il sanguinamento. Nei pazienti pretrattati con tienopiridine che devono essere sottoposti a chirurgia d'emergenza prima della fine del periodo di wash-out, al fine di ridurre al minimo il rischio emorragico e le complicanze che ne possono derivare, è necessario optare per l'intervento di CABG off-pump utilizzando un circuito miniaturizzato di bypass cardiopolmonare, tecniche di risparmio di sanque o trasfusioni di piastrine.

## 5.4.5 Procedura coronarica percutanea

L'outcome dopo PCI nelle SCA-NSTE è nettamente migliorato con l'impiego degli stent intracoronarici e delle attuali terapie antitrombotica e antipiastrinica. Come per tutti i pazienti sottoposti a PCI, l'impianto di stent in questo contesto contribuisce a ridurre il rischio di un'improvvisa chiusura del vaso con successiva restenosi. Sebbene i pazienti con recente SCA-NSTE rappresentino il 50% di quelli arruolati nella maggior parte dei trial sulla PCI, la sicurezza e l'efficacia dei DES non sono mai state esaminate in modo prospettico in questa particolare popolazione. In ragione del processo di attivazione piastrinica e del substrato infiammatorio che caratterizzano le SCA, l'impianto di DES può comportare un esito differente rispetto a quanto osservabile nei pazienti stabili. Malgrado ciò, nell'HORIZONS-AMI, uno studio randomizzato di confronto tra DES e BMS in pazienti con STEMI, non sono emersi particolari problemi di sicurezza, ma è stata invece evidenziata una marcata riduzione dell'incidenza di restenosi e di nuova rivascolarizzazione non programmata dopo impianto di DES<sup>225</sup>. Non essendo disponibili studi randomizzati condotti nel contesto delle SCA-NSTE, la scelta di quale stent utilizzare, BMS vs DES, deve basarsi sulla valutazione individuale del rapporto rischi/benefici<sup>226</sup>. A prescindere dal tipo di stent, la DAPT deve essere proseguita per 12 mesi. Nei pazienti con indicazione assoluta alla terapia anticoagulante a lungo termine, possono essere presi in considerazione l'impianto di BMS, l'angioplastica con solo pallone o il CABG al fine di limitare ad 1 mese la durata della tripla terapia. Nei pazienti con NSTEMI è contemplata la possibilità di ricorrere alla tromboaspirazione, ma gli eventuali benefici per i pazienti con SCA-NSTE non sono stati valutati in studi randomizzati prospettici<sup>227</sup>. Attualmente resta da chiarire se i segmenti coronarici con stenosi non significative che mostrano caratteristiche di vulnerabilità meritino un trattamento meccanico; pertanto, al momento questa opzione non trova indicazione. Per quanto riguarda l'uso dell'ecografia intravascolare e della FFR si rimanda al paragrafo 3.2.4.

### Raccomandazioni per la valutazione invasiva e per la rivascolarizzazione

Raccomandazioni	Classe	Livellob	Ref.c
Nei pazienti con:  - almeno un criterio di alto rischio (Tabella 9)  - sintomi recidivanti è indicata una strategia invasiva (entro 72h dalla prima presentazione).	I	А	148
Nei pazienti a rischio estremamente elevato di eventi ischemici (angina refrattaria, scompenso cardiaco, aritmie ventricolari minacciose o instabilità emodinamica) è raccomandata la coronarografia d'urgenza (<2h).	ı	С	148,209
Nei pazienti con GRACE risk score >140 o con almeno uno dei criteri primari di alto rischio è raccomandata una strategia invasiva <b>precoce</b> (<24h).	I	А	212,215
Nei pazienti a basso rischio senza sintomi recidivanti si raccomanda di procedere a rilevamento non invasivo di ischemia inducibile prima di optare per la valutazione invasiva.	I	А	54,55,148
La modalità di rivascolarizzazione (PCI ad hoc della lesione culprit/PCI multivasale/CABG) deve essere selezionata in base alle condizioni cliniche del paziente e alla gravità della malattia, vale a dire la distribuzione e le caratteristiche delle lesioni all'angiografia (es. SYNTAX score) secondo il protocollo dell'Heart Team locale.	I	C	-
Non essendovi problemi di sicurezza correlati all'uso dei DES nelle SCA, l'impiego dei questi stent è indicato su base individuale tenendo conto delle caratteristiche basali, dell'anatomia coronarica e del rischio emorragico.	Ī	А	225,226
Non è raccomandata la PCI di lesioni non significative.	III	C	_
Nei pazienti a basso rischio non è raccomandata la valutazione invasiva di routine.	III	А	148,208

CABG, bypass aortocoronarico; DES, stent medicato; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta.

aclasse della raccomandazione.

blivello di evidenza.

creferenza bibliografica.

## 5.5. Popolazioni e condizioni particolari

## 5.5.1 Il paziente anziano

Il termine "anziano" viene arbitrariamente utilizzato per definire diverse fasce di età. Come cut-off tradizionale è stata finora considerata l'età di 65 anni, ma dato il progressivo invecchiamento della popolazione sembrerebbe più appropriato stabilire un cut-off di 75, se non di 80, anni. Aldilà dell'età biologica, devono essere tenute presenti le eventuali comorbilità e condizioni associate, quali lo stato di fragilità, il declino funzionale e cognitivo e la dipendenza fisica.

La percentuale dei pazienti di età >75 anni inclusa nei registri europei sulle SCA-NSTE varia dal 27% al 34%<sup>228,229</sup>. A fronte della quota consistente di pazienti anziani inclusa nei registri, quelli con età >75 anni arruolati nei recenti trial sulle SCA-NSTE rappresentano meno del 20%. Anche quando i pazienti anziani sono arruolati negli studi clinici, quelli randomizzati presentano un numero di comorbilità di gran lunga inferiore a quello della popolazione anziana che si incontra nella pratica clinica quotidiana<sup>230</sup>. Pertanto, risulta discutibile la trasferibilità dei risultati dei trial ai pazienti anziani osservati nella pratica clinica di routine.

Diagnosi e stratificazione del rischio nel paziente anziano La presentazione clinica di una SCA-NSTE nel paziente anziano è spesso atipica e in questa popolazione la sintomatologia è verosimilmente lieve<sup>15</sup>. Fra i pazienti anziani con presentazione atipica della SCA-NSTE, il sintomo principale è rappresentato dalla dispnea, mentre la sincope, il senso di malessere e lo stato confusionale sono meno frequenti. Il più delle volte, l'ECG non evidenzia alcuna particolare modificazione del tratto ST. I pazienti anziani sono colpiti più frequentemente da una SCA-NSTE piuttosto che da uno STEMI.

Nelle SCA-NSTE, l'età rappresenta uno dei fattori predittivi di rischio più importanti<sup>50</sup>. I pazienti di età >75 anni hanno un tasso di mortalità doppio rispetto a quelli di età <75 anni. La prevalenza di complicanze correlate alla SCA, come lo scompenso cardiaco, il sanguinamento, l'ictus, l'insufficienza renale e le infezioni, subisce un netto incremento con l'avanzare dell'età.

## Considerazioni terapeutiche

Il paziente anziano in terapia medica è a rischio più elevato di effetti collaterali. Ciò è particolarmente vero nel caso del rischio emorragico associato alla somministrazione di farmaci antipiastrinici e anticoagulanti, ma anche per quanto riguarda la comparsa di ipotensione, bradicardia e insufficienza renale. Oltre al rischio emorragico intrinseco, il paziente anziano è più frequentemente esposto a sovradosaggio dei farmaci antitrombotici che sono eliminati per via renale<sup>231</sup>.

Il rischio di emorragie maggiori correlato all'impiego dell'ENF, dell'enoxaparina, degli inibitori della GPIIb/IIa e del recettore P2Y<sub>12</sub> è significativamente più elevato nei pazienti anziani. Nello studio SYNERGY, non sono state riscontrate differenze in termini di morte o IM a 30 giorni, né di mortalità a 30 giorni e ad 1 anno tra i pazienti di età >75 anni trattati con ENF o enoxaparina. Tuttavia, i pazienti trattati con enoxaparina hanno mostrato una maggiore incidenza di sanguinamento maggiore secondo i criteri TIMI e di sanguinamento grave secondo i criteri GUSTO. Di conseguenza, nei pazienti anziani l'enoxaparina deve essere usata con molta cautela, aggiustando il dosaggio in base alla funzionalità renale. Nei pazienti di età >75 anni, la dose deve essere ridotta a 1 mg/kg/die e deve essere monitorata l'attività anti-Xa<sup>232</sup>. Nell'OASIS-5, i pazienti di età

### Raccomandazioni per il trattamento del paziente anziano

Raccomandazioni	Classe	Livello <sup>b</sup>	Ref.c
Tenuto conto della frequente presentazione atipica, nei pazienti anziani (>75 anni) la ricerca di una SCA-NSTE deve essere intrapresa a livelli di sospetto inferiori.	I	С	15,230
Nel paziente anziano le decisioni terapeutiche devono essere prese in base all'aspettativa di vita, alla presenza di comorbilità, alla qualità di vita, alle preferenze e ai desideri personali.	I	С	230
Nel paziente anziano la scelta e il dosaggio dei farmaci antitrombotici deve essere personalizzata al fine di prevenire la comparsa di effetti collaterali.	I	С	230
I pazienti anziani devono essere presi in considerazione per una strategia invasiva precoce con eventuale rivascolarizzazione dopo averne accuratamente soppesato i rischi ed i benefici.	lla	В	233-235

SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST. 

aclasse della raccomandazione.

>65 anni hanno mostrato un rischio emorragico significativamente più basso con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina<sup>175</sup>.

Tendenzialmente, è poco probabile che i pazienti anziani vengano sottoposti a strategia invasiva dopo una SCA-NSTE, diversi report di singoli trial hanno documentato un effetto terapeutico a favore della strategia invasiva nei pazienti di età >65 anni<sup>233,234</sup>. In una analisi per sottogruppi dello studio TACTICS (Treat angina with Aggrastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-TIMI 18, i pazienti con SCA-NSTE di età >75 anni sono stati quelli che hanno tratto maggiore beneficio dalla strategia invasiva in termini di riduzione del rischio sia assoluto che relativo, a fronte tuttavia di un aumento del rischio di emorragia maggiore e della necessità di trasfusione<sup>235</sup>. Questi risultati sono stati confermati in una recente metanalisi<sup>209</sup>.

Le decisioni sul programma terapeutico dovranno basarsi sulla valutazione individuale del rischio ischemico ed emorragico, dell'aspettativa di vita, delle comorbilità, della qualità di vita, delle preferenze del paziente e del rapporto rischio/beneficio della rivascolarizzazione.

## 5.5.2 Questioni correlate al sesso

Generalmente le donne con SCA-NSTE sono più anziane degli uomini e sono affette da un numero superiore di patologie concomitanti, quali diabete, ipertensione, scompenso cardiaco e altre comorbilità<sup>236-238</sup>. Più frequentemente la presentazione è atipica e comprende la dispnea o sintomi di scompenso cardiaco<sup>228,239</sup>. Malgrado un differente profilo di rischio in condizioni basali, le donne e gli uomini con SCA-NSTE hanno una prognosi simile, ad eccezione dei pazienti anziani di sesso femminile che sembrano aver una prognosi migliore rispetto a quelli di sesso maschile, forse in parte imputabile ad una maggiore prevalenza di CAD non ostruttiva osservata alla coronarografia nelle donne<sup>238</sup>. Di contro, le donne con SCA-NSTE presentano un rischio emorragico più elevato degli uomini.

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

### Considerazioni terapeutiche

Per la maggior parte degli agenti terapeutici non sono emerse differenze correlate al sesso per quanto riguarda l'effetto terapeutico, ma le donne con SCA-NSTE hanno meno probabilità degli uomini di ricevere terapie basate sull'evidenza, comprese le procedure diagnostiche invasive e la rivascolarizzazione coronarica<sup>236,237,240</sup>.

Sono stati pubblicati risultati contrastanti circa l'influenza del genere sugli effetti terapeutici di una strategia invasiva nelle SCA-NSTE. Se da un lato alcuni studi osservazionali hanno riportato un miglioramento dell'outcome a lungo termine in donne consecutive assegnate a strategia invasiva precoce, dall'altro in una metanalisi il beneficio derivante dalla strategia invasiva è risultato a favore solo degli uomini, mentre nessun effetto favorevole è stato riscontrato nelle donne ad un followup di 1 anno<sup>241</sup>. Inoltre, una serie di studi randomizzati<sup>233,242</sup> hanno documentato una maggiore incidenza di morte e IM non fatale nelle donne con SCA-NSTE sottoposte a strategia invasiva precoce. Una significativa interazione tra sesso e trattamento prescritto è stata riscontrata nello studio FRISC-2 nel corso di 5 anni di follow-up, in cui una strategia invasiva ha determinato una riduzione significativa della mortalità e degli episodi infartuali nei pazienti di sesso maschile ma non in quelli di sesso femminile<sup>234</sup>.

Una metanalisi della Cochrane Collaboration ha evidenziato un beneficio significativo a lungo termine in relazione all'incidenza di morte e IM (RR 0.73; IC 95% 0.59-0.91) nelle donne assegnate a strategia invasiva rispetto a quelle sottoposte a strategia conservativa, malgrado il riscontro di un rischio precoce<sup>2443</sup>. Alcuni studi suggeriscono che una strategia invasiva precoce possa comportare effetti favorevoli unicamente nei pazienti di sesso femminile ad alto rischio, come quelli con elevazione della troponina<sup>244</sup> o malattia multivasale. Risultati paralleli sono stati riportati per quanto riguarda l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa nelle donne<sup>245</sup>. In una popolazione di 35 128 pazienti di cui erano disponibili i dati angiografici, derivati da una analisi raggruppata di 11 studi, la mortalità a 30 giorni è risultata sovrapponibile fra i due sessi, indipendentemente dal tipo di SCA, dopo aggiustamento per la gravità della malattia documentata all'angiografia. Le differenze correlate al sesso nella mortalità a 30 giorni osservate nei pazienti con SCA risultano fortemente attenuate dopo aggiustamento per le caratteristiche basali, i rilievi angiografici e le strategie terapeutiche<sup>246</sup>.

Questi dati indicano, quindi, che una strategia invasiva precoce di routine deve essere presa in considerazione nelle donne sulla base delle stesse considerazioni valide per gli uomini, vale a dire dopo un'accurata stratificazione del rischio ischemico ed emorragico che comprenda l'esecuzione dell'ECG, l'analisi dei marcatori cardiaci, le comorbilità e l'utilizzo degli score di rischio (vedi paragrafo 4).

### Raccomandazioni per il trattamento del paziente di sesso femminile

Raccomandazioni	Classe	Livello <sup>b</sup>	Ref.c
Le donne devono essere valutate e trattate alla stregua degli uomini.	I	В	246

aclasse della raccomandazione.

### 5.5.3 Diabete mellito

Il 20-30% circa dei pazienti con SCA-NSTE sono affetti da diabete accertato e in un'altrettanta percentuale il diabete resta non diagnosticato o si riscontra una ridotta tolleranza al glucosio<sup>247</sup>. La Euro Heart Survey ha documentato che il 37% dei pazienti con SCA-NSTE è affetto da diabete noto o di nuova diagnosi<sup>248</sup>. I pazienti diabetici sono generalmente più anziani, più spesso di sesso femminile e presentano un maggior numero di comorbilità, quali ipertensione e insufficienza renale, e più verosimilmente mostrano sintomi atipici e sono più inclini a sviluppare complicanze, in particolar modo scompenso cardiaco ed eventi emorragici<sup>248</sup>.

La presenza di diabete mellito costituisce un fattore predittivo indipendente di mortalità nei pazienti con SCA-NSTE ed è associata ad un rischio di mortalità 2 volte superiore<sup>249,250</sup>. Inoltre, i pazienti con ridotta tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno hanno una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti senza anomalie del metabolismo glucidico, ma una prognosi migliore rispetto ai pazienti con diabete accertato.

Il riscontro di iperglicemia al momento del ricovero o successivamente durante il decorso ospedaliero costituisce un potente marker indipendente di prognosi avversa nei pazienti con SCA, a prescindere o meno dalla presenza di diabete, e può risultare un marker di rischio persino più importante del diabete diagnosticato<sup>251</sup>.

## Considerazioni terapeutiche

Dati provenienti dai registri hanno dimostrato che i pazienti diabetici con SCA-NSTE non solo sono a rischio più elevato di sviluppare eventi cardiovascolari a breve e lungo termine, ma sono anche sottotrattati rispetto ai pazienti non diabetici. Nei registri europei, la rivascolarizzazione (qualsiasi forma), le tienopiridine e gli inibitori della GPIIb/IIIa sono prescritti meno frequentemente nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, con ovvie ripercussioni sulla mortalità intraospedaliera e a lungo termine (5.9 vs 3.2% a 1 mese, 15.2 vs 7.6% a 1 anno). Inoltre, i pazienti diabetici hanno meno probabilità di ricevere terapie di riperfusione o di essere sottoposti a procedura di rivascolarizzazione rispetto ai non diabetici<sup>248,250</sup>.

I diabetici rappresentano una categoria di pazienti ad alto rischio e, pertanto, necessitano di un trattamento farmacologico e invasivo aggressivo. Inoltre, deve essere applicato un programma completo di prevenzione secondaria che comprenda un'appropriata terapia farmacologica e le modifiche dello stile di vita<sup>252</sup>.

