- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Linee guida ESC 2015 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 nei Pazienti senza Sopraslivellamento Persistente del Tratto ST alla Presentazione della Società Europea di Cardiologia (ESC)

Autori/Membri della Task Force

Marco Roffi (Chairperson) (Svizzera), Carlo Patrono (Co-Chairperson) (Italia), Jean-Philippe Collet (Francia), Christian Mueller (Svizzera), Marco Valgimigli (Olanda), Felicita Andreotti (Italia), Jeroen J. Bax (Olanda), Michael A. Borger (Germania), Carlos Brotons (Spagna), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Svizzera), Gerd Hasenfuss (Germania), Keld Kjeldsen (Danimarca), Patrizio Lancellotti (Belgio), Ulf Landmesser (Germania), Julinda Mehilli (Germania), Debabrata Mukherjee (USA), Robert F. Storey (UK), Stephan Windecker (Svizzera)

Revisori del Documento

Helmut Baumgartner (Coordinatore CPG) (Germania), Oliver Gaemperli (Coordinatore CPG) (Svizzera), Stephan Achenbach (Germania), Stefan Agewall (Norvegia), Lina Badimon (Spagna), Colin Baigent (UK), Héctor Bueno (Spagna), Raffaele Bugiardini (Italia), Scipione Carerj (Italia), Filip Casselman (Belgio), Thomas Cuisset (Francia), Çetin Erol (Turchia), Donna Fitzsimons (UK), Martin Halle (Germania), Christian Hamm (Germania), David Hildick-Smith (UK), Kurt Huber (Austria), Efstathios Iliodromitis (Grecia), Stefan James (Svezia), Basil S. Lewis (Israele), Gregory Y.H. Lip (UK), Massimo F. Piepoli (Italia), Dimitrios Richter (Grecia), Thomas Rosemann (Svizzera), Udo Sechtem (Germania), Ph. Gabriel Steg (Francia), Christian Vrints (Belgio), Jose Luis Zamorano (Spagna)

G Ital Cardiol 2016;17(10):831-872

Parole chiave. Angina instabile; Angioplastica; Anticoagulazione; Apixaban; Aspirina; Aterotrombosi; Betabloccanti; Bivalirudina; Bypass aortocoronarico; Cangrelor; Chest pain unit; Clopidogrel; Dabigatran; Diabete; Enoxaparina; Eparina; Fondaparinux; Gestione del paziente acuto; Infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa; Inibizione piastrinica; Ischemia miocardica; Linee guida; Monitoraggio del ritmo; Nitrati; Prasugrel; Raccomandazioni; Rivaroxaban; Rivascolarizzazione; Sindrome coronarica acuta; Società Europea di Cardiologia; Statina; Stent; Strategia invasiva precoce; Ticagrelor; Troponina ad alta sensibilità; Vorapaxar.

© 2015 ESC

Tradotto da 2015 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 in Patients Presenting without ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016;37:267-315.

I revisori della Commissione per le Linee Guida Pratiche (CPG) dell'ESC e delle Società Nazionali di Cardiologia sono elencati in Appendice.

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

Associazioni: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Heart Failure Association (HFA).

Comitati: Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Gruppi di Lavoro: Cardiovascular Pharmacotherapy, Cardiovascular Surgery, Grown-up Coronary Pathophysiology and Microcirculation, Thrombosis.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