I dati disponibili sul ruolo di un rigoroso controllo glicemico nei pazienti con IM si sono ad oggi dimostrati inconclusivi<sup>251</sup>. Nello studio DIGAMI (Diabetes, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) condotto su pazienti con STEMI, un rigoroso controllo glicemico mediante somministrazione e.v. di insulina ha determinato una riduzione della mortalità ad 1 anno del 30%, ma questi risultati non sono stati confermati nel DIGAMI-2. In recenti studi su pazienti diabetici prevalentemente stabili o ricoverati in terapia intensiva, l'applicazione di un rigoroso controllo glicemico non ha comportato alcun miglioramento dell'outcome, ma anzi è risultato associato ad un tasso maggiore di eventi correlati alla frequente insorgenza di episodi di ipoglicemia<sup>253</sup>. Fino a quando non si renderanno disponibili ulteriori dati, il trattamento deve mirare a prevenire la comparsa sia di iperglicemia [concentrazioni glicemiche >10-11 mmol/l (>180-200 mg/dl)] sia di ipoglicemia [<5 mmol/l (<90 mg/dl)]. Non esistono evidenze a supporto dei potenziali be-

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

nefici sull'outcome derivanti dalla somministrazione di glucosioinsulina-potassio, che al contrario può produrre effetti persino deleteri<sup>254</sup>.

Nei pazienti diabetici, la rivascolarizzazione si accompagna ad una serie di problemi particolari. La CAD si presenta solitamente diffusa ed estesa ed i tassi di restenosi e di occlusione del vaso dopo PCI o CABG sono più elevati. La necessità di nuova procedura di rivascolarizzazione è più frequente dopo PCI che dopo CABG. In questa categoria di pazienti ad alto rischio, un approccio invasivo precoce si è dimostrato vantaggioso, con effetti favorevoli più consistenti nei diabetici rispetto ai non diabetici<sup>255</sup>.

In pazienti diabetici non selezioni affetti da malattia multivasale, l'intervento di CABG rispetto alla PCI sembra determinare un miglior outcome. In una metanalisi dei dati individuali di 7812 pazienti valutati in 10 studi randomizzati, i pazienti diabetici sottoposti a CABG hanno mostrato una riduzione significativa della mortalità ad un follow-up di 5.9 anni rispetto a quelli sottoposti a PCI<sup>256</sup>. Non sono state osservate differenze tra CABG e PCI per quanto riguarda la mortalità totale (15 vs 16%; HR 0.91; IC 95% 0.82-1.02; p=0.12), mentre è stata documentata una mortalità significativamente inferiore nei 1233 pazienti diabetici sottoposti a CABG [2.3 vs 2.9%; HR 0.70; IC 95% 0.56-0.87; p=0.05; numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento (NNT) = 17]. Nello studio BARI-2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes), i pazienti diabetici con angina stabile sono stati randomizzati a sola terapia medica intensiva o a terapia medica intensiva associata a rivascolarizzazione coronarica con CABG o PCI (a discrezione del medico). A 5 anni di follow-up, è stata osservata una significativa riduzione dei tassi di mortalità per tutte le cause e di IM nel gruppo dei 763 pazienti sottoposti a CABG rispetto al gruppo randomizzato a sola terapia medica intensiva (21.1 vs 29.2%; p<0.010), così come dei tassi di mortalità cardiovascolare o IM (15.8 vs 21.9%; p<0.03) e di IM (10 vs 17.6%; p<0.003). Non sono state riscontrate differenze significative dell'outcome tra il gruppo randomizzato a sola terapia medica intensiva e quello randomizzato a terapia medica intensiva associata a PCI<sup>257,258</sup>. Nel SYNTAX – uno studio di confronto tra CABG e PCI con impianto di DES in pazienti con malattia multivasale o del tronco comune - la differenza nell'incidenza di eventi cardiaci o cerebrovascolari avversi maggiori ad 1 anno tra i pazienti sottoposti

a CABG o PCI è risultata doppia nel gruppo prespecificato di pazienti diabetici, per lo più imputabile ad una minore incidenza di nuove procedure di rivascolarizzazione<sup>259</sup>. Tuttavia, non state evidenziate differenze significative per quanto riguarda la mortalità e gli episodi infartuali. Infine, nel New York Registry, è stata riportata una tendenza verso un miglioramento dell'outcome nei pazienti diabetici sottoposti a CABG rispetto a quelli trattati con PCI associata ad impianto di DES (OR per mortalità e IM a 18 mesi 0.84; IC 95% 0.69-1.01)<sup>260</sup>.

Complessivamente, questi studi indicano che nei pazienti diabetici l'intervento di CABG determina un miglior outcome rispetto alla PCI, ma occorre sottolineare che questi trial hanno arruolato prevalentemente – se non esclusivamente – pazienti cronici stabili e resta pertanto da chiarire se tali dati possano essere trasferiti ai pazienti con SCA-NSTE.

In merito al tipo di stent da utilizzare, una metanalisi ha dimostrato che i DES ed i BMS hanno pari sicurezza quando la DAPT, secondo quanto raccomandato per le SCA, viene proseguita per oltre 6 mesi<sup>261</sup>. La necessità di nuove procedure di rivascolarizzazione del vaso *target* è risultata molto meno frequente con l'impiego dei DES rispetto ai BMS (OR 2.9 per gli stent a rilascio di sirolimus; 0.38 per gli stent a rilascio di paclitaxel). Si potrebbe ipotizzare che tali risultati possano applicarsi anche ai pazienti diabetici con SCA. Per quanto riguarda il tipo di condotto, alcuni studi osservazionali indicano che l'uso di graft arteriosi è associato ad un miglior outcome rispetto ai graft di vena safena. È tuttora controverso l'impatto della rivascolarizzazione mediante graft arteriosi bilaterali sull'outcome a lungo termine e sul rischio di mediastinite. Anche in questo caso, non sono disponibili dati di riferimento specifici per i pazienti con SCA.

Non esistono indicazioni che nei pazienti diabetici debba essere instaurato un diverso trattamento antitrombotico rispetto ai non diabetici. Ciononostante, nello studio TRITON-TIMI 38, il prasugrel si è dimostrato più efficace del clopidogrel nel ridurre l'incidenza dell'endpoint composito di morte cardiovascolare, IM o ictus senza comportare un eccesso di emorragie maggiori<sup>262</sup>. In maniera analoga, nello studio PLATO, il ticagrelor è risultato più efficace del clopidogrel nel ridurre l'incidenza di eventi ischemici nei pazienti con SCA, indipendentemente dalla presenza di diabete e dal controllo glicemico, senza comportare un aumento dei sanguinamenti maggiori<sup>263</sup>. Il trattamento con ticagrelor ha determinato una riduzione del-

## Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici

Raccomandazioni	Classe	Livellob	Ref.c
Tutti i pazienti con SCA-NSTE devono essere sottoposti a <i>screening</i> per il diabete. Nei pazienti con diabete noto o iperglicemia al momento del ricovero è necessario un frequente monitoraggio dei livelli glicemici.	I	С	-
Nei pazienti con elevati livelli glicemici, il trattamento deve mirare a prevenire la comparsa di iperglicemia [10-11 mmol/l (>180-200 mg/dl)] o di ipoglicemia [<5 mmol/l (<90 mg/dl)].	I	В	251,253
Nei pazienti diabetici le indicazioni al trattamento antitrombotico sono le stesse di quelle previste per i non diabetici.	1	C	_
In seguito ad esposizione al mezzo di contrasto deve essere attentamente monitorata la funzionalità renale.	1	C	_
È raccomandata una strategia invasiva precoce.	1	Α	233,255
È raccomandato l'uso dei DES al fine di ridurre l'incidenza di nuove procedure di rivascolarizzazione.	1	Α	148,261
Nei pazienti con malattia multivasale di grado avanzato e/o del tronco comune, la rivascolarizzazione deve essere preferibilmente eseguita mediante CABG piuttosto che con PCI.	I	В	259

CABG, bypass aortocoronarico; DES, stent medicato; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

la mortalità per tutte le cause nei pazienti con valori di emoglobina glicata al di sopra della mediana (>6%). In una prima metanalisi, la somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa (non associati a tienopiridine) ha dimostrato di esercitare effetti favorevoli sull'outcome nei pazienti diabetici<sup>264</sup>, ma nello studio più recente EARLY ACS non è stato confermato un beneficio del trattamento *upstream* di routine<sup>151</sup>. Pertanto, sulla base dell'impiego attuale della terapia orale con farmaci antipiastrinici ad alte dosi, la somministrazione supplementare di routine degli inibitori della GPIIb/IIIa non sembra tradursi in un maggior beneficio nei pazienti diabetici.

Nei pazienti diabetici sottoposti ad angiografia e/o PCI è estremamente importante prevenire la comparsa di nefropatia da mezzo di contrasto (vedi paragrafo 5.5.4). Non esistono dati a supporto della necessità di rinviare l'esame angiografico nei pazienti trattati con metformina, in quanto il rischio di acidosi lattica è trascurabile<sup>265</sup>. In seguito ad esposizione al mezzo di contrasto deve essere attentamente monitorata la funzionalità renale.

## 5.5.4 Insufficienza renale cronica

Il 30-40% dei pazienti con SCA-NSTE presenta disfunzione renale<sup>266,267</sup>. La valutazione della funzione renale si fonda sul calcolo dell'eGFR mediante la formula MDRD, che tiene conto dell'etnia e dell'età, e deve essere effettuata in tutti i pazienti con o ad elevato rischio di sviluppare insufficienza renale cronica (IRC). Nella pratica clinica quotidiana, tuttavia, può essere utilizzata anche la CrCl calcolata mediante la formula di Cockroft-Gault. Per le definizioni di IRC si rimanda alle precedenti linee guida<sup>3</sup>.

L'IRC si accompagna spesso a scompenso cardiaco in assenza di dolore toracico tipico<sup>268</sup>. I pazienti con SCA-NSTE e IRC non ricevono il più delle volte i trattamenti raccomandati dalle linee guida. Nei pazienti con SCA-NSTE, la presenza di IRC è associata ad una prognosi estremamente infausta e costituisce un fattore predittivo indipendente di mortalità a breve e lungo termine e di sanguinamento maggiore<sup>267</sup>.

## Considerazioni terapeutiche

Anche se i pazienti con SCA-NSTE sono spesso sottorappresentati nei trial clinici, non sussistono particolari motivi perché non debbano essere trattati alla stregua dei pazienti senza disfunzione renale. Tuttavia, il trattamento antitrombotico richiede una certa cautela per il rischio di complicanze emorragiche 168,269,270. Infatti, come dimostrato dai dati provenienti dai registri, i pazienti con IRC ricevono frequentemente dosi eccessive di antitrombotici, in particolar modo anticoagulanti e inibitori della GPIIb/IIIa, e sono quindi maggiormente suscettibili alla comparsa di emorragie. Molti dei farmaci che vengono prevalentemente o esclusivamente eliminati per via renale devono essere somministrati a dosaggio ridotto o possono addirittura rivelarsi controindicati nei pazienti con IRC, compresi l'enoxaparina, il fondaparinux, la bivalirudina e gli inibitori della GPIIb/IIIa a piccola molecola (Tabella 10). In caso di insufficienza renale grave e di controindicazione all'impiego di fondaparinux o enoxaparina, deve essere utilizzata l'ENF. Tuttavia, nel registro GRACE, l'ENF non si è dimostrata efficace nel prevenire le complicanze emorragiche ed è stato osservato un graduale aumento del rischio di sanguinamento con la progressiva compromissione della funzione renale, simile a quanto riscontrato con le EBPM<sup>269</sup>. Nei pazienti con IRC, l'impiego dell'ENF risulta più vantaggioso rispetto agli altri anticoagulanti per il fatto che l'attività anticoagulante può essere facilmente misurata mediante monitoraggio dell'aPTT e può essere

**Tabella 10.** Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci antitrombotici nell'insufficienza renale cronica.

Farmaco	Raccomandazioni
Clopidogrel	Nessuna informazione nei pazienti con disfunzione renale.
Prasugrel	Non richiede un aggiustamento posologico, neppure nei pazienti con insufficienza renale terminale.
Ticagrelor	Non richiede una riduzione del dosaggio; nessuna informazione nei pazienti dializzati.
Enoxaparina	La dose deve essere ridotta a 1 mg/kg/die in caso di insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min). Prendere in considerazione il monitoraggio dell'attività anti-Xa.
Fondaparinux	È controindicato in caso di insufficienza renale grave (CrCl <20 ml/min). Farmaco da preferire nei pazienti con moderata compromissione della funzione renale (CrCl 30-60 ml/min).
Bivalirudina	I pazienti con moderata compromissione della funzione renale (CrCl 30-59 ml/min) devono ricevere un'infusione di 1.75 mg/kg/h. In caso di CrCl <30 ml/min, considerare di ridurre la velocità di infusione a 1 mg/kg/h. Non è necessario ridurre la dose in bolo. Nei pazienti dializzati, ridurre la velocità di infusione a 0.25 mg/kg/h.
Abciximab	Nessuna raccomandazione specifica per il suo impiego, né per l'aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale. È necessaria un'accurata valutazione del rischio emorragico prima della somministrazione in pazienti con insufficienza renale.
Eptifibatide	La dose in infusione deve essere ridotta a 1 µg/kg/min nei pazienti con CrCl <50 ml/min, mentre la dose in bolo resta invariata (180 µg/kg). È controindicato nei pazienti con CrCl <30 ml/min.
Tirofiban	Richiede un aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale; in caso di CrCl <30 ml/min, dimezzare la dose in bolo e in infusione.

Le raccomandazioni per i farmaci elencati in Tabella possono differire a seconda delle specifiche indicazioni prescrittive di ciascun paese. CrCl. clearance della creatinina.

rapidamente neutralizzata nell'evenienza di episodi emorragici. In presenza di IRC, il fondaparinux possiede un miglior profilo di sicurezza rispetto all'enoxaparina, come documentato dallo studio OASIS-5 nel quale è stato evidenziato un minor rischio di complicanze emorragiche con questo farmaco rispetto all'enoxaparina. Nel PLATO, il ticagrelor si è dimostrato più efficace del clopidogrel nel ridurre significativamente l'incidenza dell'endpoint ischemico e la mortalità senza comportare un aumento significativo delle emorragie maggiori, ma a fronte di un numero più elevato di sanguinamenti non correlati alla procedura<sup>271</sup>.

Non sono disponibili dati sull'impatto della strategia invasiva sugli endpoint clinici nei pazienti con SCA-NSTE associata ad IRC, in quanto numerosi trial che hanno valutato la procedura di rivascolarizzazione nel contesto delle SCA-NSTE hanno escluso i pazienti affetti da IRC. In un ampio registro e in sottogruppi di pazienti con SCA-NSTE arruolati in alcuni trial, il trattamento invasivo ha determinato un miglioramento dell'outcome non solo nei pazienti con IRC terminale, ma anche in quelli con moderata disfunzione renale. In alcuni studi osservazionali, l'approccio invasivo precoce è risultato associato ad un miglioramento della sopravvivenza ad 1 anno nei pazienti con insufficienza renale lieve-moderata, ma tale beneficio tendeva a diminuire con il progressivo deterioramento della funzione renale; di conseguenza, nei pazienti con insufficienza renale o dializzati l'efficacia di questa strategia resta discutibile.

I pazienti con IRC sono a rischio di sviluppare nefropatia da mezzo di contrasto e tale rischio è particolarmente elevato in quelli di età avanzata o diabetici. Qualora il paziente debba essere sottoposto ad angiografia d'urgenza, il rischio di nefropatia da mezzo di contrasto deve essere soppesato in rapporto al rischio ischemico. L'idratazione pre- (12h) e post-procedurale (24h) si è dimostrata la strategia migliore per ridurre il rischio di questa forma di nefropatia. La quantità di mezzo di contrasto deve essere mantenuta al di sotto di 4 ml/kg. Per ulteriori dettagli si rimanda alle linee guida ESC sulla rivascolarizzazione <sup>148</sup>. Non essendo disponibili dati prospettici, la scelta della modalità di rivascolarizzazione e del tipo di stent deve essere effettuata sulla base delle stesse considerazioni previste per i pazienti con CAD stabile, ponendo particolare attenzione al rischio individuale e all'aspettativa di vita di ciascun paziente.

# Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica

Raccomandazioni	Classe	Livellob	Ref.c
Nei pazienti con SCA-NSTE la funzione renale deve essere valutata mediante la misurazione della CrCl o dell'eGFR, con particolare attenzione ai pazienti anziani, di sesso femminile e con basso peso corporeo, in quanto una creatininemia al limite della normalità può associarsi a livelli di CrCl ed eGFR più bassi del previsto.	I	С	-
I pazienti con SCA-NSTE associata a IRC devono ricevere un trattamento antitrombotico di prima scelta al pari di qualsiasi altro paziente senza IRC, con un appropriato aggiustamento posologico in base al grado di disfunzione renale.	I	В	269,270
In base al grado di disfunzione renale, è indicato un aggiustamento posologico o il passaggio all'ENF in caso di somministrazione di fondaparinux ed enoxaparina, così come è richiesto un aggiustamento posologico in caso di somministrazione di inibitori della GPIlb/lla a piccola molecola.	I	В	269,270
Nei pazienti con CrCl <30 ml/min o eGFR <30 ml/min/1.73 m² per la maggior parte degli anticoagulanti (<20 ml/min per il fondaparinux) è raccomandata l'infusione di ENF aggiustata in base ai valori di aPTT.	I	С	-
Nei pazienti con SCA-NSTE associata a IRC candidati a strategia invasiva, sono raccomandati un'adeguata idratazione e l'impiego di ridotti volumi di mezzo di contrasto ipo- o iso-osmolare.	I	В	148,272
Nei pazienti con IRC candidabili a rivascolarizzazione è raccomandato il CABG o la PCI dopo attenta valutazione del rapporto rischi/benefici in funzione del grado di disfunzione renale.	I	В	273

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; CABG, bypass aortocoronarico; CrCl, clearance della creatinina; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ENF, eparina non frazionata; GP, glicoproteina; IRC, insufficienza renale cronica; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

# 5.5.5 Disfunzione sistolica ventricolare sinistra e scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco rappresenta una delle complicanze più frequenti e fatali delle SCA-NSTE<sup>274</sup>, pur registrandosi un calo dell'incidenza<sup>50</sup>. Sia la FEVS sia lo scompenso cardiaco costituiscono fattori predittivi indipendenti di mortalità e di eventi cardiaci avversi nelle SCA-NSTE.