1. Prefazione . . . 834
2. Introduzione . . . 835
2.1 Definizioni, fisiopatologia ed epidemiologia . . . 835
2.1.1 Definizione universale di infarto miocardico . . . 835
2.1.1.1 IM di tipo 1 . . . 835
2.1.1.2 IM di tipo 2 . . . 835
2.1.2 Angina instabile nell'era dei test ad alta sensibilità per il dosaggio delle troponine cardiache . . . 835
2.1.3 Fisiopatologia ed epidemiologia (v. Addenda online) 836
3. Diagnosi . . . 836
3.1 Presentazione clinica . . . 836
3.2 Esame obiettivo . . . 836
3.3 Strumenti diagnostici . . . 836
3.3.1 Elettrocardiogramma . . . 836
3.3.2 Marcatori biochimici . . . 836
3.3.3 Algoritmi per la conferma o l'esclusione della diagnosi 838
3.3.4 Imaging non invasivo . . . 840
3.3.4.1 Valutazione funzionale . . . 840
3.3.4.2 Valutazione anatomica . . . 840
3.4 Diagnosi differenziale . . . 840
4. Valutazione del rischio e outcome . . . 841
4.1 Presentazione clinica, elettrocardiogramma e marcatori biochimici . . . 841
4.1.1 Presentazione clinica . . . 841
4.1.2 Elettrocardiogramma . . . 841
4.1.3 Marcatori biochimici . . . 841
4.2 Valutazione del rischio ischemico . . . 842
4.2.1 Valutazione del rischio acuto . . . 842
4.2.2 Monitoraggio del ritmo cardiaco . . . 842
4.2.3 Rischio a lungo termine . . . 842
4.3 Valutazione del rischio emorragico . . . 843
4.4 Raccomandazioni per la diagnosi, la stratificazione del rischio, i test di imaging e il monitoraggio del ritmo cardiaco nei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST . . . 843
5. Trattamento . . . 844
5.1 Trattamento farmacologico dell'ischemia . . . 844
5.1.1 Misure di supporto generali . . . 844
5.1.2 Nitrati . . . 844
5.1.3 Betabloccanti . . . 844
5.1.4 Altre classi di farmaci (v. Addenda online) . . . 844
5.1.5 Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci anti-ischemici nella fase acuta delle sindromi coronariche senza sopraslivellamento del tratto ST . . . 844
5.2. Inibizione piastrinica . . . 845
5.2.1 Aspirina . . . 845
5.2.2 Inibitori del recettore $P2Y_{12}$ . . . 845
5.2.2.1 Clopidogrel . . . 845
5.2.2.2 Prasugrel . . . 845
5.2.2.3 Ticagrelor . . . 845
5.2.2.4 Cangrelor . . . 847
5.2.3 Quando iniziare il trattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ . . . 848
5.2.4 Monitoraggio del trattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ (v. Addenda online) . . . 848
5.2.5 Sospensione anticipata della terapia antipiastrinica orale . . . 848
5.2.6 Durata della duplice terapia antiaggregante piastrinica . . . 848
5.2.7 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa . . . 849
5.2.7.1 Somministrazione "upstream" versus intraprocedurale (v. Addenda online) . . . 849
5.2.7.2 Somministrazione in associazione agli inibitori del recettore $P2Y_{12}$ (v. Addenda online) . . . 849
5.2.7.3 Terapia anticoagulante aggiuntiva (v. Addenda online) . . . 850
5.2.8 Vorapaxar (v. Addenda online) . . . 850
5.2.9 Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST . . . 850
5.3 Terapia anticoagulante . . . 851
5.3.1 Terapia anticoagulante nella fase acuta . . . 851
5.3.1.1 Eparina non frazionata . . . 851
5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare . . . 851
5.3.1.3 Fondaparinux . . . 852
5.3.1.4 Bivalirudina . . . 852
5.3.2 Terapia anticoagulante dopo la fase acuta . . . 853
5.3.3 Raccomandazioni per la terapia anticoagulante nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST . . . 853
5.4 Gestione della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti che necessitano di anticoagulazione orale a lungo termine . . . 854
5.4.1 Pazienti candidati a procedura coronarica percutanea . 854
5.4.2 Pazienti trattati con terapia medica o che devono essere sottoposti a bypass aortocoronarico . . . 856
5.4.3 Raccomandazioni per la terapia di associazione con agenti antipiastrinici e anticoagulanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST che necessitano di trattamento cronico con anticoagulanti orali . . . 856
5.5 Gestione degli eventi emorragici acuti (v. Addenda online) . 857
5.5.1 Misure di supporto generali (v. Addenda online) . . . 857
5.5.2 Eventi emorragici associati alla terapia antiaggregante piastrinica (v. Addenda online) . . . 857
5.5.3 Eventi emorragici associati alla terapia con antagonisti della vitamina K (v. Addenda online) . . . 857
5.5.4 Eventi emorragici associati alla terapia con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (v. Addenda online) . . . 857
5.5.5 Eventi emorragici non correlati al sito di accesso (v. Addenda online) . . . 857
5.5.6 Eventi emorragici correlati alla procedura coronarica percutanea (v. Addenda online) . . . 857
5.5.7 Eventi emorragici correlati all'intervento di bypass aortocoronarico (v. Addenda online) . . . 858
5.5.8 Terapia trasfusionale (v. Addenda online) . . . 858
5.5.9 Raccomandazioni per la gestione degli eventi emorragici e per l'emotrasfusione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (v. Addenda online) 858
5.6 Angiografia coronarica invasiva e rivascolarizzazione . . . 858
5.6.1 Angiografia coronarica invasiva . . . 858
5.6.1.1 Quadri di malattia coronarica . . . 858
5.6.1.2 Identificazione della lesione responsabile . . 858
5.6.1.3 Riserva frazionale di flusso . . . 859
5.6.2 Approccio invasivo di routine versus approccio invasivo selettivo . . . 859
5.6.3 Timing della strategia invasiva . . . 859
5.6.3.1 Strategia invasiva immediata (<2h) . . . 859
5.6.3.2 Strategia invasiva precoce (<24h) . . . 860
5.6.3.3 Strategia invasiva (<72h) . . . 860
5.6.3.4 Strategia invasiva selettiva . . . 860
5.6.4 Trattamento conservativo . . . 861
5.6.4.1 Pazienti con malattia coronarica . . . 861
5.6.4.1.1 Pazienti con CAD non ostruttiva . . . 861
5.6.4.1.2 Pazienti con CAD non candidabili a rivascolarizzazione . . . 861
5.6.4.2 Pazienti con arterie coronarie angiograficamente indenni (v. Addenda online) . . . 862
5.6.5 Procedura coronarica percutanea . . . 862
5.6.5.1 Aspetti tecnici e problematiche . . . 862
5.6.5.2 Accesso vascolare . . . 862
5.6.5.3 Strategie di rivascolarizzazione e outcome . 862
5.6.6 Bypass aortocoronarico . . . 863
5.6.6.1 Timing della chirurgia e sospensione della terapia antitrombotica (v. Addenda online) . 863
5.6.6.2 Raccomandazioni per la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST candidati a bypass aortocoronarico . 863
5.6.6.3 Aspetti tecnici e outcome (v. Addenda online) 863
5.6.7 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico . . . 863
5.6.8 Gestione dei pazienti con shock cardiogeno . . . 864
5.6.9 Raccomandazioni per l'angiografia coronarica invasiva e la rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST . . . 864
5.7 Differenze sesso-specifiche (v. Addenda online) . . . 865
5.8 Popolazioni e condizioni particolari (v. Addenda online) . . . 865
5.8.1 Paziente anziano e fragile (v. Addenda online) . . . 865
5.8.1.1 Raccomandazioni per il trattamento del paziente anziano con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 865

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

5.8.2 Diabete mellito (v. Addenda online) 865
5.8.2.1 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 865
5.8.3 Insufficienza renale cronica (v. Addenda online) 865
5.8.3.1 Aggiustamento posologico dei farmaci antitrombotici (v. Addenda online) 865
5.8.3.2 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica e sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 865
5.8.4 Disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco (v. Addenda online) 866
5.8.4.1 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco acuto associato a sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 866
5.8.4.2 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 866
5.8.5 Fibrillazione atriale (v. Addenda online) 867
5.8.5.1 Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 867
5.8.6 Anemia (v. Addenda online) 867
5.8.7 Trombocitopenia 867
5.8.7.1 Trombocitopenia da inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (v. Addenda online) . . . 867
5.8.7.2 Trombocitopenia da eparina (v. Addenda online) 867
5.8.7.3 Raccomandazioni per il trattamento della trombocitopenia nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 867
5.8.8 Pazienti in trattamento cronico con farmaci analgesici e antinfiammatori (v. Addenda online) 867
5.8.9 Chirurgia non cardiaca (v. Addenda online) 867
5.9 Trattamento a lungo termine 867
5.9.1 Terapia medica per la prevenzione secondaria 867
5.9.1.1 Terapia ipolipemizzante 868
5.9.1.2 Terapia antitrombotica 868
5.9.1.3 ACE-inibizione 868
5.9.1.4 Betabloccanti 868
5.9.1.5 Antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi 868
5.9.1.6 Terapia antipertensiva 868
5.9.1.7 Terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici 868
5.9.2 Modificazioni dello stile di vita e riabilitazione cardiovascolare 868
5.9.3 Raccomandazioni per il trattamento a lungo termine dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST 868
6. Misure di performance 869
7. Riepilogo delle strategie gestionali 869
8. Lacune nelle evidenze 871
9. Cosa fare e cosa non fare: messaggi dalle linee guida 872
10. Addenda online e documenti supplementari 872
11. Ringraziamenti 872
12. Appendice 872
13. Bibliografia 872