Lo scompenso cardiaco colpisce più frequentemente i pazienti di età avanzata e si associa ad una prognosi sfavorevole, sia che venga riscontrato alla presentazione sia che si sviluppi durante il decorso ospedaliero<sup>274</sup>. Nei pazienti con scompenso cardiaco che non mostrano dolore toracico può essere problematico diagnosticare una SCA a causa dell'elevazione della troponina correlata alla fase acuta. In questi pazienti può essere impossibile riuscire a distinguere un quadro clinico di solo scompenso cardiaco acuto da un quadro di NSTEMI complicato dallo scompenso e, al fine di differenziare le due condizioni, può rendersi necessaria una coronarografia.

# Considerazioni terapeutiche

I pazienti con SCA-NSTE associata a scompenso cardiaco ricevono meno frequentemente terapie basate sull'evidenza, inclusi i betabloccanti, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) o gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina (ARB), e sono meno frequentemente sottoposti ad angiografia coronarica e a procedura di rivascolarizzazione<sup>50,274</sup>. Tutte le raccomandazioni derivanti dagli studi condotti nel postinfarto possono essere trasferite ai pazienti con SCA-NSTE associata a scompenso cardiaco e sono riportate nelle rispettive linee guida<sup>275</sup>.

# Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco

Raccomandazioni	Classe	Livello <sup>b</sup>	Ref.c
I betabloccanti e gli ACE-inibitori a dosaggi adeguati sono indicati nei pazienti con SCA-NSTE e disfunzione VS associata o meno a segni di scompenso cardiaco.	I	А	275
Gli antialdosteronici, meglio se l'eplerenone, sono indicati nei pazienti con SCA-NSTE, disfunzione VS e scompenso cardiaco.	I	А	275-277
Quando possibile, si raccomanda di sottoporre a rivascolarizzazione coronarica i pazienti con SCA-NSTE e disfunzione VS o scompenso cardiaco.	I	А	209
Qualora vi sia indicazione, nei pazienti con SCA-NSTE e disfunzione VS severa dopo 1 mese deve essere preso in considerazione l'impiego di un dispositivo impiantabile (CRT e/o defibrillatore) in aggiunta alla terapia medica ottimizzata.	lla	В	275,278

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; VS, ventricolare sinistra.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

creferenza bibliografica.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

# 5.5.6 Estremi di peso (sottopeso e obesità)

Un basso peso corporeo si associa ad un rischio più elevato non solo di morte o IM, ma soprattutto di sanguinamenti, generalmente dovuti a dosaggio inappropriato della terapia antitrombotica<sup>279</sup>. Livelli normali di creatininemia nei pazienti sottopeso possono nascondere la presenza di insufficienza renale, specie nei soggetti anziani, con potenziale aumento del rischio di tossicità o di effetti collaterali dei farmaci escreti per via renale. Pertanto, nei pazienti con basso peso corporeo si raccomanda di misurare i valori di CrCl, aggiustando di conseguenza il dosaggio.

Malgrado la presenza di obesità sia generalmente associata ad un rischio più elevato di eventi coronarici, i pazienti obesi con SCA-NSTE mostrano un miglior outcome intraospedaliero e a 1 anno, incluso un minor rischio emorragico, fenomeno questo che è stato definito il "paradosso dell'obesità" <sup>279,280</sup>. I pazienti in sovrappeso presentano un maggior numero di fattori di rischio, ma sono di età più giovane. In linea di massima, hanno una maggiore probabilità di ricevere terapie basate sull'evidenza, il che potrebbe spiegare il riscontro di un miglior outcome<sup>280</sup>.

# 5.5.7 Malattia coronarica non ostruttiva

Una discreta parte dei pazienti con SCA-NSTE (~15%) presenta arterie coronarie normali o lesioni non ostruttive. I meccanismi fisiopatologici delle SCA-NSTE in questi casi possono essere diversi e comprendono: uno spasmo arterioso coronarico (angina di Prinzmetal), una placca aterosclerotica intramurale complicata da una trombosi acuta con successiva ricanalizzazione, un'embolia coronarica e la sindrome X.

Nei pazienti ricoverati per sospetta SCA-NSTE, il riscontro angiografico di arterie coronarie normali o quasi normali mette in discussione la diagnosi. Tuttavia, modificazioni del tratto ST e il rilascio di marker biochimici in pazienti con dolore toracico tipico e arteriecoronarie pervie senza lesioni stenotiche significative possono essere dovute ad una vera necrosi miocardica piuttosto che ad un risultato falso-positivo. Questo tende a verificarsi più frequentemente nel sesso femminile. Una rilevante componente aterosclerotica può essere presente anche in assenza di stenosi angiograficamente significative, in quanto questa può distribuirsi in modo diffuso e portare ad un rimodellamento secondo cui la parete coronarica si ispessisce e si espande verso l'esterno senza invadere il lume arterioso. La prognosi di questi pazienti sembra essere migliore di quella dei pazienti con SCA-NSTE associata ad aterosclerosi coronarica significativa e devono pertanto giovarsi di una terapia antitrombotica ottimale e di interventi di prevenzione secondaria con farmaci antipiastrinici e statine<sup>281</sup>

L'angina variante di Prinzmetal consiste in una forma inusuale di dolore toracico dovuto ad ischemia miocardica, che insorge esclusivamente a riposo e che si associa ad un transitorio sopraslivellamento del tratto ST. Il meccanismo fisiopatologico sottostante è costituito dallo spasmo focale di un'arteria coronaria epicardica che può verificarsi a livello dei segmenti coronarici stenotici, ma spesso si sviluppa in pazienti con coronarie angiograficamente quasi normali. I pazienti affetti da angina variante sono tendenzialmente più giovani di quelli con SCA-NSTE tradizionale e sono spesso forti fumatori. La sintomatologia è solitamente grave e può essere accompagnata da episodi sincopali, con concentrazione degli attacchi anginosi generalmente tra mezzanotte e le 8.00 del mattino. Lo spasmo delle arterie coronarie epicardiche può es-

sere spontaneo oppure indotto con test provocativi all'acetilcolina o con "cold pressor" test o mediante iperventilazione. La terapia di base consiste nella somministrazione di calcioantagonisti alle massime dosi tollerate, che si sono dimostrati efficaci nel prevenire lo spasmo coronarico, da soli o in associazione ai nitrati.

Con il termine "sindrome X" vengono definiti quei pazienti con angina da sforzo associata a sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo ed evidenza di malattia coronarica non ostruttiva alla coronarografia. Gli episodi di dolore toracico possono verificarsi in maniera ripetuta o intensa e a riposo. I pazienti possono presentare le caratteristiche proprie dell'angina instabile. La prognosi è generalmente eccellente. La vera causa di questa sindrome non è stata ancora chiarita, ma per lo più è associata a disfunzione endoteliale, ridotta produzione di ossido nitrico ed esagerata stimolazione simpatica. Sono sempre più numerose le evidenze che dimostrano un'amplificazione della risposta al dolore in guesti pazienti. Considerato che la prognosi è eccellente, la terapia migliore consiste nel rassicurare il paziente e nell'alleviare la sintomatologia mediante l'impiego di quei farmaci che si sono dimostrati efficaci in questa condizione, come i nitrati, i betabloccanti e i calcioantagonisti.

La sindrome dell'apical ballooning (cardiomiopatia tako-tsubo) può avere una presentazione clinica simulante uno STEMI o una SCA-NSTE ed è caratterizzata da coronarie angiograficamente indenni unitamente ad acinesia dell'apice e talvolta della porzione media del ventricolo sinistro non correlata alla distribuzione dell'arteria coronaria. Si verifica più frequentemente nei soggetti di sesso femminile, solitamente dopo un forte stress emotivo. La disfunzione VS si risolve generalmente entro alcune giorni o settimane.

In alcuni rari casi, un quadro di SCA-NSTE con coronarie angiograficamente indenni o quasi normali può essere correlato ad embolia coronarica dovuta a fibrillazione o flutter atriale. La frequenza di tale meccanismo in questo contesto può risultare sottostimata in ragione del fatto che la fibrillazione atriale è spesso non identificabile clinicamente.

# 5.5.8 Anemia

L'anemia si associa ad una prognosi peggiore (mortalità cardiovascolare, IM o recidive ischemiche) nell'intero spettro delle SCA<sup>69</sup>. La persistenza o l'aggravamento di uno stato anemico oltre la fase ospedaliera si associa ad un aumento della mortalità o dell'incidenza di scompenso cardiaco rispetto ai pazienti senza anemia o con anemia in via di risoluzione<sup>282</sup>. L'anemia si associa a un numero maggiore di comorbilità, come l'età avanzata, il diabete e l'insufficienza renale, nonché a condizioni patologiche non cardiovascolari (diatesi emorragica o neoplasia), che possono in parte spiegare la prognosi avversa. I valori basali di emoglobina sono risultati un fattore predittivo indipendente di rischio emorragico, per cui quanto più bassi sono i livelli basali di emoglobina tanto più elevato è il rischio emorragico sia correlato che non correlato alle procedure invasive<sup>283</sup>.

Il trattamento dei pazienti anemici con SCA-NSTE è di tipo empirico. È importante riuscire ad identificare la causa dell'anemia, soprattutto quando dovuta a sanguinamento occulto. Deve essere posta particolare attenzione alla terapia antitrombotica. L'uso dei DES deve essere limitato quanto più possibile, data la necessità di DAPT a lungo termine. L'indicazione alla coronarografia e la sede di accesso arterioso (approccio radiale) devono essere valutati accuratamente, onde evitare ulte-

### Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti anemici

Raccomandazioni	Classe	Livello <sup>b</sup>	Ref.c
Ridotti valori basali di emoglobina costituiscono un fattore predittivo indipendente di rischio emorragico e di eventi ischemici e si raccomanda pertanto di misurare i livelli di emoglobina ai fini della stratificazione del rischio.	I	В	69,283
L'emotrasfusione è raccomandata unicamente nei pazienti con compromissione emodinamica o con valori di ematocrito <25 % o di emoglobina <7 g/dl.	I	В	287

aclasse della raccomandazione.

riori perdite di sangue<sup>284,285</sup>. Il ricorso alla trasfusione di globuli rossi deve essere decretato sulla base di rigorose indicazioni, in quanto nei pazienti con SCA-NSTE è stato documentato un aumento della mortalità correlato alla trasfusione. Sulla base di alcuni studi osservazionali, a fronte di valori di ematocrito >25% e quando l'anemia è ben tollerata deve essere evitata l'emotrasfusione<sup>286</sup>.

# 5.5.9 Emorragia ed emotrasfusione

Gli episodi emorragici rappresentano la forma più comune di complicanze di natura non ischemica che si verificano nei pazienti con SCA-NSTE, così come in altri contesti clinici quali lo STEMI, la PCI e la chirurgia cardiaca. Nella precedente versione di queste linee guida<sup>3</sup> è stata affrontata dettagliatamente la rilevanza delle complicanze ischemiche, confermata anche da studi successivi, e pertanto in questo documento verrà fatto riferimento solo ai nuovi dati.

Non essendovi una definizione universalmente accettata di "emorragia", è difficile confrontarne la reale incidenza tra i vari studi e registri. La "definizione universale" di emorragia proposta dal Bleeding Academic Research Consortium potrà forse essere d'aiuto nel garantire una valutazione più oggettiva di tali episodi<sup>288</sup>. È interessante notare che negli ultimi 7 anni, malgrado la maggiore diffusione di interventi farmacologici aggressivi mediante duplice o tripla terapia antipiastrinica associata ad anticoagulanti e il ricorso più frequente a strategie invasive a fini prognostico-terapeutici, l'incidenza dei sanguinamenti osservata nei registri è andata diminuendo<sup>289</sup>. Questo può significare che il medico ha acquisito una maggiore consapevolezza del rischio connesso allo sviluppo di complicanze emorragiche nella gestione delle SCA, adeguando di conseguenza la relativa strategia terapeutica.

Indipendentemente dal tipo di classificazione usata per indicare il livello di gravità di un sanguinamento, numerosi report hanno evidenziato un'associazione dose-dipendente tra l'insorgenza di eventi emorragici e il rischio di morte o di altri eventi ischemici. Le emorragie maggiori sono risultate associate ad un rischio 4 volte superiore di morte, 5 volte superiore di reinfarto e 3 volte superiore di ictus a 30 giorni<sup>290</sup>. Questi dati sono stati confermati in analisi successive del registro GRACE, oltre che in studi clinici come l'OASIS-5<sup>291</sup> e l'ACUITY<sup>292</sup>. Le emorragie minori possono anch'esse avere delle ripercussioni sull'outcome, sebbene in misura minore.

La comparsa di episodi emorragici nella fase iniziale di una SCA (cioè nei primi 30 giorni) è stata oggetto di estesa valutazione, viceversa il rischio emorragico correlato alla potente terapia antipiastrinica a lungo termine (dai 30 giorni fino ad 1 anno di follow-up) è stato analizzato in maniera meno esaustiva. Nello studio CURE, l'incidenza di emorragia maggiore a 30 giorni è risultata dell'1.54% nel gruppo placebo e del 2.01% nel gruppo clopidogrel; le percentuali per il periodo compreso tra 30 giorni ed 1 anno sono state 1.18% nel gruppo placebo e 1.75% nel gruppo clopidogrel<sup>111</sup>. Nello studio TRITON, in cui è stato applicato un protocollo invasivo, l'incidenza di emorragie maggiori nel periodo compreso tra 30 e 450 giorni è risultata dell'1.23% nei pazienti trattati con clopidogrel e dell'1.71% in quelli che ricevevano prasugrel<sup>293</sup>. Nello studio PLATO non vengono riportate le percentuali corrispondenti, ma pur non essendo state riscontrate differenze nell'incidenza globale di sanguinamento maggiore, è stato osservato nel tempo un graduale eccesso di emorragie maggiori non correlate ad intervento di CABG con un HR di 1.19 (IC 95% 1.02-1.38; p<0.03) ad 1 anno<sup>132</sup>. Lo stesso graduale incremento del rischio emorragico è stato riportato in pazienti con malattia vascolare stabile trattati con clopidogrel rispetto a quelli del gruppo placebo con un HR di 1.88 (IC 95% 1.45-2.45; p=0.001) ad 1 anno di follow-up<sup>294</sup>. Da questi dati emerge che il rischio emorragico è quindi massimo durante i primi 30 giorni, ma di contro la somministrazione di una potente terapia antipiastrinica ne determina un aumento persistente.

Secondo quanto documentato dai trial e dai registri, i fattori predittivi indipendenti di emorragia maggiore sono rappresentati dalle caratteristiche basali, in particolar modo l'età, il sesso femminile, un pregresso sanguinamento, i valori basali di emoglobina e la presenza di diabete o insufficienza renale. La compromissione della funzione renale, soprattutto in caso di livelli di CrCl <60 ml/min, influisce fortemente sul rischio emorragico; in maniera analoga anche le modalità terapeutiche rivestono un ruolo determinante. Il rischio emorragico aumenta in rapporto al numero di farmaci antitrombotici utilizzati, compresi gli anticoagulanti, l'aspirina, gli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> e in particolar modo gli inibitori della GPIIb/IIIa, nonché con l'applicazione dell'approccio femorale rispetto a quello radiale<sup>284,285</sup>. Anche la somministrazione di dosaggi eccessivi, a cui sono frequentemente sottoposti i pazienti a più elevato rischio emorragico, come quelli di sesso femminile, anziani o affetti da insufficienza renale, ha un impatto rilevante sul rischio di sanguinamento<sup>168</sup>. Inoltre, l'associazione di DAPT con AVK, che trova spesso indicazione ufficiale nei pazienti con SCA, teoricamente può comportare un aumento del rischio emorragico<sup>295</sup>. Per quanto riguarda gli score di rischio emorragico si rimanda al paragrafo 4.4.

I meccanismi attraverso i quali le complicanze emorragiche si ripercuotono negativamente sull'outcome sono tuttora da chiarire. Una sostanziale diminuzione del rischio può plausibilmente essere ottenuta con la sospensione dei farmaci antipiastrinici e antitrombotici che, di contro, porterebbe ad un aumento del rischio di eventi ischemici, in particolare di trombosi dello stent post-PCI. Ciononostante, tenuto conto che gli episodi emorragici ed ischemici spesso si sovrappongono, è probabile che i pazienti a rischio più elevato siano esposti ad entrambi i rischi e siano quindi anche sottoposti alle strategie farmacologiche o invasive più aggressive. Nel registro GRACE, l'aumento del rischio di sanguinamento con il ridursi della fun-

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

zione renale era accompagnato da un incremento del rischio di morte. Tale riscontro è stato confermato in una analisi posthoc dello studio OASIS-5, in cui al crescere del GRACE risk score corrispondeva un aumento del rischio emorragico<sup>296</sup>. La comparsa di eventi emorragici, quindi, può semplicemente rappresentare un fattore precipitante di un decorso sfavorevole in una popolazione già di per sé fragile. Diversi altri fattori possono contribuire ad aumentare il rischio di morte nei pazienti con complicanze emorragiche, nella fattispecie le ripercussioni emodinamiche del sanguinamento, i potenziali effetti nocivi della trasfusione e lo stato protrombotico o proinfiammatorio innescato dall'evento emorragico.

# Trattamento delle complicanze emorragiche

La prevenzione degli episodi emorragici è divenuta un obiettivo prioritario al pari della prevenzione degli eventi ischemici. La valutazione del rischio nei pazienti con SCA-NSTE deve pertanto tenere conto del rischio di complicanze sia trombotiche sia emorragiche. La prevenzione degli episodi di sanguinamento deve incentrarsi sulla scelta dei farmaci più sicuri ai dosaggi più appropriati (in base all'età, al sesso e ai livelli di CrCl), su una durata ridotta del trattamento antitrombotico, sull'impiego combinato di farmaci antitrombotici e antipiastrinici secondo le indicazioni raccomandate, nonché sulla scelta dell'approccio femorale o radiale qualora debba essere adottata una strategia invasiva<sup>299</sup>. In una analisi dei dati raggruppati degli studi ACUI-TY e HORIZONS, l'uso di dispositivi di chiusura e la somministrazione di bivalirudina piuttosto che di anticoagulanti tradizionali associati ad inibitori della GPIIb/IIIa hanno mostrato un effetto favorevole sul rischio emorragico<sup>300</sup>.

Nella fase iniziale di una SCA, il 50% circa degli eventi emorragici spontanei è rappresentato dai sanguinamenti del tratto gastrointestinale, ed è pertanto indicato l'uso degli inibitori della pompa protonica, soprattutto nei pazienti con storia pregressa di emorragia gastrointestinale o ulcera peptica. Le possibili interazioni tra clopidogrel ed omeprazolo, più che con gli altri inibitori della pompa protonica, non sembrano assumere rilevanza clinica (vedi paragrafo 5.2.2).

Gli episodi di sanguinamento minore, se non persistenti, non implicano la necessità di sospendere il trattamento attivo. In presenza di emorragia maggiore non controllabile, come nel caso di sanguinamento gastrointestinale, retroperitoneale, intracranico o di grave perdita di sangue, occorre sospendere e neutralizzare sia la terapia antipiastrinica sia quella antitrombotica. Al contrario, qualora l'emorragia sia controllabile con interventi locali, non si rende necessaria la sospensione del trattamento antitrombotico. Nella pratica clinica, il rischio che deriva dall'interruzione della terapia antitrombotica deve essere soppesato in rapporto al rischio di eventi trombotici, in particolar modo nei pazienti sottoposti ad impianto di stent.

L'effetto dell'ENF può essere totalmente inibito dalla somministrazione di dosi equimolari di protamina solfato, la quale viceversa influenza solo parzialmente l'attività esercitata dal fondaparinux o dalla bivalirudina. Tenuto conto della breve emivita della bivalirudina, può non essere necessario doverne neutralizzare gli effetti, mentre nel caso del fondaparinux viene raccomandata la somministrazione di fattore VIIa ricombinante, anche se associato ad un aumentato rischio di complicanze trombotiche<sup>301</sup>. Non sono noti antidoti agli inibitori piastrinici irreversibili come l'aspirina, il clopidogrel o il prasugrel, e, di conseguenza, la loro azione può essere neutralizzata unicamente mediante la trasfusione di piastrine fresche. Lo stesso vale praticamente anche per il ticagrelor subito dopo la sua sospensione (<3 giorni).

Gli inibitori della GPIIb/Illa sono dotati di diverse proprietà farmacologiche che vanno tenute in debita considerazione al momento di valutare le modalità di reversibilità. Per quanto riguarda le piccole molecole (tirofiban ed eptifibatide), legandosi al recettore delle GPIIb/Illa in maniera reversibile ed essendo rapidamente eliminate per via renale, l'attività piastrinica tende a normalizzarsi nell'arco di 4-8h dalla sospensione dell'infusione. Nel caso dell'abciximab, la funzione piastrinica tende a normalizzarsi circa 48h dopo l'interruzione del farmaco.

La terapia antipiastrinica e/o anticoagulante può essere ripresa solo dopo aver ottenuto un assoluto controllo dell'emorragia per almeno 24h.

# Raccomandazioni per il trattamento delle complicanze emorragiche

Raccomandazioni	Classe	<b>Livello</b> b	Ref.c
Si raccomanda di effettuare la valutazione del rischio emorragico individuale sulla base delle caratteristiche basali (utilizzando gli score di rischio), del tipo e della durata della terapia farmacologica.	I	С	83
Nei pazienti ad elevato rischio emorragico sono indicate le terapie farmacologiche, sia d'associazione che non, e tutte quelle procedure non farmacologiche (accesso vascolare) che notoriamente comportano un ridotto rischio di sanguinamento.	I	В	196,285,299
In caso di emorragia maggiore è indicata la sospensione e/o la neutralizzazione di entrambe le terapie anticoagulante e antipiastrinica, a meno che il sanguinamento non possa essere controllato in maniera adeguata da specifici interventi sull'emostasi.	I	С	-
Nei pazienti ad aumentato rischio di emorragia gastrointestinale è raccomandata la somministrazione di inibitori della pompa protonica in associazione a trattamento antitrombotico.	I	В	125-127
Le emorragie maggiori devono essere gestite preferibilmente senza sospendere il trattamento attivo.	1	C	_
A seconda del tipo di farmaco utilizzato e della gravità dell'emorragia, si raccomanda di sospendere la terapia antipiastrinica e di neutralizzarne gli effetti mediante la trasfusione di piastrine.	I	С	-
L'emotrasfusione può avere effetti deleteri sull'outcome e deve pertanto essere valutata individualmente, ma deve essere comunque evitata nei pazienti emodinamicamente stabili con valori di ematocrito >25% o di emoglobina >7 g/dl.	I	В	287,298
L'eritropoietina non è indicata per il trattamento dell'anemia o per le perdite di sangue.	III	А	303

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

### Impatto dell'emotrasfusione

In molti contesti, quali le SCA, la PCI, la chirurgia cardiaca e l'assistenza al paziente acuto. l'emotrasfusione produce effetti nocivi (un eccesso di morte e IM, nonché di infezioni ai polmoni)<sup>286,298</sup>, i cui meccanismi sono multifattoriali e per lo più, anche se non esclusivamente, correlati alla conservazione del sangue. L'impatto negativo dell'emotrasfusione sull'outcome dipende in gran parte dai livelli nadir di ematocrito ed emoglobina al momento della trasfusione. L'emotrasfusione determina effetti favorevoli quando viene effettuata per livelli di ematocrito <25%, ma non per livelli superiori. A tal riguardo, nel contesto assistenziale per acuti, una strategia trasfusionale restrittiva che prevedeva valori decisionali di emoglobina pari a 7 g/dl e valori target di 9-10 g/dl si è dimostrata più vantaggiosa in termini di outcome clinico rispetto ad una strategia trasfusionale liberale<sup>287,302</sup>. Nei pazienti in condizioni emodinamiche stabili viene ormai sempre più raccomandato di prendere in considerazione la trasfusione solo per livelli basali di emoglobina al di sotto di 7 g/dl, mentre non sono contemplate restrizioni per gli stati di compromissione emodinamica.

# Terapia marziale ed eritropoietina

In presenza di anemia da carenza di ferro o di emorragia causata da una massiccia perdita di sangue è necessario prescrivere una terapia marziale. Il trattamento della carenza di ferro consiste nella somministrazione a lungo termine di supplementi di ferro per via orale o, in caso di scarsa tolleranza, per via endovenosa. Nel contesto delle SCA non può essere effettuata la co-somministrazione di eritropoietina o di suoi derivati, in ragione di un aumentato rischio di trombosi venosa profonda, ictus ed eventi coronarici acuti<sup>303</sup>.

# 5.5.10 Trombocitopenia

Durante il trattamento di una SCA-NSTE si può verificare trombocitopenia, definita come una diminuzione del numero di piastrine al di sotto di 100 000/µl o di oltre il 50% rispetto ai valori basali. La trombocitopenia è classificata come moderata quando i valori di conta piastrinica sono compresi tra 20 000 e 50 000/µl e grave quando i valori sono <20 000/µl.

Nel contesto delle SCA esistono due forme principali di trombocitopenia indotta da farmaci, una indotta dall'eparina e l'altra indotta dagli inibitori della GPIIb/IIIa, ciascuna con un diverso significato prognostico. Una trattazione completa delle due tipologie di trombocitopenia è contenuta nella precedente versione di queste linee guida<sup>3</sup>.

Una HIT deve essere sospettata in presenza di un calo di oltre il 50% della conta piastrinica o di una riduzione del numero delle piastrine al di sotto di 100 000/µl. Si verifica fin nel 15% dei pazienti trattati con ENF, è meno frequente nei pazienti che assumono EBPM, mentre non si riscontra durante trattamento con fondaparinux. Quando venga sospettata una HIT, deve essere assolutamente sospeso il trattamento con ENF o EBPM ed avviata una terapia antitrombotica alternativa, anche in assenza di complicanze trombotiche. Possono essere impiegati gli eparinoidi come il danaparoide sodico, malgrado siano state osservate in vitro interazioni con l'ENF e le EBPM, senza apparentemente causare trombosi. In alternativa possono essere utilizzati i DTI, come l'argatroban, oppure l'irudina e i suoi derivati, che non comportano un rischio di trombocitopenia e consentono un'efficace controllo dell'attività antitrombotica mediante monitoraggio dell'aPTT, tenendo presente che la curva dose-risposta non è di tipo lineare e tende ad appiattirsi ai dosaggi più

### Raccomandazioni per il trattamento della trombocitopenia

Raccomandazioni	Classe	Livello <sup>b</sup>
In caso di trombocitopenia significativa (numero delle piastrine al di sotto di 100 000/µl o riduzione di oltre il 50%) durante trattamento con inibitori della GPIIb/Illa e/o eparina (ENF o EBPM) è indicata l'immediata sospensione di tali farmaci.	I	С
In caso di trombocitopenia grave (<100 000/µl) da inibitori della GPIIb/IIIa è indicata una trasfusione piastrinica con o senza supplementi di fibrinogeno con plasma fresco congelato o crioprecipitato in presenza di sanguinamento.	I	С
In caso di HIT sospetta o nota è indicata la sospensione della terapia eparinica (ENF e EBPM) che, nell'evenienza di complicanze trombotiche, deve essere sostituita con i DTI.	I	С
Al fine di prevenire la comparsa di HIT è raccomandato l'impiego di anticoagulanti che non aumentano il rischio di sviluppare HIT (come il fondaparinux o la bivalirudina) oppure sono raccomandate brevi somministrazioni di eparina (ENF o EBPM) – qualora questi farmaci siano scelti come anticoagulanti.	I	С

DTI, inibitori diretti della trombina; EBPM, eparine a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; GP, glicoproteina; HIT, trombocitopenia da eparina

elevati. In teoria, per i suoi effetti altamente antitrombotici e per l'assenza di interazioni con le piastrine, anche il fondaparinux potrebbe essere preso in considerazione, ma il suo impiego per questa indicazione non è stato ancora approvato.

Per quanto riguarda la trombocitopenia da inibitori della GPIIb/IIIa, negli studi clinici è stata riportata un'incidenza variabile tra lo 0.5% e il 5.6%, a seconda del composto utilizzato. Una trombocitopenia grave da inibitori della GPIIb/IIIa può rimanere asintomatica e manifestarsi solamente con sanguinamento minore nella sede di accesso e con modesto stravaso di sangue. Episodi di emorragia maggiore sono rari, ma possono essere potenzialmente fatali. Nei pazienti trattati con inibitori della GPIIb/IIIa si raccomanda di eseguire una conta piastrinica entro 8h dall'inizio della loro infusione o guando si verifica un sanguinamento. Se i valori di conta piastrinica scendono al di sotto di 10 000/µl, è raccomandata la sospensione della terapia con inibitori della GPIIb/IIIa. come anche della terapia con ENF o enoxaparina. In caso di sanguinamento è indicata una trasfusione di piastrine. È stata anche avanzata la possibilità di somministrare supplementi di fibrinogeno mediante plasma fresco congelato o crioprecipitato, sia da soli sia in associazione a trasfusione di piastrine.

# 5.6 Trattamento a lungo termine

L'applicazione di un programma di prevenzione secondaria è della massima importanza, in quanto, trascorsa la fase acuta, i pazienti con SCA-NSTE sono ad elevato rischio di sviluppare nuovi eventi ischemici. In un database relativo a 16 321 pazienti con SCA è stato riportato un tasso di riospedalizzazione del 20%, e il 18% degli uomini e il 23% delle donne di età >40 anni sono deceduti durante l'anno successivo all'evento indice<sup>304</sup>.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

In questo contesto, gli interventi di prevenzione secondaria sono determinanti ai fini dell'outcome a lungo termine. Il trattamento a lungo termine dopo SCA-NSTE è descritto dettagliatamente nella precedente versione di gueste linee guida, dove quanto indicato è tuttora valido<sup>3</sup>; specifiche raccomandazioni in tema di prevenzione secondaria sono anche state riportate nelle linee guida ESC sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nella pratica clinica<sup>252</sup>. Le linee guida ESC riguardano tutti i pazienti a rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare o affetti da malattia cardiovascolare conclamata. La presenza di coronaropatia pone il paziente nella categoria ad alto rischio. Le linee guida sulla prevenzione secondaria dell'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) sono incentrate in particolare sulla gestione del paziente dopo la fase acuta (vale a dire in prevenzione secondaria)<sup>305</sup>. Pertanto, questo paragrafo sarà dedicato principalmente alle nuove conoscenze emerse in questo ambito; per informazioni più dettagliate si invita a fare riferimento ai documenti sopramenzionati. Per gli obiettivi specifici della prevenzione secondaria e del trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare si rimanda alla tabella inclusa nell'Appendice disponibile online (www.escardio.org/guidelines).

È necessario che vengano attuate tutte quelle misure o trattamenti di provata efficacia in prevenzione secondaria, nello specifico le modifiche dello stile di vita, il controllo dei fattori di rischio e la prescrizione delle classi farmacologiche di provata efficacia, cioè l'aspirina, gli inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub>, i betabloccanti, gli ACE-inibitori o gli ARB e l'eplerenone. Di recente è stato dimostrato che i pazienti senza elevazione dei marker cardiaci (angina instabile), rispetto a quelli con NSTEMI, hanno meno probabilità di ricevere un trattamento farmacologico di prevenzione secondaria basato sulle indicazioni delle linee guida<sup>59</sup>. È importante quindi rimarcare che ogni paziente colpito da SCA può trarre beneficio da un programma completo di prevenzione secondaria.

L'inclusione in un programma di riabilitazione cardiovascolare/prevenzione secondaria può favorire la compliance del paziente alla terapia medica ed è particolarmente indicata qualora si riscontrino numerosi fattori di rischio modificabili o nei pazienti a rischio medio-alto per i quali si rende necessaria una supervisione medica. L'entità del benefico derivante dagli interventi di prevenzione secondaria è stata documentata da uno studio di follow-up sui pazienti arruolati nell'OASIS-5. In questo studio, dopo 30 giorni dall'insorgenza dei sintomi, i pazienti con SCA-NSTE sono stati incoraggiati ad aderire ad un regime alimentare salutare, a praticare attività fisica regolare e ad astenersi dal fumare. I pazienti che hanno accettato di seguire sia il regime dietetico che il programma di attività fisica hanno mostrato una riduzione del rischio relativo di IM, ictus o morte del 54% (OR 0.46; IC 95% 0.38-0.57; p<0.0001), e quelli che hanno smesso di fumare hanno mostrato una riduzione del rischio relativo di IM del 43% (OR 0.57; IC 95% 0.36-0.89; p=0.0145)<sup>306</sup>. Due ulteriori studi hanno confermato che l'attuazione degli interventi di prevenzione secondaria dopo una SCA si traduce in un numero di vite salvate quantomeno pari a quello conseguibile con le misure terapeutiche in fase acuta<sup>307,308</sup>.

L'efficacia degli ACE-inibitori e degli ARB in prevenzione secondaria è ampiamente riconosciuta<sup>309,310</sup>, trovando indicazione soprattutto nei pazienti con disfunzione VS. In caso di intolleranza agli ACE-inibitori, gli ARB rappresentano una valida alternativa, e in uno studio di ampie dimensioni il telmisartan si è dimostrato non inferiore al ramipril oltre ad essere gravato da minori effetti collaterali rispetto agli ACE-inibitori<sup>311</sup>. In linea generale, la co-somministrazione di ACE-inibitori ed ARB non è raccomandata. Come per gli ACE-inibitori, si presume che le stesse considerazioni sull'impiego degli ARB siano da applicare anche ai pazienti con recente SCA-NSTE.

Gli antagonisti dell'aldosterone, vale a dire l'eplerenone, si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità cardiovascolare post-IM nei pazienti con compromissione della funzione VS (FEVS ≤35%) anche solo lievemente sintomatici<sup>277</sup>. Questi risultati possono quindi essere trasferiti anche ai pazienti con SCA-NSTE associata a disfunzione VS.

In assenza di controindicazioni, il trattamento con statine è raccomandato in tutti i pazienti con SCA-NSTE a prescindere dai valori di colesterolemia, e deve essere instaurato tempestivamente subito dopo il ricovero (entro 1-4 giorni) allo scopo di raggiungere livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità (LDL) <2.6 mmol/l (<100 mg/dl). Queste indicazioni si basano sui dati di diversi ampi trial condotti con atorvastatina e pravastatina. Una metanalisi degli studi iniziali che hanno valutato la terapia con statine non ha evidenziato alcun beneficio sull'outcome nei primi 4 mesi di trattamento<sup>312</sup>, ma ad un followup esteso a 2 anni è stata documentata una riduzione del 19% della mortalità e degli eventi cardiovascolari. Un'ulteriore dimi-

# Raccomandazioni per la terapia farmacologica in prevenzione secondaria (per il trattamento antitrombotico si rimanda alle relative raccomandazioni)

Raccomandazioni	Classe	<b>Livello</b> b	Ref.c
I betabloccanti sono raccomandati in tutti i pazienti con disfunzione sistolica VS (FEVS ≤40%).	I	А	314
In assenza di controindicazioni, la somministrazione di ACE-inibitori entro 24h è raccomandata in tutti i pazienti con FEVS ≤40% e in quelli affetti da scompenso cardiaco, diabete, ipertensione o insufficienza renale.	I	А	315,316
In tutte le altre categorie di pazienti, gli ACE-inibitori sono raccomandati per prevenire la recidiva di eventi ischemici, privilegiando i farmaci e i dosaggi di provata efficacia.	I	В	309,310
Gli ARB sono raccomandati nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori, privilegiando i farmaci e i dosaggi di provata efficacia.	I	В	311,317
Il blocco dell'aldosterone con eplerenone è indicato nei pazienti post-IM, già in trattamento con ACE-inibitori e betabloccanti, con FEVS ≤35% che presentino diabete o scompenso cardiaco, in assenza di insufficienza renale [livelli di creatinina >221 µmol/l (>2.5 mg/dl) negli uomini e >177 µmol/l (>2.0 mg/dl) nelle donne] o iperkaliemia significative.	I	A	276,277
È raccomandata una terapia ipolipemizzante con statine finalizzata al raggiungimento di livelli di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl) da iniziare subito dopo il ricovero.	I	В	313

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IM, infarto miocardico; VS, ventricolare sinistra.