ABBREVIAZIONI ED ACRONIMI

ACC	American College of Cardiology
ACCOAST	Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction
ACE	enzima di conversione dell'angiotensina
ACT	tempo di coagulazione attivato
ACUITY	Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY
ADP	adenosina difosfato
APPRAISE	Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events
aPTT	tempo di tromboplastina parziale attivato
ARB	antagonisti recettoriali dell'angiotensina
ATLAS ACS 2-TIMI 51	Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin with or without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51
ATP	adenosina trifosfato
AVK	antagonisti della vitamina K
BARC	Bleeding Academic Research Consortium
BMS	stent metallico
CABG	bypass aortocoronarico
CAD	malattia coronarica
CHA_2DS_2-VASc	scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete mellito, ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile)
CHAMPION	Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition
CK	creatinchinasi
CK-MB	creatinchinasi-isoenzima MB
COX-1	ciclossigenasi-1
CPG	Comitato per le Linee Guida Pratiche
CREDO	Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation
CRUSADE	Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA guidelines
CURE	Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events
CURRENT-OASIS-7	Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes
CYP	citocromo P450
DAPT	duplice terapia antiaggregante piastrinica
DES	stent medicato
EBPM	eparine a basso peso molecolare
ECG	elettrocardiogramma
eGFR	velocità di filtrazione glomerulare stimata
EMA	European Medicines Agency
ENF	eparina non frazionata
ESC	Società Europea di Cardiologia
e.v.	per via endovenosa
FEVS	frazione di eiezione ventricolare sinistra
FFR	riserva frazionale di flusso
FREEDOM	Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease
GPIIb/IIIa	glicoproteina IIb/IIIa
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events
HAS-BLED	ipertensione arteriosa, alterazioni della funzione renale ed epatica (1 punto ciascuno), pregresso ictus, storia o predisposizione per eventi emorragici, scarso controllo dell'INR, età >65 anni, concomitante assunzione di farmaci che aumentano il rischio emorragico o abuso di alcool (1 punto ciascuno)
HIT	trombocitopenia da eparina
HORIZONS-AMI	Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction
HR	hazard ratio
IC	intervallo di confidenza
IM	infarto miocardico
IMPROVE-IT	IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial
INR	international normalized ratio
ISAR-REACT	Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment
ISAR-TRIPLE	Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation
LDL	lipoproteina a bassa densità
MACE	eventi cardiovascolari avversi maggiori
MINAP	Myocardial Infarction National Audit Project
NAO	anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K
NSTEMI	infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST
OASIS-5	Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes
OR	odds ratio
PCI	procedura coronarica percutanea
PEGASUS-TIMI 54	Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction 54
PLATO	PLATelet inhibition and patient Outcomes
RCT	studio randomizzato controllato
RIVAL	RadIal Vs FemorAL access for coronary intervention
RMC	risonanza magnetica cardiaca
RR	rischio relativo
RRR	riduzione del rischio relativo
SAFE-PCI	Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women
SCA	sindrome coronarica acuta
SCA-NSTE	sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST
STEMI	infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

SWEDEHEART	Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies
SYNERGY	Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors
SYNTAX	SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery
TAO	terapia anticoagulante orale
TC	tomografia computerizzata
TCMD	tomografia computerizzata multidetettore
TIA	attacco ischemico transitorio
TIMACS	Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes
TIMI	Thrombolysis in Myocardial Infarction
TRILOGY ACS	Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes
TRITON-TIMI 38	TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38
TVR	rivascolarizzazione del vaso target
VS	ventricolare sinistro/a
WOEST	What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting
ZEUS	Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates

1. PREFAZIONE

Le linee guida hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili al momento della loro stesura in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia gestionale 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 e le raccomandazioni mirano ad assistere il medico nel processo decisionale della pratica clinica quotidiana, anche se il giudizio finale spetta comunque al medico curante dopo aver consultato il paziente e/o chi lo assiste.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché ogni decisione risultasse trasparente a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC sono disponibili sul sito web dell'ESC (http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines). Le linee guida ESC esprimono la posizione ufficiale della Società in riferimento ad uno specifico argomento e sono soggette ad aggiornamenti periodici.

I membri di questa Task Force sono stati selezionati dall'ESC in rappresentanza di tutti i professionisti coinvolti nell'assistenza medica dei pazienti affetti da tale patologia. Gli esperti designati hanno effettuato una revisione completa delle evidenze pubblicate per la gestione (includendo la diagnosi, il trattamento, la prevenzione e la riabilitazione) di una determinata condizione in accordo con gli indirizzi del Comitato ESC per le Linee Guida Pratiche (CPG). È stata eseguita una disamina critica delle procedure diagnostiche e terapeutiche, compresa una valutazione del rapporto rischio-beneficio. Laddove disponibili, sono state incluse anche le stime degli outcome attesi in popolazioni di ampie dimensioni. I livelli di evidenza e la forza delle raccomandazioni di specifiche opzioni diagnostico-terapeutiche 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 interessi che potessero essere percepiti come potenziali o reali conflitti di interesse. Tali 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.

Il CPG dell'ESC supervisiona e coordina la preparazione delle nuove linee guida elaborate dalle task force, dai gruppi di esperti o dai consensus panel, come pure è responsabile del relativo processo di endorsement. Le linee guida ESC sono sottoposte ad un'approfondita revisione da parte del CPG e di 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 dal CPG viene pubblicata sullo *European Heart Journal*. Le linee guida sono state elaborate dopo un'accurata valutazione delle conoscenze mediche e scientifiche e delle evidenze disponibili al momento della loro stesura.