<sup>&</sup>lt;sup>a</sup>classe della raccomandazione.

blivello di evidenza.

<sup>&</sup>lt;sup>c</sup>referenza bibliografica.

nuzione dell'incidenza di eventi è stata riportata quando venivano conseguiti valori di colesterolo LDL <1.81 mmol/l (<70 md/dl)<sup>313</sup>. Il dosaggio associato ad un beneficio assoluto sembra essere elevato (ad es. 80 mg per l'atorvastatina). Gli effetti sembrano essere indipendenti o incrementali rispetto all'azione antinfiammatoria (riduzione dei livelli di hsPCR) esercitata dalle statine. Non è noto se i risultati osservati con l'impiego di atorvastatina e pravastatina siano da imputarsi ad un effetto di classe. and Knowledge about Swedish Heart Intensive care Admissions)], Inghilterra [registro MINAP (Myocardial Infarction National Audit Project)], Germania, Italia e, su base regionale, Israele, o vengono attuati in modo intermittente in molte altre nazioni. Sono altresì proposti e sviluppati dall'ESC mediante il registro permanente sulle SCA nell'ambito dello Euro Heart Survey Programme.

Gli indicatori di performance maggiormente utili ai fini del monitoraggio e del miglioramento degli standard di cura nei pazienti con NSTEMI sono elencati nella Tabella 11.

# 6. MISURE DI PERFORMANCE

Le discrepanze nell'applicazione delle strategie basate sull'evidenza si traducono in altrettante differenze nella prognosi. Diversi ampi registri hanno documentato una inadeguatezza dei trattamenti somministrati ai pazienti con NSTEMI in rapporto alle raccomandazioni contenute nelle moderne linee guida. Spesso, infatti, le terapia basate sull'evidenza sono sottoutilizzate. Tenuto conto che l'aderenza alle linee guida è risultata correlata ad un miglioramento dell'outcome nei pazienti con SCA, compresa una riduzione della mortalità<sup>318</sup>, diventa prioritario potenziare la comprensione delle linee guida basate sull'evidenza.

Il rapporto rischio/beneficio dei trattamenti raccomandati in termini di NNT e di numero di pazienti necessario perché si verifichi un evento avverso può essere valutato sulla base dello schema illustrato nella Figura 4.

È fortemente consigliato il monitoraggio continuo degli indicatori di performance allo scopo di migliorare la qualità del trattamento e di ridurre al minimo il discostamento ingiustificato dalle cure di provata efficacia. L'applicazione sistematica delle terapie basate su solide evidenze (Figura 4) può comportare dei benefici per la salute cardiovascolare nel mondo reale superiori a quelli osservati nelle popolazioni selezionate dei trial, specie se associata all'utilizzo di combinazioni di diverse misure terapeutiche efficaci. Questi programmi di rilevazione dell'applicazione delle linee guida sono stati resi operativi con successo in diversi paesi, tra cui Svezia [registro RIKS-HIA (Register of Information

**Tabella 11.** Misure di *performance* nei pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST.

Uso di aspirina

Uso di clopidogrel/prasugrel/ticagrelor

Uso di ENF/enoxaparina/fondaparinux/bivalirudina

Betabloccanti alla dimissione nei pazienti con disfunzione VS

Uso di ACE-inibitori o ARB

Uso di procedure invasive precoci nei pazienti a rischio medio-alto

Consigli sulla cessazione del fumo/counseling Inclusione in un programma di prevenzione secondaria/riabilitazione

cardiovascolare

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; ENF, eparina non frazionata; VS, ventricolare sinistra.

# Raccomandazioni per le misure di performance

Raccomandazioni	Classe	<b>Livello</b> b
È raccomandato lo sviluppo di programmi regionali e/o nazionali atti a misurare in maniera sistematica gli indicatori di applicazione delle linee guida, fornendo un riscontro ai singoli ospedali.	I	С

aclasse della raccomandazione

blivello di evidenza

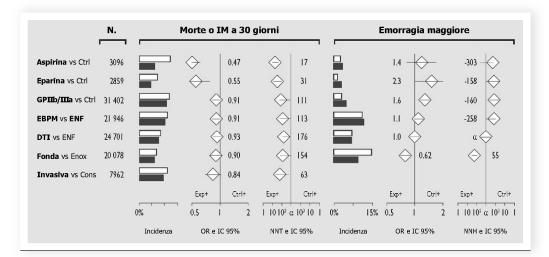


Figura 4. Rischi e benefici delle diverse opzioni terapeutiche.

Cons, conservativa; Ctrl, controllo; DTI, inibitori diretti della trombina; ENF, eparina non frazionata; Enox, enoxaparina; EBPM, eparine a basso peso molecolare; Exp+, terapia sperimentale; Fonda, fondaparinux; GP, glicoproteina; IC, intervallo di confidenza; IM, infarto miocardico; NNH, numero di pazienti necessario perché si verifichi un evento avverso; NNT, numero di pazienti necessario da trattare per evitare un evento; OR, odds ratio.

### 7. STRATEGIE GESTIONALI

Questo paragrafo fornisce una sintesi delle diverse fasi diagnostico-terapeutiche dettagliate in precedenza, convertendo i punti essenziali in una serie di *checklist* con relativo procedimento operativo, al fine di favorire la standardizzazione del *work-up* clinico di routine e, conseguentemente, di migliorare la qualità delle cure. Ciononostante, alcuni reperti specifici evidenziati in singoli pazienti possono comportare delle necessarie variazioni rispetto alla strategia suggerita, giacché le SCA-NSTE comprendono uno spettro eterogeneo di pazienti con differenti livelli di rischio in termini di mortalità, IM o reinfarto. Per ciascun paziente, le decisioni del medico devono essere prese su base individuale, tenendo conto dell'anamnesi (comorbilità, età, ecc.), della condizione clinica, dei risultati ottenuti nel corso della valutazione iniziale e delle opzioni terapeutiche disponibili di tipo sia farmacologico che non farmacologico.

# Prima fase: valutazione iniziale

La comparsa di dolore o fastidio toracico suggestivo di SCA o l'insorgenza di altri sintomi fra quelli riportati nel paragrafo 3.1 induce il paziente a cercare assistenza medica o ne determina l'ospedalizzazione. Un paziente con sospetta SCA-NSTE deve essere esaminato nell'ambito di una struttura ospedaliera e deve essere visitato immediatamente da un medico qualificato. Le *chest pain unit* o le unità di cura coronarica specialistiche forniscono in tal senso la migliore e più rapida assistenza<sup>47</sup>.

La prima fase consiste nello stabilire prontamente una diagnosi operativa sulla quale incentrare la strategia terapeutica, attenendosi ai seguenti criteri:

- caratteristiche del dolore toracico ed esame obiettivo basato sui sintomi:
- valutazione della probabilità di CAD (ad es. età, fattori di rischio, pregresso IM, CABG, PCI);
- ECG (per il rilevamento di modificazioni del tratto ST o di altre alterazioni).

Sulla base dei risultati acquisiti, che devono essere ottenuti entro 10 min dal primo contatto medico, il paziente può essere assegnato ad una delle seguenti tre principali diagnosi operative:

- STEMI
- SCA-NSTE,
- SCA (fortemente) improbabile.

Per il trattamento dei pazienti con STEMI, si rimanda alle rispettive linee guida<sup>2</sup>. In assenza di un'evidente motivazione (ad es. per trauma toracico), estrema attenzione va posta nell'attribuire il paziente alla categoria "SCA improbabile". Le misure terapeutiche della fase iniziale sono riassunte nella Tabella 12.

All'arrivo del paziente in ospedale Va effettuato un prelievo di sangue ed i risultati devono essere disponibili entro 60 min al fine di poter procedere alla seconda fase strategica. Gli esami ematologici iniziali, oltre ai test di laboratorio standard, devono includere la misurazione della troponina T o I, della creatinina, dell'emoglobina e della conta leucocitaria.

Tabella 12. Misure terapeutiche iniziali.

Ossigeno	Somministrazione (4-8 l/min) in caso di saturazione arteriosa dell'ossigeno <90%
Nitrati	Per via sublinguale o endovenosa (usare cautela se la pressione arteriosa sistolica è <90 mmHg)
Morfina	3-5 mg per via endovenosa o sottocutanea in caso di grave dolore

# Seconda fase: verifica della diagnosi e valutazione del rischio

Una volta che il paziente è stato assegnato al gruppo SCA-NSTE, deve essere istituito il trattamento antitrombotico per via orale ed endovenosa secondo quanto riportato nella Tabella 13. Potranno essere attuati ulteriori trattamenti in base alle informazioni e ai dati aggiuntivi derivanti da:

- grado di responsività alla terapia antianginosa;
- test biochimici di routine, in particolare la misurazione delle troponine (al momento del ricovero e dopo 6-9h) e di altri marcatori, a seconda della diagnosi operativa (es. D-dimero, BNP, NT-proBNP); qualora fossero disponibili i test ad alta sensibilità può essere utilizzato un protocollo di esclusione rapido (3h) (Figura 5);
- monitoraggio continuo o seriato del tratto ST (quando possibile);
- valutazione del punteggio di rischio ischemico (GRACE score);
- ecocardiogramma;
- facoltativo: Rx torace, TC, RM o metodiche di imaging per la diagnosi differenziale (es. dissecazione aortica, embolia polmonare);
- valutazione del rischio emorragico (CRUSADE score).

Nel corso di questa fase, possono essere escluse o confermate altre diagnosi, come quelle di embolia polmonare e aneurisma aortico (vedi Tabella 4 e paragrafo 3.3).

Il trattamento di ogni paziente dovrà essere individualizzato sulla base del rischio di eventi futuri, valutato precocemente al momento della presentazione, e ripetutamente nel periodo successivo, in rapporto alla persistenza o ricorrenza dei sintomi e alle informazioni aggiuntive derivanti dai dati biochimici o dai test di imaging.

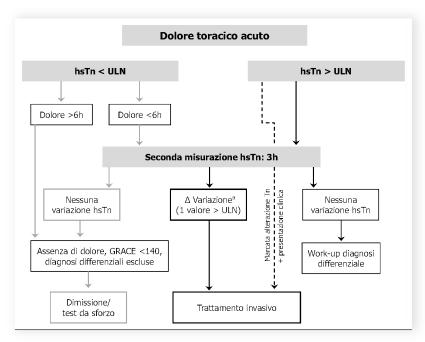
La valutazione del rischio costituisce un'importante componente del processo decisionale ed è soggetta ad una continua rianalisi. Essa comprende la stima sia del rischio emorragico sia del rischio di eventi ischemici. Essendo i fattori di rischio di sanguinamento e di eventi ischemici fondamentalmente gli stessi, ne deriva che un paziente ad alto rischio di eventi ischemici è parimenti ad alto rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, assume rilevanza la scelta del trattamento farmacologico (tripla o duplice terapia antipiastrinica, anticoagulanti) e dei relativi dosaggi, nonché la sede di accesso per l'esecuzione dell'angiografia. Deve essere posta particolare attenzione alla disfunzione renale, di frequente riscontro nei pazienti anziani e in quelli diabetici. Le opzioni farmacologiche sono riassunte nella Tabella 13.

# Terza fase: strategia invasiva

Il cateterismo cardiaco seguito dalla procedura di rivascolarizzazione si è dimostrato efficace nel prevenire le recidive ischemiche e/o nel migliorare l'outcome a breve e lungo termine. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio in grado di predire il beneficio a lungo termine di una strategia invasiva. Il *timing* per l'esecuzione della coronarografia può essere personalizzato sulla base dell'entità del rischio, decidendo tra quattro opzioni:

- strategia invasiva (<72h),</li>
  - strategia invasiva d'urgenza (<120 min),
  - strategia invasiva precoce (<24h),</li>
- strategia primariamente conservativa.

Il timing ottimale dipende dal profilo di rischio di ciascun paziente, che può essere valutato mediante una serie di variabili.



**Figura 5.** Procedimento di esclusione rapida della diagnosi di sindrome coronarica acuta mediante la misurazione delle troponine ad alta sensibilità.

GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; hsTn, troponine ad alta sensibilità; ULN, limite superiore di normalità, pari al 99° percentile del valore di riferimento nella popolazione normale.

<sup>a</sup>dipende dal test utilizzato (vedi paragrafi 3.2.3 e 4.3).

Alla fine di questa fase, occorre stabilire se il paziente deve essere sottoposto a cateterismo cardiaco (Figura 6).

**Tabella 13.** Checklist per il trattamento in caso di probabile diagnosi di sindrome coronarica acuta.

Aspirina	Dose iniziale 150-300 mg in formulazione non gastroprotetta seguita da 75-100 mg/die (somministrazione e.v. se possibile)
Inibitori del P2Y <sub>12</sub>	Dose di carico di ticagrelor o clopidogrela
Anticoagulanti	La scelta del farmaco dipende dalla strategia adottata:  Fondaparinux 2.5 mg/die s.c.  Enoxaparina 1 mg/kg x 2/die s.c.  ENF bolo e.v. 60-70 Ul/kg (massimo 5000 Ul) seguito da infusione 12-15 Ul/kg/h (massimo 1000 Ul/h) regolando la dose fino ad ottenere un aPTT 1.5-2.5 volte il valore basale  La bivalirudina è indicata solo nei pazienti candidati a strategia invasiva
Betabloccanti orali	Per tachicardia o ipertensione in assenza di segni di scompenso cardiaco

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; ENF, eparina non frazionata. <sup>a</sup>il prasugrel non viene menzionato in quanto non è approvato come trattamento farmacologico prima della strategia invasiva, ma trova indicazione solo dopo coronarografia quando è nota l'anatomia coronarica.

# Strategia invasiva d'urgenza (entro 120 min dal primo contatto medico)

Questa strategia deve essere adottata nei pazienti a rischio molto elevato, caratterizzati da:

- angina refrattaria (che depone per IM in evoluzione in assenza di alterazioni del tratto ST);
- angina ricorrente malgrado terapia antianginosa intensiva associata a sottoslivellamento del tratto ST (2 mm) o ad onde T negative profonde;

- sintomi clinici di scompenso cardiaco o di instabilità emodinamica ("shock");
- aritmie potenzialmente fatali (fibrillazione o tachicardia ventricolare).

Nei pazienti che presentano queste caratteristiche in attesa di essere sottoposti a cateterismo può essere presa in considerazione la somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa (eptifibatide o tirofiban). Una *checklist* dei trattamenti antitrombotici prima della PCI è riportata nella Tabella 14.

Tabella 14. Checklist per il trattamento antitrombotico prima della PCI.

Aspirina	Dose di carico prima della PCI.
Inibitori del P2Y <sub>12</sub>	Dose di carico di ticagrelor o clopidogrel prima della PCI. Nei pazienti che non hanno mai assunto inibitori del P2Y <sub>12</sub> , prendere in considerazione il prasugrel (se età <75 anni, >60 kg, senza pregresso ictus o TIA).
Anticoagulanti	<ul> <li>Nei pazienti pretrattati con fondaparinux: aggiungere ENF al momento della PCI.</li> <li>Nei pazienti pretrattati con enoxaparina: somministrazione supplementare quando indicata.</li> <li>Nei pazienti pretrattati con ENF: regolare il dosaggio fino al raggiungimento di un ACT &gt;250 s o passare alla bivalirudina (0.1 mg/kg in bolo seguito da 0.25 mg/kg/h).</li> </ul>
Inibitori della GPIIb/IIIa	<ul> <li>Nei pazienti con anatomia ad alto rischio o elevazione delle troponine, prendere in considerazione il tirofiban o l'eptifibatide.</li> <li>Nei pazienti ad alto rischio somministrare abciximab solo prima della PCI.</li> </ul>

ACT, tempo di coagulazione attivato; ENF, eparina non frazionata; GP, glicoproteina; PCI, procedura coronarica percutanea; TIA, attacco ischemico transitorio.

# Strategia invasiva precoce (entro 24h dal primo contatto medico)

Inizialmente la maggior parte dei pazienti risponde alla terapia antianginosa, ma essendo ad aumentato rischio deve comunque essere sottoposta ad angiografia seguita da rivascolarizzazione. I pazienti classificati ad alto rischio sulla base di un GRACE *risk score* >140 e/o del riscontro di almeno un criterio primario di alto rischio (Tabella 9) devono essere sottoposti ad esame invasivo entro 24h.

# Strategia invasiva (entro 72h dal primo contatto medico)

Nei pazienti a rischio più basso, secondo i criteri riportati in Tabella 9, e che non presentano sintomi ricorrenti, la coronarografia può essere eseguita nell'arco delle prime 72h. I pazienti devono quindi essere sottoposti appena possibile a valutazione invasiva elettiva in base alla disponibilità locale.

# Strategia conservativa (nessun esame coronarografico o coronarografia elettiva)

I pazienti che soddisfano i criteri riportati qui di seguito possono essere considerati a basso rischio e non devono essere sottoposti di routine a valutazione invasiva precoce:

- assenza di dolore toracico ricorrente,
- assenza di segni di scompenso cardiaco,
- assenza di alterazioni elettrocardiografiche al primo o secondo ECG (eseguito dopo 6-9h),
- assenza di ischemia inducibile.

La classificazione dei pazienti nella categoria a basso rischio sulla base di uno *score* di rischio (vedi paragrafo 4.4) può avvalorare un processo decisionale a favore di una strategia conservativa. La successiva gestione di questi pazienti è basata su valutazioni analoghe a quelle di una CAD stabile<sup>319</sup>. Prima della dimissione, un test da sforzo per il rilevamento di ischemia inducibile è utile ai fini della pianificazione del programma terapeutico e deve essere eseguito prima di sottoporre il paziente a coronarografia elettiva.