Il compito di redigere le linee guida ESC prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. Ai fini dell'implementazione delle linee guida, vengono realizzate versioni tascabili, diapositive riassuntive, opuscoli con i messaggi essenziali, schede riassuntive per i medici non specialisti e versioni elettroniche per le applicazioni digitali (smartphone, ecc.). Tuttavia, essendo queste versioni abbreviate, quando necessario si deve sempre fare riferimento alla versione integrale, disponibile gratuitamente sul sito web dell'ESC. Le Società Nazionali affiliate all'ESC sono esortate a patrocinare, tradurre e attuare tutte le linee guida ESC. È necessario prevedere dei programmi di attuazione, in quanto l'applicazione meticolosa del-

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

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

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

le raccomandazioni cliniche può portare ad un miglioramento dell'outcome.

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

Il professionista sanitario è invitato a prendere in debita considerazione le linee guida ESC nell'esercizio del suo giudizio clinico, nonché nella definizione e implementazione delle strategie mediche preventive e diagnostico-terapeutiche. Le linee guida non sopperiscono comunque alla responsabilità individuale di ciascun medico nel prendere le decisioni più appropriate e corrette in base alle condizioni di salute di ciascun paziente dopo aver consultato il paziente stesso e, laddove necessario e/o indicato, chi se ne prende cura. È altresì responsabilità del professionista sanitario verificare quali siano le normative e le direttive vigenti inerenti ai farmaci e ai dispositivi medici al momento della loro prescrizione.

2. INTRODUZIONE

2.1 Definizioni, fisiopatologia ed epidemiologia

Il dolore toracico costituisce il sintomo primario che innesca il processo diagnostico-terapeutico nei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta (SCA) e, tramite l'elettrocardiogramma (ECG), si possono identificare due categorie di pazienti:

1. pazienti con dolore toracico acuto e sopraslivellamento persistente del tratto ST (>20 min). Trattasi di SCA associata a sopraslivellamento del tratto ST e riflette generalmente un'occlusione coronarica acuta. La maggior parte di questi pazienti va incontro ad infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Il trattamento di base consiste nell'immediata ricanalizzazione mediante angioplastica primaria o terapia fibrinolitica[1];
2. pazienti con dolore toracico acuto senza sopraslivellamento persistente del tratto ST. All'ECG si possono riscontrare sopraslivellamento transitorio del tratto ST, sottoslivellamento transitorio o persistente del tratto ST, inversione, appiattimento o pseudonormalizzazione dell'onda T, ma l'ECG può anche risultare nella norma.

Le SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) comprendono uno spettro di manifestazioni cliniche che varia dall'assenza di sintomi alla presentazione all'evidenza di ischemia in atto, di instabilità elettrica o emodinamica, fino all'arresto cardiaco. Dal punto di vista anatomo-patologico, si caratterizzano a livello miocardico da aree di necrosi cardiomiocitaria (infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST [NSTEMI]) o, meno frequentemente, da ischemia miocardica non accompagnata da perdita cellulare (angina instabile). In una minoranza di pazienti si può osservare ischemia miocardica in atto, i cui sintomi, isolati o associati, sono rappresentati da dolore toracico in atto o ricorrente, marcato sottoslivellamento del tratto ST all'ECG a 12 derivazioni, scompenso cardiaco o instabilità emodinamica o elettrica. In considerazione dell'estensione del miocardico a rischio e della possibile insorgenza di aritmie ventricolari maligne è indicata l'esecuzione immediata della coronarografia e, quando opportuna, della rivascolarizzazione.

2.1.1 Definizione universale di infarto miocardico

La definizione di infarto miocardico (IM) acuto sta ad indicare la presenza di miocitonecrosi nel contesto di un quadro clinico suggestivo di ischemia miocardica acuta[2]. La diagnosi di IM acuto viene posta sulla base della combinazione di alcuni criteri, in particolare il riscontro di un aumento e/o di una diminuzione dei marcatori biochimici cardiaci, preferibilmente delle troponine ad alta sensibilità, con almeno un valore al di sopra del 99° percentile del limite superiore di riferimento, associato ad almeno uno dei seguenti:

1. sintomi di ischemia,
2. nuove anomalie ST-T o nuovo blocco di branca sinistra all'ECG a 12 derivazioni,
3. comparsa di onde Q patologiche all'ECG,
4. riscontro alle indagini di imaging di una nuova perdita di miocardio vitale o di nuove alterazioni della cinesi parietale regionale,
5. rilievo angiografico o autoptico di trombosi intracoronarica.