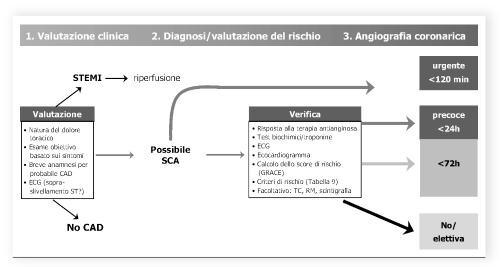
# Quarta fase: modalità di rivascolarizzazione

Se l'angiografia evidenzia placche ateromatose in assenza di lesioni coronariche critiche, il paziente deve essere indirizzato alla terapia medica. La diagnosi di SCA-NSTE può essere riconsiderata e, prima della dimissione, deve essere prestata particolare attenzione alla altre possibili cause dei sintomi osservati alla presentazione. Tuttavia, a fronte di un quadro clinico iniziale suggestivo di dolore toracico di origine ischemica e di positività dei marker biochimici, la mancanza di una stenosi significativa non esclude la diagnosi di SCA-NSTE. In queste circostanze, i pazienti devono essere trattati secondo quanto raccomandato per le SCA-NSTE.

Le raccomandazioni inerenti al tipo di rivascolarizzazione da eseguire nelle SCA-NSTE sono simili a quelle per la rivascolarizzazione elettiva. Nei pazienti con malattia monovasale, la PCI associata ad impianto di stent rappresenta la modalità preferenziale, mentre nei pazienti con malattia multivasale, la scelta tra PCI e CABG deve essere effettuata su base individuale, secondo i protocolli istituzionali definiti dall'*Heart Team*. In alcuni pazienti può essere vantaggioso adottare un approccio sequenziale che preveda il trattamento della lesione responsabile mediante PCI seguito da CABG elettivo in presenza di ischemia e/o dopo valutazione funzionale (FFR) delle lesioni non *culprit*.

Nel caso di una PCI, la terapia anticoagulante non deve essere variata. Prima dell'intervento, nei pazienti pretrattati con fondaparinux deve essere aggiunta l'ENF, mentre in quelli con elevazione delle troponine o documentazione angiografica di formazioni trombotiche deve essere preso in considerazione il trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa. Nel caso del CABG, qualora le condizioni cliniche ed i rilievi angiografici lo consentano, deve essere sospesa la somministrazione di inibitori del recettore P2Y<sub>12</sub> e l'intervento deve essere posticipato.

Se l'angiografia evidenzia l'impossibilità di eseguire una rivascolarizzazione, a causa dell'estensione della lesione e/o per uno scarso *run-off* distale, il controllo dell'angina a riposo può essere ottenuto mediante terapia medica intensiva e devono essere instaurate anche misure di prevenzione secondaria.



**Figura 6.** Algoritmo decisionale per la gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA). CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; RM, risonanza magnetica; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TC, tomografia computerizzata.

# Quinta fase: dimissione e gestione post-dimissione

Sebbene nelle SCA-NSTE la maggior parte degli eventi avversi si verifichi nella fase iniziale, il rischio di IM e di morte permane elevato per diversi mesi. I pazienti sottoposti a rivascolarizzazione precoce sono a basso rischio (2.5%) di sviluppare aritmie potenzialmente fatali, che per l'80% hanno luogo nei 12 mesi successivi all'esordio della sintomatologia<sup>320</sup>. Di conseguenza, diventa superfluo monitorare i pazienti oltre le 24-48h. Dopo un'efficace applicazione di stent sulla lesione responsabile, i pazienti con SCA-NSTE devono rimanere ricoverati per almeno 24h.

In tutti i pazienti con diagnosi di SCA-NSTE è auspicabile un intervento intensivo sui fattori di rischio modificabili e sullo stile di vita (vedi paragrafo 5.6). L'inclusione in un programma di riabilitazione cardiovascolare post-dimissione può favorire la compliance del paziente alla terapia medica ed essere di aiuto nel modificare i fattori di rischio. Una *checklist* per le opportune misure da attuare al momento della dimissione è riportata nella Tabella 15.

# 8. RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il dr. Sebastian Szardien per il prezioso contributo e l'assistenza editoriale forniti nella preparazione del lavoro.

# **Tabella 15.** Checklist per le misure da attuare alla dimissione.

Aspirina	Da continuare indefinitamente
Inibitori del P2Y <sub>12</sub>	Da continuare per 12 mesi (in assenza di elevato rischio emorragico)
Betabloccanti	In caso di disfunzione VS
ACE-inibitori/ARB	In caso di disfunzione VS Da prendere in considerazione nei pazienti con normale funzione VS
Antialdosteronici/ eplerenone	In caso di disfunzione VS (FEVS ≤35%) e in presenza di diabete o scompenso cardiaco, ma senza disfunzione renale significativa
Statine	Regolare il dosaggio per il raggiungimento di valori <i>target</i> di colesterolo LDL <1.8 mmol/l (<70 mg/dl)
Stile di vita	Counseling sui fattori di rischio, indirizzare il paziente ad un programma di riabilitazione cardiovascolare/prevenzione secondaria

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; LDL, lipoproteine a bassa densità; VS, ventricolare sinistra

### 9. BIBLIOGRAFIA

- **1.** Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498-504.
- **2.** Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909-45.
- **3.** Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007;28:1598-660.
- **4.** Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-65.
- **5.** Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009-GRACE. Heart 2010; 96:1095-101.
- **6.** Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707-13.
- 7. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS

- in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285-93.
- **8.** Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005;26:18-26.
- **9.** Hamm CW, Moʻllmann H, Bassand JP, Van deWerf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Luscher TF, Serruys PW, eds. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2009.
- **10.** Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226-35.
- **11.** Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:522-3.
- **12.** van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998;31: 1534-9.
- **13.** Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP,Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2002;90:248-53.
- **14.** Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. Am Heart J 2002;144:1012-7.
- **15.** Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. Chest 2004;126:461-9.

- **16.** Lev El, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003;91:224-7.
- **17.** Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). Am J Cardiol 2006;97:437-42.
- 18. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007:116:2634-53.
- **19.** Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2004;109:465-70.

- **20.** Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Frohlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Munzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:868-77.
- **21.** Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009;361:858-67.
- **22.** Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 2010;56:642-50.
- **23.** Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;162:81-8.
- **24.** Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. N Engl J Med 2009;361:2538-47.
- 25. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, Hashim I, Berry JD, Das SR, Morrow DA, McGuire DK. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. JAMA 2010;304: 2503-12. 26. Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without overt cardiovascular disease. Am Heart J 2010;159:972-8. 27. Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the
- **28.** Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. Circulation 2002;106:2941-45.

use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. Eur Heart J 2010;31:2197-204.

- **29.** Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. N Engl J Med 2002;346:2047-52.
- **30.** 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;337:1648-53. **31.** Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Labora-

- tory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999;45:1104-21.
- **32.** Than M, Cullen L, Reid CM, Lim SH, Aldous S, Ardagh MW, Peacock WF, Parsonage WA, Ho HF, Ko HF, Kasliwal RR, Bansal M, Soerianata S, Hu D, Ding R, Hua Q, Seok-Min K, Sritara P, Sae-Lee R, Chiu TF, Tsai KC, Chu FY, Chen WK, Chang WH, Flaws DF, George PM, Richards AM. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. Lancet 2011;377: 1077-84.
- **33.** Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). Circulation 2003;108:1146-62.
- **34.** Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. Am J Cardiol 2007;100:1068-73.
- **35.** Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. Circulation 2003;107:531-7.
- **36.** Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288: 2693-700.
- **37.** Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. J Am Coll Cardiol 2009;53: 1642-50.
- **38.** Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. Circulation 2007;115:1762-8.

- **39.** Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart 2007;93:1386-92.
- **40.** Hollander JE, Chang AM, Shofer FS, Collin MJ, Walsh KM, McCusker CM, Baxt WG, Litt HI. One-year outcomes following coronary computerized tomographic angiography for evaluation of emergency department patients with potential acute coronary syndrome. Acad Emerg Med 2009;16:693-8.
- **41.** Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64-slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. Am Heart J 2008:156:375-83.
- **42.** 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.
- **43.** Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999;354:708-15.
- **44.** Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213-24.
- **45.** Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M, Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD, Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL): a randomised, parallel group, multicentre trial. Lancet 2011;377:1409-20.
- **46.** Hasdai D, Lev El, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2003;24:623-9.
- **47.** Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. Eur Heart J 2005;26:1676-82.
- **48.** Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. Arch Intern Med 2003;163:2345-53.
- **49.** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-42.

- **50.** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006;333:1091.
- **51.** Carrillo X, Curos A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and inhospital outcomes. Eur Heart J 2011;32:1244-50
- **52.** Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. J Am Coll Cardiol 2003;41:905-15.
- **53.** Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. J Am Coll Cardiol 2001;38:64-71.
- **54.** Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. Int J Cardiol 1993;39:131-42.
- **55.** Amsterdam EA, Kirk JD, Diercks DB, Lewis WR, Turnipseed SD. Immediate exercise testing to evaluate low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain. J Am Coll Cardiol 2002;40:251-6.
- **56.** Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, Mohanavelu S, Qin J, Aroesty J, Hedgepeth CM, Stone PH, Braunwald E. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction 36) trial. J Am Coll Cardiol 2009;53:1411-21.
- **57.** Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. Eur Heart J 2001;22:1997-2006.
- **58.** Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335:1342-9.
- **59.** Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry

- Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get With The Guidelines (NCDR ACTION-GWTG) Registry. Am Heart J 2010:160:819-25.
- **60.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. Nterminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003;108:275-81.
- **61.** Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. Am J Med 2009;122:107-8.
- **62.** Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Eur Heart J 2011;10.1093/eurheartj/ehq509.
- **63.** Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. J Am Coll Cardiol 2000;35: 1535-42
- **64.** Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. Creactive 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: 1460-5.
- **65.** Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2000;343:1139-47.
- **66.** Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. Heart 2008; 94:457-62.
- **67.** Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long-term mortality in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009;104: 1013-7.
- **68.** Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. Circulation 2005;111:754-60.
- **69.** Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson

- CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005;111:2042-9.
- **70.** Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Califf RM. Prediction of one-year survival in high-risk patients with acute coronary syndromes: results from the SYNER-GY trial. J Gen Intern Med 2008;23:310-6.
- **71.** Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002;106:974-80.
- **72.** Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;108:1440-5.
- **73.** Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. N Engl J Med 2003;349:1595-604.
- **74.** Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 2007;115:962-71.
- **75.** Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. Eur Heart J 2008; 29:1096-102.
- **76.** Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponinnegative. J Am Coll Cardiol 2010;55:2590-8.
- **77.** Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandsart A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict longterm outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. Am Heart J 2010;159:570-6.
- **78.** Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R, Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2009;54:60-8.
- **79.** de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTE-ACS. Eur Heart J 2005;26:865-72.
- **80.** Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in

- ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. PLoS One 2009;4:e7947.
- **81.** Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. Am Heart J 2010;160:88-94.
- **82.** Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. JAMA 2003;290:2174-81.
- **83.** Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, Wang TY, Gibler WB, Ohman EM, Roe MT, Pollack CV Jr, Peterson ED, Alexander KP. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: the CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. Circulation 2009;119:1873-82.
- **84.** Mehran R, Pocock SJ, Nikolsky E, Clayton T, Dangas GD, Kirtane AJ, Parise H, Fahy M, Manoukian SV, Feit F, Ohman ME, Witzenbichler B, Guagliumi G, Lansky AJ, Stone GW. A risk score to predict bleeding in patients with acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2010;55:2556-66.
- **85.** Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 1985;27:335-71.
- **86.** Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. Lancet 1986;2:57-66.
- **87.** Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. Lancet 1981;1:1225-8.
- **88.** Lubsen J, Tijssen JG. 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.
- **89.** Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. JAMA 1988;260:2088-93.
- **90.** Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebocontrolled international trial. The MIAMI Trial Research Group. Eur Heart J 1985;6:199-226.
- **91.** Miller CD, Roe MT, Mulgund J, Hoekstra JW, Santos R, Pollack CV Jr, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Med 2007;120:685-92.
- **92.** Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? Acad Emerg Med 2010;17:1-10.

- **93.** Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, Xie JX, Liu LS. Early intravenous then oral metoprolol in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. Lancet 2005; 366:1622-32.
- **94.** Borzak S, Cannon CP, Kraft PL, Douthat L, Becker RC, Palmeri ST, Henry T, Hochman JS, Fuchs J, Antman EM, McCabe C, Braunwald E. Effects of prior aspirin and anti-ischemic therapy on outcome of patients with unstable angina. TIMI 7 Investigators. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. Am J Cardiol 1998;81:678-81.
- **95.** Ambrosio G, Del Pinto M, Tritto I, Agnelli G, Bentivoglio M, Zuchi C, Anderson FA, Gore JM, Lopez-Sendon J, Wyman A, Kennelly BM, Fox KA. Chronic nitrate therapy is associated with different presentation and evolution of acute coronary syndromes: insights from 52 693 patients in the Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J 2010;31:430-8.
- **96.** Cotter G, Faibel H, Barash P, Shemesh E, Moshkovitz Y, Metzkor E, Simovitz A, Miller R, Schlezinger Z, Golik A. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. Am J Emerg Med 1998; 16:219-24.
- **97.** Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. J Am Coll Cardiol 1985;5:717-22.
- **98.** Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. Am J Cardiol 1986;57:899-906.
- **99.** Hansen JF. Treatment with verapamil after an acute myocardial infarction. Review of the Danish studies on verapamil in myocardial infarction (DAVIT I and II). Drugs 1991;42(Suppl 2):43-53.
- **100.** Moss AJ, Oakes D, Rubison M, McDermott M, Carleen E, Eberly S, Brown M. Effects of diltiazem on long-term outcome after acute myocardial infarction in patients with and without a history of systemic hypertension. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. Am J Cardiol 1991;68:429-33.
- **101.** Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002:359:1269-75
- **102.** Borer JS. Therapeutic effects of  $I_{\rm f}$  blockade: evidence and perspective. Pharmacol Res 2006;53:440-5.
- **103.** Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA 2007;297:1775-83.
- **104.** Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, de Guise P, Pelletier G, Rinzler D, Waters D. Aspirin,

- heparin, or both to treat acute unstable angina. N Engl J Med 1988;319:1105-11.
- **105.** 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; 88:2045-8.
- **106.** Cairns JA, Gent M, Singer J, Finnie KJ, Froggatt GM, Holder DA, Jablonsky G, Kostok WJ, Melendez LJ, Myers MG, Sackett DL, Staley BJ, Tanser PH. Aspirin, sulfinpyrazone, or both in unstable angina. Results of a Canadian multicenter trial. N Engl J Med 1985;313: 1369-75.
- **107.** Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncaglioni MC, Zanchetti A. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. Lancet 2009;373:1849-60.
- **108.** Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, Faxon DP, Rupprecht HJ, Budaj A, Avezum A, Widimsky P, Steg PG, Bassand JP, Montalescot G, Macaya C, Di Pasquale G, Niemela K, Ajani AE, White HD, Chrolavicius S, Gao P, Fox KA, Yusuf S. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. Lancet 2010;376:1233-43.
- **109.** Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs after acute myocardial infarction. Circulation 2006;113:2906-13.
- **110.** Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502.
- **111.** Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2003;107:966-72.
- **112.** Ho PM, Peterson ED, Wang L, Magid DJ, Fihn SD, Larsen GC, Jesse RA, Rumsfeld JS. Incidence of death and acute myocardial infarction associated with stopping clopidogrel after acute coronary syndrome. JAMA 2008; 299:532-9
- **113.** Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. Circulation 2004;110:1202-8.
- **114.** Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet J-P, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-

- ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) Trial. J Am Coll Cardiol 2006;48:931-8.
- **115.** Snoep JD, Hovens MM, Eikenboom JC, van der Bom JG, Jukema JW, Huisman MV. Clopidogrel nonresponsiveness in patients undergoing percutaneous coronary intervention with stenting: a systematic review and metaanalysis. Am Heart J 2007;154:221-31.
- **116.** Aleil B, Jacquemin L, De Poli F, Zaehringer M, Collet J-P, Montalescot G, Cazenave J-P, Dickele M-C, Monassier J-P, Gachet C. Clopidogrel 150 mg/day to overcome low responsiveness in patients undergoing elective percutaneous coronary intervention: results from the VASP-02 (Vasodilator-Stimulated Phosphoprotein-02) Randomized Study. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:631-8.
- **117.** The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2010;363:930-42.
- **118.** Taubert D, von Beckerath N, Grimberg G, Lazar A, Jung N, Goeser T, Kastrati A, Schomig A, Schomig E. Impact of P-glycoprotein on clopidogrel absorption. Clin Pharmacol Ther 2006;80:486-501.
- **119.** Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Walker JR, Simon T, Antman EM, Braunwald E, Sabatine MS. Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. Lancet 2010;376:1312-9.
- **120.** Mega JL, Simon T, Collet JP, Anderson JL, Antman EM, Bliden K, Cannon CP, Danchin N, Giusti B, Gurbel P, Horne BD, Hulot JS, Kastrati A, Montalescot G, Neumann FJ, Shen L, Sibbing D, Steg PG, Trenk D, Wiviott SD, Sabatine MS. Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. JAMA 2010; 304:1821-30.
- **121.** Breet N, van Werkum J, Bouman H, Kelder J, Ruven H, Bal E, Deneer V, Harmsze A, van der Heyden J, Rensing B, Suttorp M, Hackeng C, ten Berg J. Comparison of platelet function tests in predicting clinical outcome in patients undergoing coronary stent implantation. JAMA 2010;303:754-62.
- **122.** Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. Eur Heart J 2006; 27:2420-5.
- **123.** Trenk D, Hochholzer W, Fromm MF, Chialda LE, Pahl A, Valina CM, Stratz C, Schmiebusch P, Bestehorn HP, Buttner HJ, Neumann FJ. Cytochrome P450 2C19 681G.A polymorphism and high on-clopidogrel platelet reactivity associated with adverse 1-year clinical outcome of elective percutaneous coronary intervention with drug-eluting or bare-metal stents. J Am Coll Cardiol 2008;51: 1925-34.
- **124.** Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, Puri S, Robbins M, Garratt KN, Bertrand OF, Stillablower ME,

- Aragon JR, Kandzari DE, Stinis CT, Lee MS, Manoukian SV, Cannon CP, Schork NJ, Topol EJ. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. JAMA 2011;305:1097-105.
- **125.** O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, Murphy SA, Bates ER, Rozenman Y, Michelson AD, Hautvast RW, Ver Lee PN, Close SL, Shen L, Mega JL, Sabatine MS, Wiviott SD. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. Lancet 2009;374:989-97.
- **126.** Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, Bhatt DL, Bjorkman DJ, Clark CB, Furberg CD, Johnson DA, Kahi CJ, Laine L, Mahaffey KW, Quigley EM, Scheiman J, Sperling LS, Tomaselli GF. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. Circulation 2010;122:2619-33.
- **127.** Bhatt DL, Cryer BL, Contant CF, Cohen M, Lanas A, Schnitzer TJ, Shook TL, Lapuerta P, Goldsmith MA, Laine L, Scirica BM, Murphy SA, Cannon CP. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. N Engl J Med 2010;363:1909-17.
- **128.** Wiviott SD, Trenk D, Frelinger AL, O'Donoghue M, Neumann F-J, Michelson AD, Angiolillo DJ, Hod H, Montalescot G, Miller DL, Jakubowski JA, Cairns R, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM, Braunwald E; PRINCIPLE-TIMI 44 Investigators. Prasugrel compared with high loading- and maintenance-dose clopidogrel in patients with planned percutaneous coronary intervention: the Prasugrel in Comparison to Clopidogrel for Inhibition of Platelet Activation and Aggregation Thrombolysis in Myocardial Infarction 44 Trial. Circulation 2007;116:2923-32.
- **129.** Small DS, Farid NA, Payne CD, Weerakkody GJ, Li YG, Brandt JT, Salazar DE, Winters KJ. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel. J Clin Pharmacol 2008;48:475-84.
- **130.** Wiviott S, Braunwald E, McCabe C, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann F-J, Ardissino D, De Servi S, Murphy S, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson C, Antman E. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2007;357: 2001-15.
- **131.** Gurbel PA, Bliden KP, Butler K, Tantry US, Gesheff T, Wei C, Teng R, Antonino MJ, Patil SB, Karunakaran A, Kereiakes DJ, Paris C, Purdy D, Wilson V, Ledley GS, Storey RF. Randomized double-blind assessment of the ONSET and OFFSet of the antiplatelet effects of ticagrelor versus clopidogrel in patients with stable coronary artery disease: the ONSET/OFFSET Study. Circulation 2009;120:2577-85.
- **132.** Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM,

- Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;361:1045-57.
- **133.** Cannon C, Harrington R, James S, Ardissino D, Becker R, Emanuelsson H, Husted S, Katus H, Keltaih M, Khurmi N, Kontny F, Lewis B, Steg P, Storey R, Wojdyla D, Wallentin L; PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) Investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. Lancet 2010;375:283-93.
- **134.** Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, Harrington RA, Horrow J, Husted S, James SK, Mahaffey KW, Nicolau JC, Scirica BM, Storey RF, Vintila M, Ycas J, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) Trial. J Am Coll Cardiol 2011:57:677-84
- **135.** Husted S, Emanuelsson H, Heptinstall S, Sandset PM, Wickens M, Peters G. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of the oral reversible P2Y12 antagonist AZD6140 with aspirin in patients with atherosclerosis: a double-blind comparison to clopidogrel with aspirin. Eur Heart J 2006;27:1038-47.
- **136.** Cannon CP, Husted S, Harrington RA, Scirica BM, Emanuelsson H, Peters G, Storey RF. Safety, tolerability, and initial efficacy of AZD6140, the First reversible oral adenosine diphosphate receptor antagonist, compared with clopidogrel, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: primary results of the DISPERSE-2 Trial. J Am Coll Cardiol 2007;50:1844-51.
- **137.** Storey RF, Bliden K, Patil SB, Karunakaran A, Ecob R, Butler K, Teng R, Wei C, Tantry US, Gurbel P. Incidence of dyspnea and assessment of cardiac and pulmonary function in patients with stable coronary artery disease receiving ticagrelor, clopidogrel or placebo in the ON-SET/OFFSET Study. J Am Coll Cardiol 2010;56: 185-93
- **138.** Berger JS, Frye CB, Harshaw Q, Edwards FH, Steinhubl SR, Becker RC. Impact of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes requiring coronary artery bypass surgery: a multicenter analysis. J Am Coll Cardiol 2008;52:1693-701.
- **139.** Kapetanakis El, Medlam DA, Boyce SW, Haile E, Hill PC, Dullum MK, Bafi AS, Petro KR, Corso PJ. Clopidogrel administration prior to coronary artery bypass grafting surgery: the cardiologist's panacea or the surgeon's headache? Eur Heart J 2005;26:576-83.
- **140.** Mehta RH, Roe MT, Mulgund J, Ohman EM, Cannon CP, Gibler WB, Pollack CV Jr, Smith SC Jr, Ferguson TB, Peterson ED. Acute clopidogrel use and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery. J Am Coll Cardiol 2006;48:281-6.
- **141.** Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, Manoukian SV, Feit F, Cox DA, Gersh BJ, Ohman EM, White HD, Moses JW,Ware JH, Lincoff AM, Stone GW. Outcomes following

pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) Trial. J Am Coll Cardiol 2009;53:1965-72.

- **142.** Kim JH, Newby LK, Clare RM, Shaw LK, Lodge AJ, Smith PK, Jolicoeur EM, Rao SV, Becker RC, Mark DB, Granger CB. Clopidogrel use and bleeding after coronary artery bypass graft surgery. Am Heart J 2008;156:886-92.
- **143.** Fitchett D, Eikelboom J, Fremes S, Mazer D, Singh S, Bittira B, Brister S, Graham JJ, Gupta M, Karkouti K, Lee A, Love M, McArthur R, Peterson M, Verma S, Yau TM. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. Can J Cardiol 2009;25:683-9.
- **144.** Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Golmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. Circulation 2004;110:2361-7.
- **145.** Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. Circulation 2007;115:813-8.
- **146.** Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001;358:527-33.
- **147.** Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288: 2411-20
- **148.** Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J, Lopez-Sendon J, Marco J, Menicanti L, Ostojic M, Piepoli MF, Pirlet C, Pomar JL, Reifart N, Ribichini FL, Schalij MJ, Sergeant P, Serruys PW, Silber S, Sousa Uva M, Taggart D. Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Eur Heart J 2010;31:2501-55.
- **149.** Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein Ilb/Illa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularisation strategy. Eur Heart J 2002;23:1441-8. **150.** Stone GW, Bertrand ME, Moses JW,

- Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein llb/llla inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. JAMA 2007;297:591-602
- **151.** Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van de Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK; EARLY ACS Investigators. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;360:2176-90.
- **152.** Kastrati A, Mehilli J, Neumann F-J, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A, for the Intracoronary Stenting, Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2 Trial I. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 Randomized Trial. JAMA 2006;295:1531-8.
- **153.** Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein llb/ llla receptor inhibitors: a pooled analysis. Am Heart J 2000;140:206-11.
- **154.** Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. Am J Hematol 1999;61:205-8.
- **155.** Lajus S, Clofeni-Sanchez G, Jais C, Coste P, Nurden P, Nurden AT. Thrombocytopenia after abciximab use results from different mechanisms. Thromb Haemost 2010;103 651-61.
- **156.** Inhibition of platelet glycoprotein IIb/Illa with eptifibatide in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet glycoprotein IIb/Illa in unstable angina: receptor suppression using integrilin therapy. N Engl J Med 1998;339:436-43.
- **157.** Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. Circulation 2004;109:2203-6.
- **158.** Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann F-J, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SJ, DeLucca PT, Demopoulos L; TARGET Investigators. Comparison of two platelet glycoprotein Ilb/Illa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. N Engl J Med 2001;344:1888-94.
- **159.** Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann F-J, Ardissino D, Bassand J-P, Borzi L. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. Lancet 2002;360:355-60.

**160.** De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2009;53:1668-73. **161.** Valgimigli M, Biondi-Zoccai G, Tebaldi M, van't Hof AW, Campo G, Hamm C, ten Berg J, Bolognese L, Saia F, Danzi GB, Briguori C, Okmen E, King SB, Moliterno DJ, Topol EJ. Tirofiban as adjunctive therapy for acute coronary syndromes and percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of randomized tri-

als. Eur Heart J 2010;31:35-49

- **162.** O'Donoghue M, Antman EM, Braunwald E, Murphy SA, Steg PG, Finkelstein A, Penny WF, Fridrich V, McCabe CH, Sabatine MS, Wiviott SD. The efficacy and safety of prasugrel with and without a glycoprotein llb/llla inhibitor in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) analysis. J Am Coll Cardiol 2009;54:678-85.
- **163.** Buller C, Pate G, Armstrong P, O'Neill B, Webb J, Gallo R, Welsh R. Catheter thrombosis during primary percutaneous coronary intervention for acute ST elevation myocardial infarction despite subcutaneous low-molecular-weight heparin, acetylsalicylic acid, clopidogrel and abciximab pretreatment. Can J Cardiol 2006;22:511-5.
- **164.** Jolly SS, Faxon DP, Fox KA, Afzal R, Boden WE, Widimsky P, Steg PG, Valentin V, Budaj A, Granger CB, Joyner CD, Chrolavicius S, Yusuf S, Mehta SR. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes treated with glycoprotein Ilb/Illa inhibitors or thienopyridines: results from the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) trial. J Am Coll Cardiol 2009;54:468-76.
- **165.** White HD, Ohman EM, Lincoff AM, Bertrand ME, Colombo A, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JA, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW, Stone GW. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein Ilb/Illa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: 1-year results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. J Am Coll Cardiol 2008;52:807-14.
- **166.** Lincoff AM, Steinhubl SR, Manoukian SV, Chew D, Pollack CV Jr, Feit F, Ware JH, Bertrand ME, Ohman EM, Desmet W, Cox DA, Mehran R, Stone GW. Influence of timing of clopidogrel treatment on the efficacy and safety of bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: an analysis of the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. JACC Cardiovasc Interv 2008;1:639-48.
- **167.** Brieger D, Van de Werf F, Avezum A, Montalescot G, Kennelly B, Granger CB, Goodman SG, Dabbous O, Agnelli G. Interactions between heparins, glycoprotein IIb/IIIa antagonists, and coronary intervention. The

- Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Am Heart J 2007;153:960-9.
- **168.** Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED; CRU-SADE Investigators. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005;294:3108-16.
- **169.** Li Y, Spencer F, Becker R. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein Ilb/Illa receptor-directed platelet inhibition. Am Heart J 2002;143:725-32.
- **170.** Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1593-9.
- **171.** Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, Gutterman D, Lincoff AM, Popma JJ, Steg G, Guyatt GH, Goodman SG. Antithrombotic therapy for non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133: 670S-707S.
- **172.** Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. Lancet 2000;355:1936-42.
- **173.** Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U; PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. J Am Coll Cardiol 2004; 43:2183-90.
- **174.** Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. JAMA 2006:295:1519-30.
- **175.** Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006;354:1464-76.
- **176.** Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) pilot trial. Circulation 2005; 111:1390-7.
- **177.** Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, Johnston M, Afzal R, Mehta SR, Fox KA, Budaj A, Eikel-

- boom JW. Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. J Thromb Haemost 2010;8:243-9.
- **178.** Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. JAMA 2010;304:1339-49.
- **179.** Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premmereur J, Braunwald E. 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: 1593-601
- **180.** Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premmereur J, Bigonzi F. 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: 447-52
- **181.** 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;354:701-7.
- **182.** Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease Lancet 1996;347:561-8.
- **183.** Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004;126:188S-203S.
- **184.** TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. J Am Coll Cardiol 1997;29:1474-82.
- **185.** Montalescot G, Collet JP, Tanguy ML, Ankri A, Payot L, Dumaine R, Choussat R, Beygui F, Gallois V, Thomas D. Anti-Xa activity relates to survival and efficacy in unselected acute coronary syndrome patients treated with enoxaparin. Circulation 2004;110:392-8.
- **186.** Choussat R, Montalescot G, Collet JP, Vicaut E, Ankri A, Gallois V, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. A unique, low dose of intravenous enoxaparin in elective percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2002; 40:1943-50.
- **187.** Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. Circulation 2001;103:658-63.
- **188.** Murphy S, Gibson C, Morrow D, Van de Werf F, Menown I, Goodman S, Mahaffey K,

- Cohen M, McCabe C, Antman EM, Braunwald E. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. Eur Heart J 2007;28:2077-86.
- **189.** Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. JAMA 2004;292:55-64.
- **190.** Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double-blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin. Am Heart J 2002;144:470-7.
- **191.** Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein Ilb/Illa inhibitor eptifibatide. Circulation 2003;107:238-44
- **192.** Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. JAMA 2004; 292:45-54.
- **193.** Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. JAMA 2004;292:89-96.
- **194.** Sanchez-Pena P, Hulot JS, Urien S, Ankri A, Collet JP, Choussat R, Lechat P, Montalescot G. Anti-factor Xa kinetics after intravenous enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a population model analysis. Br J Clin Pharmacol 2005;60: 364-73
- **195.** Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous

coronary intervention. N Engl J Med 2006;355: 1006-17.

- **196.** Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM; ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2006:355:2203-16.
- **197.** Stone GW, White HD, Ohman EM, Bertrand ME, Lincoff AM, McLaurin BT, Cox DA, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Manoukian SV, Lansky AJ, Mehran R, Moses JW; Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) Trial Investigators. Bivalirudin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial. Lancet 2007;369:907-19.
- **198.** Stone G, Ware J, Bertrand M, Lincoff A, Moses J, Ohman E, White H, Feit F, Colombo A, McLaurin B, Cox D, Manoukian S, Fahy M, Clayton T, Mehran R, Pocock S; ACUITY Investigators. Antithrombotic strategies in patients with acute coronary syndromes undergoing early invasive management: one-year results from the ACUITY trial. JAMA 2007;298:2497-506.
- **199.** White HD, Chew DP, Hoekstra JW, Miller CD, Pollack CV Jr, Feit F, Lincoff AM, Bertrand M, Pocock S, Ware J, Ohman EM, Mehran R, Stone GW. Safety and efficacy of switching from either unfractionated heparin or enoxaparin to bivalirudin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an invasive strategy: results from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy) trial. J Am Coll Cardiol 2008;51:1734-41.
- **200.** Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox KA, Goodman SG, Harrington RA, Huber K, Husted S, Lewis BS, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009;119:2877-85.
- **201.** Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, Burton P, Poulter R, Misselwitz F, Hricak V, Barnathan ES, Bordes P, Witkowski A, Markov V, Oppenheimer L, Gibson CM. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. Lancet 2009;374:29-38.
- **202.** Alexander J, Becker R, Bhatt D, Cools F, Crea F, Dellborg M, Fox K, Goodman S, Harrington R, Huber K, Husted S, Lewis B, Lopez-Sendon J, Mohan P, Montalescot G, Ruda M, Ruzyllo W, Verheugt F, Wallentin L; APPRAISE Steering Committee and Investigators. Apixaban, an oral, direct, selective factor Xa inhibitor, in combination with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome: results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic

- and Safety Events (APPRAISE) trial. Circulation 2009:119:2877-85.
- **203.** Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, Ebrahim IO, Kiss RG, Saaiman A, Polasek R, Contant CF, McCabe CH, Braunwald E. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, doubleblind, active-controlled, phase 2 trial. Lancet 2009:374:787-95.
- **204.** Lip GY, Huber K, Andreotti F, Arnesen H, Airaksinen JK, Cuisset T, Kirchhof P, Marin F. Antithrombotic management of atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing coronary stenting: executive summary a Consensus Document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, endorsed by the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2010;31:1311-8.
- **205.** Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. Am J Cardiol 2005;96:913-6.
- **206.** Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005;293:2908-17.
- **207.** Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. J Am Coll Cardiol 2006;48:1319-25.
- **208.** O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. JAMA 2008;300:71-80.
- **209.** Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. J Am Coll Cardiol 2010;55:2435-45.
- **210.** Montalescot G, Cayla G, Collet JP, Elhadad S, Beygui F, Le Breton H, Choussat R, Leclercq F, Silvain J, Duclos F, Aout M, Dubois-Rande JL, Barthelemy O, Ducrocq G, Bellemain-Appaix A, Payot L, Steg PG, Henry P, Spaulding C, Vicaut E. Immediate vs delayed intervention for acute coronary syndromes: a randomized clinical trial. JAMA 2009;302:947-54
- **211.** van't Hof AW, de Vries ST, Dambrink JH, Miedema K, Suryapranata H, Hoorntje JC, Gosselink AT, Zijlstra F, de Boer MJ. A comparison of two invasive strategies in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: results of the Early or Late Intervention in un-

- Stable Angina (ELISA) pilot study. 2b/3a upstream therapy and acute coronary syndromes. Eur Heart J 2003;24:1401-5.
- **212.** Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2009;360:2165-75.
- **213.** Katritsis DG, Siontis GC, Kastrati A, van't Hof AW, Neumann FJ, Siontis KC, Ioannidis JP. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2010; 32:32-40
- **214.** Riezebos RK, Ronner E, Ter Bals E, Slagboom T, Smits PC, ten Berg JM, Kiemeneij F, Amoroso G, Patterson MS, Suttorp MJ, Tijssen JG, Laarman GJ. Immediate versus deferred coronary angioplasty in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Heart 2009; 95:807-12
- **215.** Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of delay to angioplasty in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. J Am Coll Cardiol 2010;55:1416-24.
- **216.** Brener SJ, Milford-Beland S, Roe MT, Bhatt DL, Weintraub WS, Brindis RG. Culpritonly or multivessel revascularization in patients with acute coronary syndromes: an American College of Cardiology National Cardiovascular Database Registry report. Am Heart J 2008; 155:140-6.
- **217.** Ben-Gal Y, Moses JW, Mehran R, Lansky AJ, Weisz G, Nikolsky E, Argenziano M, Williams MR, Colombo A, Aylward PE, Stone GW. Surgical versus percutaneous revascularization for multivessel disease in patients with acute coronary syndromes: analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:1059-67.
- **218.** Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009;360:961-72
- **219.** Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, van den Brand M, Van Dyck N, Russell ME, Mohr FW, Serruys PW. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention 2005;1: 219-27.
- **220.** de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005;353:1095-104.
- **221.** Monteiro P. Impact of early coronary artery bypass graft in an unselected acute coro-

- nary syndrome patient population. Circulation 2006;114:1467-1472.
- **222.** Parikh SV, de Lemos JA, Jessen ME, Brilakis ES, Ohman EM, Chen AY, Wang TY, Peterson ED, Roe MT, Holper EM. Timing of inhospital coronary artery bypass graft surgery for non-ST-segment elevation myocardial infarction patients results from the National Cardiovascular Data Registry ACTION Registry-GWTG (Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network Registry-Get With The Guidelines). JACC Cardiovasc Interv 2010;3:419-27.
- **223.** Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? Ann Thorac Surg 2004;78:1536-41.
- **224.** Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. Cardiology 2005;103:44-7.
- **225.** Kaiser C, Galatius S, Erne P, Eberli F, Alber H, Rickli H, Pedrazzini G, Hornig B, Bertel O, Bonetti P, De Servi S, Brunner-La Rocca HP, Ricard I, Pfisterer M. Drug-eluting versus baremetal stents in large coronary arteries. N Engl J Med 2010;363:2310-9.
- **226.** Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, Dundar Y, Dickson RC, Bagust A. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. Cochrane Database Syst Rev 2010;(5):CD004587.
- **227.** Vlaar PJ, Diercks GF, Svilaas T, Vogelzang M, de Smet BJ, van den Heuvel AF, Anthonio RL, Jessurun GA, Tan ES, Suurmeijer AJ, Zijlstra F. The feasibility and safety of routine thrombus aspiration in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:937-42.
- **228.** Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Age, clinical presentation, and outcome of acute coronary syndromes in the EuroHeart acute coronary syndrome survey. Eur Heart J 2006; 27:789-95.
- **229.** Bauer T, Koeth O, Junger C, Heer T, Wienbergen H, Gitt A, Zahn R, Senges J, Zeymer U. Effect of an invasive strategy on inhospital outcome in elderly patients with non-ST-elevation myocardial infarction. Eur Heart J 2007;28:2873-8.
- **230.** Alexander KP, Newby LK, Cannon CP, Armstrong PW, Gibler WB, Rich MW, Van de Werf F, White HD, Weaver WD, Naylor MD, Gore JM, Krumholz HM, Ohman EM. Acute coronary care in the elderly, part I: non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology: in collaboration with the Society of Geriatric Cardiology. Circulation 2007:115:2549-69
- **231.** Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. JAMA 2005;294: 3108-16.