2.1.1.1 IM di tipo 1

L'IM di tipo 1 è caratterizzato da rottura, ulcerazione, fissurazione, erosione o dissezione della placca aterosclerotica con conseguente trombosi intraluminale in una o più arterie coronarie che determina una riduzione del flusso miocardico e/o embolizzazione distale con susseguente necrosi miocardica. Può essere presente grave malattia coronarica (CAD) sottostante, ma occasionalmente (nel 5-20% dei casi) i pazienti possono mostrare lesioni non ostruttive o può non esservi evidenza di CAD all'angiografia, specie nelle donne[2-5].

2.1.1.2 IM di tipo 2

L'IM di tipo 2 è caratterizzato da necrosi miocardica secondaria ad uno squilibrio tra richiesta e offerta di ossigeno al quale contribuiscono meccanismi diversi dall'instabilità di placca[2], come nel caso di spasmo coronarico, disfunzione endoteliale, tachi-bradiaritmie, anemia, insufficienza respiratoria, ipotensione e ipertensione severa. Nei pazienti critici o sottoposti a chirurgia maggiore non cardiaca, la necrosi miocardica può essere anche correlata agli effetti dannosi di diversi agenti farmacologici o tossine[6].

La definizione universale di IM comprende anche l'IM di tipo 3 (IM esitato in morte improvvisa prima della determinazione dei marcatori biochimici) e l'IM di tipo 4 e 5 (correlato, rispettivamente, a procedura coronarica percutanea [PCI] e ad intervento di bypass aortocoronarico [CABG]).

2.1.2 Angina instabile nell'era dei test ad alta sensibilità per il dosaggio delle troponine cardiache

La definizione di angina instabile sta ad indicare la presenza di ischemia miocardica a riposo o in condizioni di minimo sforzo in assenza di necrosi dei miocardiociti. Nell'ambito dei pazien-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

ti non selezionati che accedono al pronto soccorso con sospetta SCA-NSTE, l'introduzione dei test ad alta sensibilità per la determinazione delle troponine cardiache ha comportato un incremento dei tassi di identificazione dell'IM rispetto ai test standard (aumento assoluto del 4% circa e aumento relativo del 20%) parallelamente ad una diminuzione delle diagnosi di angina instabile[7-10]. Rispetto ai pazienti colpiti da NSTEMI, i soggetti con angina instabile non presentano necrosi miocardica, hanno un rischio di morte sostanzialmente più basso e sembrano trarre minor beneficio da una terapia antipiastrinica intensiva così come da una strategia invasiva precoce[2-4,6-13].

2.1.3 Fisiopatologia ed epidemiologia (v. Addenda online)

3. DIAGNOSI

3.1 Presentazione clinica

Nei pazienti con SCA-NSTE, il dolore anginoso può manifestarsi come:

- dolore anginoso prolungato a riposo (>20 min);
- angina di nuova insorgenza (*de novo*) (classe II-III della Canadian Cardiovascular Society[21]);
- 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% circa dei pazienti presenta dolore anginoso prolungato, mentre il 20% presenta angina *de novo* o *in crescendo*. Il tipico dolore toracico è caratterizzato da dolore retrosternale transitorio (generalmente della durata di alcuni minuti) o persistente, percepito come una sensazione di compressione o pesantezza ("angina") che si irradia al braccio sinistro (meno frequentemente ad entrambe le braccia o al braccio destro), al collo o alla mandibola. Possono verificarsi anche altri sintomi come sudorazione intensa, nausea, dolore addominale, dispnea e sincope. Le presentazioni atipiche, contraddistinte da dolore epigastrico, sintomi da indigestione e dispnea isolata, sono di frequente riscontro nei pazienti anziani, nelle donne e nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o demenza[22-24]. L'aggravamento dei sintomi sotto sforzo e la loro scomparsa a riposo sono fortemente suggestivi di ischemia miocardica, mentre l'attenuazione della sintomatologia dopo somministrazione di nitrati non è specifica per dolore anginoso, potendosi osservare anche quando il dolore toracico è dovuto ad altre cause[24]. Nei pazienti afferenti al pronto soccorso con sospetto IM, la performance diagnostica delle caratteristiche del dolore toracico è complessivamente limitata[24]. L'età avanzata, il sesso maschile, una storia familiare per CAD, il diabete, l'iperlipidemia, l'ipertensione, l'insufficienza renale, precedenti episodi di CAD e l'arteriopatia periferica o carotidea aumentano la probabilità di SCA-NSTE. Le condizioni cliniche che possono aggravare o precipitare una SCA-NSTE comprendono gli stati anemici, infettivi, infiammatori e febbrili, nonché i disturbi metabolici o endocrini (in particolare, le patologie tiroidee).

3.2 Esame obiettivo

Nei pazienti con SCA-NSTE l'esame obiettivo risulta per lo più nella norma. Il riscontro di segni di scompenso cardiaco o di instabilità emodinamica o elettrica deve indurre rapidamente a porre la diagnosi e ad instaurare il relativo trattamento. All'auscultazione cardiaca può essere apprezzato un soffio sistolico indicativo di insufficienza mitralica ischemica, associata ad una prognosi sfavorevole, o di stenosi aortica (che può simulare una SCA)[25]. Il rilevamento di un soffio sistolico è imputabile più raramente ad una complicanza meccanica (come la rottura di un muscolo papillare o un difetto del setto interventricolare) di IM subacuto od anche non identificato. L'esame obiettivo può anche identificare segni di cause non cardiache del dolore toracico (es. embolia polmonare, sindromi aortiche acute, mio-pericardite, stenosi aortica) oppure patologie extracardiache (es. pneumotorace, polmonite o malattie muscolo-scheletriche). In questo contesto, la presenza di dolore toracico riproducibile mediante pressione sulla gabbia toracica ha un valore predittivo negativo relativamente elevato per SCA-NSTE[24,26]. In base alla presentazione, nella diagnosi differenziale possono essere presi in considerazione anche i disturbi gastrointestinali (es. spasmo esofageo, esofagite, ulcera peptica, colecistite, pancreatite). Una differenza nella pressione arteriosa tra gli arti superiori e quelli inferiori o tra gli arti superiori, l'irregolarità del ritmo del polso, la distensione della vena giugulare, la presenza di soffi cardiaci e di sfregamento, di dolore alla palpazione del torace o dell'addome 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[27].

3.3 Strumenti diagnostici

3.3.1 Elettrocardiogramma

L'ECG a riposo a 12 derivazioni rappresenta lo strumento diagnostico d'elezione per la valutazione dei pazienti con sospetta SCA (Figura 1). Se ne raccomanda l'esecuzione entro 10 min dall'arrivo del paziente in pronto soccorso o, meglio ancora, al momento del primo contatto con il servizio d'emergenza in ambiente preospedaliero, e deve essere immediatamente interpretato da un medico qualificato[28]. Nel contesto di una SCA-NSTE, l'ECG può essere normale in oltre un terzo dei pazienti; viceversa le tipiche alterazioni consistono in una depressione del tratto ST, un sopraslivellamento transitorio del tratto ST e modificazioni dell'onda T[1,18]. Quando le derivazioni standard non sono dirimenti e il paziente presenta segni o sintomi suggestivi di ischemia miocardica in atto, devono essere registrate ulteriori derivazioni; la presenza di occlusione dell'arteria circonflessa o di IM del ventricolo destro può essere rilevata rispettivamente nelle derivazioni V_7-V_9 e in quelle V_3R e V_4R[2]. Nei pazienti con segni o sintomi suggestivi, il riscontro di sopraslivellamento persistente del tratto ST è indicativo di STEMI e si deve procedere ad immediata riperfusione[1]. Può essere utile il confronto con precedenti tracciati, soprattutto nei pazienti con preesistenti alterazioni ECG. Nel caso di sintomatologia persistente o ricorrente o di diagnosi dubbia, si raccomanda di ottenere un altro ECG a 12 derivazioni. Nei pazienti con blocco di branca sinistra o ritmo da pacemaker, l'ECG non è di alcun aiuto nella diagnosi di SCA-NSTE.

3.3.2 Marcatori biochimici

Nel sospetto di SCA-NSTE i marcatori biochimici sono di complemento alla valutazione clinica e all'ECG a 12 derivazioni nella formulazione della diagnosi, nella stratificazione del rischio e nella definizione del trattamento. In tutti i pazienti con sospetta SCA-NSTE deve assolutamente essere eseguita la determi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