- **232.** Lopes RD, Alexander KP, Marcucci G, White HD, Spinler S, Col J, Aylward PE, Califf RM, Mahaffey KW. Outcomes in elderly patients with acute coronary syndromes randomized to enoxaparin vs unfractionated heparin: results from the SYNERGY trial. Eur Heart J 2008;29:1827-33.
- **233.** Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet 2000;356:9-16.
- **234.** Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-Year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. Lancet 2006;368:998-1004.
- **235.** Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, Di-Battiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLucca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2004;141:186-95
- **236.** Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. Eur Heart J 2004;25:663-70.
- **237.** Alfredsson J, Stenestrand U, Wallentin L, Swahn E. Gender differences in management and outcome in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Heart 2007;93:1357-62.
- **238.** Hvelplund A, Galatius S, Madsen M, Rasmussen JN, Rasmussen S, Madsen JK, Sand NP, Tilsted HH, Thayssen P, Sindby E, Hojbjerg S, Abildstrom SZ. Women with acute coronary syndrome are less invasively examined and subsequently less treated than men. Eur Heart J 2010;31:684-90.
- **239.** Diercks DB, Owen KP, Kontos MC, Blomkalns A, Chen AY, Miller C, Wiviott S, Peterson ED. Gender differences in time to presentation for myocardial infarction before and after a national women's cardiovascular awareness campaign: a temporal analysis from the Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress ADverse Outcomes with Early Implementation (CRUSADE) and the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network-Get with the Guidelines (NCDR ACTION Registry-GWTG). Am Heart J 2010; 160:80-87.e83.
- **240.** Heer T, Gitt AK, Juenger C, Schiele R, Wienbergen H, Towae F, Gottwitz M, Zahn R, Zeymer U, Senges J. Gender differences in acute non-ST-segment elevation myocardial infarction. Am J Cardiol 2006;98:160-6.
- **241.** Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein Ilb/Illa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. Am J Cardiol 2004;93:830-5.
- 242. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA,

- Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet 2002;360:743-51.
- **243.** Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004815.
- **244.** Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. JAMA 2002;288:3124-9.
- **245.** Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Simoons ML. Platelet glycoprotein Ilb/Illa inhibitors in acute coronary syndromes. Lancet 2002;360:342-3.
- **246.** Berger JS, Elliott L, Gallup D, Roe M, Granger CB, Armstrong PW, Simes RJ, White HD, Van de Werf F, Topol EJ, Hochman JS, Newby LK, Harrington RA, Califf RM, Becker RC, Douglas PS. Sex differences in mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2009;302:874-82.
- **247.** Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J 2004;25:1990-7.
- **248.** Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. Diabet Med 2005;22: 1542-50.
- **249.** Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, Antman EM. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. JAMA 2007;298:
- **250.** Hasin T, Hochadel M, Gitt AK, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2009:103:772-8.
- 251. De Caterina R, Madonna R, Sourij H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. Eur Heart J 2010;31:1557-64. 252. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Scholte op Reimer W, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J 2007;28:2375-414.
- 253. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Fos-

- ter D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97.
- **254.** Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, Chrolavicius S, Zhu J, Kazmi K, Liu L, Budaj A, Zubaid M, Avezum A, Ruda M, Yusuf S. Glucose- insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. JAMA 2007:298:2399-405.
- **255.** Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/ IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001;344:1879-87.
- **256.** Hlatky MA, Boothroyd DB, Bravata DM, Boersma E, Booth J, Brooks MM, Carrie D, Clayton TC, Danchin N, Flather M, Hamm CW, Hueb WA, Kahler J, Kelsey SF, King SB, Kosinski AS, Lopes N, McDonald KM, Rodriguez A, Serruys P, Sigwart U, Stables RH, Owens DK, Pocock SJ. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet 2009;373:1190-7
- **257.** Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. Circulation 2009;120: 2529-40.
- **258.** Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. N Engl J Med 2009:360:2503-15.
- **259.** Banning AP, Westaby S, Morice MC, Kappetein AP, Mohr FW, Berti S, Glauber M, Kellett MA, Kramer RS, Leadley K, Dawkins KD, Serruys PW. Diabetic and nondiabetic patients with left main and/or 3-vessel coronary artery disease: comparison of outcomes with cardiac surgery and paclitaxel-eluting stents. J Am Coll Cardiol 2010;55:1067-75.
- **260.** Hannan EL, Wu C, Walford G, Culliford AT, Gold JP, Smith CR, Higgins RS, Carlson RE, Jones RH. Drug-eluting stents vs. coronary-artery bypass grafting in multivessel coronary disease. N Engl J Med 2008;358:331-41.
- **261.** Stettler C, Allemann S, Wandel S, Kastrati A, Morice MC, Schomig A, Pfisterer ME, Stone GW, Leon MB, de Lezo JS, Goy JJ, Park SJ, Sabate M, Suttorp MJ, Kelbaek H, Spaulding C, Menichelli M, Vermeersch P, Dirksen MT, Cervinka P, De Carlo M, Erglis A, Chechi T, Ortolani P, Schalij MJ, Diem P, Meier B, Windecker S, Juni P. Drug eluting and bare metal stents

- in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. BMJ 2008;337: a1331
- **262.** Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, Mc-Cabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. Circulation 2008;118:1626-36.
- **263.** James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, Erlinge D, Husted S, Kontny F, Maya J, Nicolau JC, Spinar J, Storey RF, Stevens SR, Wallentin L. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. Eur Heart J 2010;31: 3006-16.
- **264.** Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein Ilb/Illa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. Circulation 2001;104: 2767-71.
- **265.** Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2010;(4): CD002967
- **266.** Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). Eur Heart J 2002; 23:1190-201.
- **267.** Goldenberg I, Subirana I, Boyko V, Vila J, Elosua R, Permanyer-Miralda G, Ferreira-Gonzalez I, Benderly M, Guetta V, Behar S, Marrugat J. Relation between renal function and outcomes in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: real-world data from the European Public Health Outcome Research and Indicators Collection Project. Arch Intern Med 2010;170:888-95.
- **268.** Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Relation between renal function, presentation, use of therapies and in-hospital complications in acute coronary syndrome: data from the SWEDEHEART register. J Intern Med 2010;268:40-9.
- **269.** Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein Ilb/Illa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. Eur Heart J 2005;26:2285-93.
- **270.** Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of

- fondaparinux relative to enoxaparin in non STsegment elevation acute coronary syndromes. Ann Intern Med 2007;147:304-10.
- **271.** James S, Budaj A, Aylward P, Buck KK, Cannon CP, Cornel JH, Harrington RA, Horrow J, Katus H, Keltai M, Lewis BS, Parikh K, Storey RF, Szummer K, Wojdyla D, Wallentin L. Ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndromes in relation to renal function: results from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial. Circulation 2010;122: 1056-67.
- **272.** Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA 2006;295:2765-79.
- **273.** Szummer K, Lundman P, Jacobson SH, Schon S, Lindback J, Stenestrand U, Wallentin L, Jernberg T. Influence of renal function on the effects of early revascularization in non-ST-elevation myocardial infarction: data from the Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). Circulation 2009:120:851-8
- **274.** Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J, Budaj A, Goldberg RJ, Klein W, Anderson FA Jr. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004;109:494-9.
- 275. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ, Vahanian A, Bax J, Ceconi C, Dean V, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hobbs R, Kearney P, Mc-Donagh T, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Vardas P, Widimsky P, Anker SD, Blanc JJ, Gasparini M, Hoes AW, Israel CW, Kalarus Z, Merkely B, Swedberg K, Camm AJ. 2010 Focused Update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. Eur Heart J 2010;31: 2677-87
- **276.** Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med 2003;348:1309-21.
- **277.** Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, Vincent J, Pocock SJ, Pitt B. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. N Engl J Med 2011;364:11-21.
- **278.** Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. N Engl J Med 2002;346:877-83.
- **279.** Diercks DB, Roe MT, Mulgund J, Pollack CV Jr, Kirk JD, Gibler WB, Ohman EM, Smith

- SC Jr, Boden WE, Peterson ED. The obesity paradox in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines Quality Improvement Initiative. Am Heart J 2006:152:140-8.
- **280.** Steinberg BA, Cannon CP, Hernandez AF, Pan W, Peterson ED, Fonarow GC. Medical therapies and invasive treatments for coronary artery disease by body mass: the "obesity paradox" in the Get With The Guidelines database. Am J Cardiol 2007;100:1331-5.
- **281.** Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Voehringer M, Sechtem U. 3-Year follow-up of patients with coronary artery spasm as cause of acute coronary syndrome: the CASPAR (coronary artery spasm in patients with acute coronary syndrome) study follow-up. J Am Coll Cardiol 2011;57:147-52.
- **282.** Hasin T, Sorkin A, Markiewicz W, Hammerman H, Aronson D. Prevalence and prognostic significance of transient, persistent, and new-onset anemia after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009;104:486-91.
- **283.** Bassand JP, Afzal R, Eikelboom J, Wallentin L, Peters R, Budaj A, Fox KA, Joyner CD, Chrolavicius S, Granger CB, Mehta S, Yusuf S. Relationship between baseline haemoglobin and major bleeding complications in acute coronary syndromes. Eur Heart J 2010;31:50-8
- **284.** Chase AJ, Fretz EB, Warburton WP, Klinke WP, Carere RG, Pi D, Berry B, Hilton JD. Association of the arterial access site at angioplasty with transfusion and mortality: the M.O.R.T.A.L study (Mortality benefit Of Reduced Transfusion after percutaneous coronary intervention via the Arm or Leg). Heart 2008;94:1019-25.
- **285.** Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, Rigattieri S, Turri M, Anselmi M, Vassanelli C, Zardini P, Louvard Y, Hamon M. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. J Am Coll Cardiol 2004; 44:349-56.
- **286.** Alexander KP, Chen AY, Wang TY, Rao SV, Newby LK, LaPointe NM, Ohman EM, Roe MT, Boden WE, Harrington RA, Peterson ED. Transfusion practice and outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Am Heart J 2008;155:1047-53.
- **287.** Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. Cochrane Database Syst Rev 2002;(2): CD002042.
- **288.** Mehran R, Rao SV, Bhatt DL, Gibson CM, Caixeta A, Eikelboom J, Kaul S, Wiviott SD, Menon V, Nikolsky E, Serebruany V, Valgimigli M, Vranckx P, Taggart D, Sabik JF, Cutlip DE, Krucoff MW, Ohman EM, Steg PG, White H. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials: a consensus report from the Bleeding Academic Research Consortium (BARC). Circulation 2011;123:2736-47.

- **289.** Fox KA, Carruthers K, Steg PG, Avezum A, Granger CB, Montalescot G, Goodman SG, Gore JM, Quill AL, Eagle KA. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The global registry of acute coronary events. Eur Heart J 2010;31:667-75.
- **290.** Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2006;114:774-82
- **291.** Budaj A, Eikelboom JW, Mehta SR, Afzal R, Chrolavicius S, Bassand JP, Fox KA, Wallentin L, Peters RJ, Granger CB, Joyner CD, Yusuf S. Improving clinical outcomes by reducing bleeding in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2009; 30:655-61.
- **292.** Mehran R, Pocock SJ, Stone GW, Clayton TC, Dangas GD, Feit F, Manoukian SV, Nikolsky E, Lansky AJ, Kirtane A, White HD, Colombo A, Ware JH, Moses JW, Ohman EM. Associations of major bleeding and myocardial infarction with the incidence and timing of mortality in patients presenting with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a risk model from the ACUITY trial. Eur Heart J 2009; 30:1457-66
- **293.** Antman EM, Wiviott SD, Murphy SA, Voitk J, Hasin Y, Widimsky P, Chandna H, Macias W, McCabe CH, Braunwald E. Early and late benefits of prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. J Am Coll Cardiol 2008;51: 2028-33
- **294.** Berger PB, Bhatt DL, Fuster V, Steg PG, Fox KA, Shao M, Brennan DM, Hacke W, Montalescot G, Steinhubl SR, Topol EJ. Bleeding complications with dual antiplatelet therapy among patients with stable vascular disease or risk factors for vascular disease: results from the Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance (CHARISMA) trial. Circulation 2010:121:2575-83.
- **295.** Sorensen R, Hansen ML, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Andersson C, Jorgensen C, Madsen JK, Hansen PR, Kober L, Torp-Pedersen C, Gislason GH. Risk of bleeding in patients with acute myocardial infarction treated with different combinations of aspirin, clopidogrel, and vitamin K antagonists in Denmark: a retrospective analysis of nationwide registry data. Lancet 2009;374:1967-74.
- **296.** Joyner CD, Peters RJ, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Fox KA, Granger CB, Franzosi MG, Flather M, Budaj A, Bassand JP, Yusuf S. Fondaparinux compared to enoxaparin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation: outcomes and treatment effect across different levels of risk. Am Heart J 2009;157:502-8.
- **297.** Spencer FA, Moscucci M, Granger CB, Gore JM, Goldberg RJ, Steg PG, Goodman SG, Budaj A, FitzGerald G, Fox KA. Does comorbidity account for the excess mortality in

- patients with major bleeding in acute myocardial infarction? Circulation 2007;116: 2793-801.
- **298.** Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. JAMA 2004;292:1555-62.
- **299.** Alexander KP, Peterson ED. Minimizing the risks of anticoagulants and platelet inhibitors. Circulation 2010;121:1960-70.
- **300.** Marso SP, Amin AP, House JA, Kennedy KF, Spertus JA, Rao SV, Cohen DJ, Messenger JC, Rumsfeld JS. Association between use of bleeding avoidance strategies and risk of periprocedural bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention. JAMA 2010;303:2156-64.
- **301.** Yank V, Tuohy CV, Logan AC, Bravata DM, Staudenmayer K, Eisenhut R, Sundaram V, McMahon D, Olkin I, McDonald KM, Owens DK, Stafford RS. Systematic review: benefits and harms of in-hospital use of recombinant factor VIIa for off-label indications. Ann Intern Med 2011;154:529-40.
- **302.** Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999;340:409-17.
- **303.** Singh AK, Szczech L, Tang KL, Barnhart H, Sapp S, Wolfson M, Reddan D. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med 2006; 355:2085-98.
- **304.** Menzin J, Wygant G, Hauch O, Jackel J, Friedman M. One-year costs of ischemic heart disease among patients with acute coronary syndromes: findings from a multi-employer claims database. Curr Med Res Opin 2008;24: 461-8
- **305.** Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. Circulation 2006;113:2363-72.
- **306.** Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KA, Anand SS, Yusuf S. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. Circulation 2010;121:750-8. **307.** Chew DP, Huynh LT, Liew D, Astley C, Soman A, Brieger D. Potential survival gains in the treatment of myocardial infarction. Heart 2009:95:1844-50.
- **308.** Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in US deaths from coronary disease, 1980-2000. N Engl J Med 2007;356:2388-98.
- **309.** Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure:

- a combined analysis of three trials. Lancet 2006:368:581-8
- **310.** Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006:166:787-96.
- **311.** Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547-59.
- **312.** Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2006;166:1814-21.
- **313.** Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
- **314.** Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera

- M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. Eur Heart J 2004; 25:1341-62.
- **315.** Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. N Engl J Med 1992;327: 669-77
- **316.** Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet 1999;354:9-12.
- **317.** Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated

- by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. N Engl J Med 2003;349:1893-906.
- **318.** Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. JAMA 2007;297:1892-900
- **319.** Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjemdahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006;27:1341-81.
- **320.** Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. Eur Heart J 2006;27:1706-11.