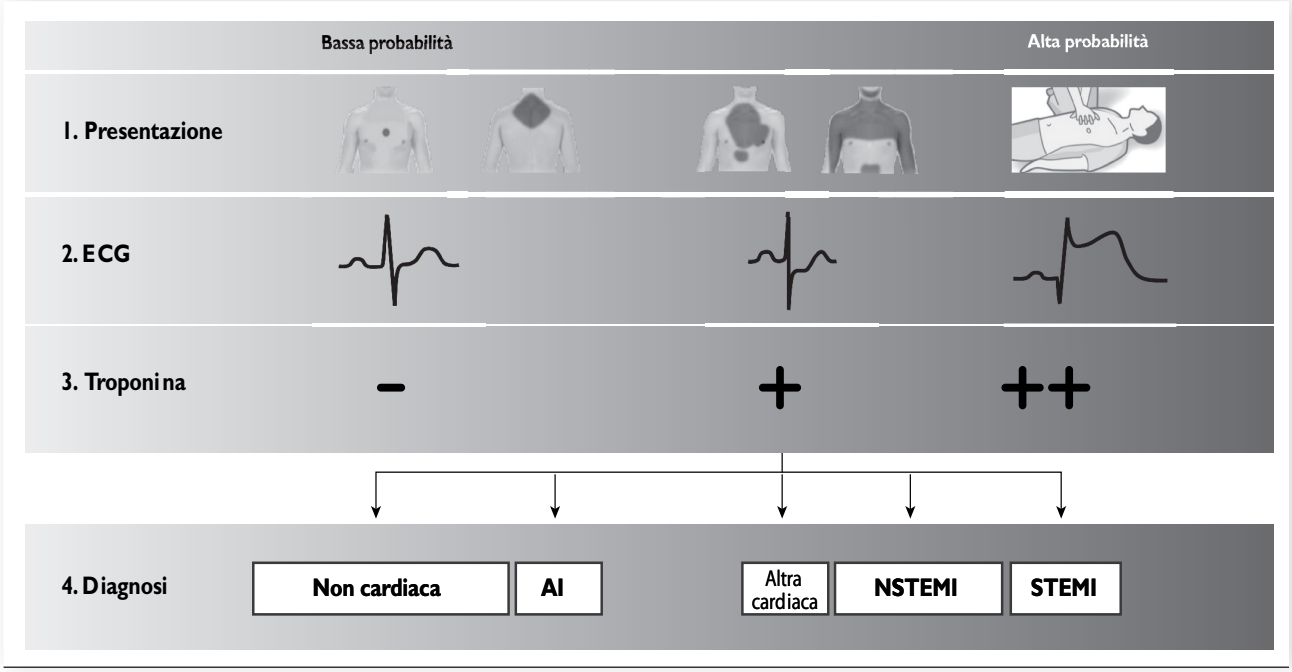


Figura 1. Valutazione iniziale del paziente con sospetta sindrome coronarica acuta. La valutazione iniziale consiste nell'integrazione dei reperti clinici di bassa e/o alta probabilità alla presentazione (sintomi e segni vitali) con l'ECG a 12 derivazioni e la determinazione delle troponine cardiache. La proporzione di diagnosi finali formulate sulla base dell'integrazione di questi parametri è raffigurata dalle dimensioni di ciascun riquadro. Fra le diagnosi "Altra cardiaca" sono comprese la miocardite, la cardiomiopatia Takotsubo e le tachiaritmie. Per "Non cardiaca" si intendono le patologie toraciche come la polmonite e il pneumotorace. La troponina cardiaca deve essere considerata un marker quantitativo: più le concentrazioni sono elevate, maggiore è la probabilità di infarto miocardico. Nei pazienti che si presentano con arresto cardiaco o instabilità emodinamica presumibilmente di origine cardiovascolare, l'esame ecocardiografico deve essere eseguito ed interpretato da un medico esperto non appena effettuato l'ECG a 12 derivazioni. Se la valutazione iniziale è suggestiva di dissezione aortica o embolia polmonare, si raccomanda di eseguire la determinazione del D-dimero e l'angio-tomografia multidetettore seguendo gli appositi algoritmi diagnostici[42,43].
AI, angina instabile; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

nazione di un biomarcatore di danno miocardico, preferibilmente delle troponine cardiache ad alta sensibilità[2,6,8]. Le troponine cardiache si dimostrano marker più specifici e sensibili di danno miocitario rispetto alla creatinchinasi (CK), al suo isoenzima MB (CK-MB) o alla mioglobina[6]. Nel contesto di una presentazione clinica suggestiva di ischemia miocardica, modificazioni dinamiche dei livelli di troponina al di sopra del 99° percentile del limite di riferimento nella popolazione normale depongono per una diagnosi di IM[2]. Nei pazienti con IM si assiste ad una rapida elevazione delle concentrazioni di troponina cardiaca successivamente all'insorgenza dei sintomi (generalmente rilevabile entro 1h quando vengono utilizzati i test ad alta sensibilità), che persiste per un certo periodo di tempo (solitamente per alcuni giorni)[2,6]. I progressi tecnologici hanno consentito di perfezionare i test per la misurazione delle troponine, migliorandone la capacità di identificare e quantificare il danno miocitario[2,6,8,10,29-37]. In Europa, la maggior parte di questi test sono dotati di sistemi automatizzati sensibili (in grado di rilevare la troponina nel 20-50% circa dei soggetti sani) o ultrasensibili (in grado di rilevare la troponina nel 50-90% circa dei soggetti sani). Si raccomanda di utilizzare i test ad alta sensibilità rispetto a quelli caratterizzati da una minore sensibilità[2,6,8]. La maggior parte degli attuali test rapidi (*point-of-care*) non possono essere considerati sensibili o ultrasensibili[8,35]; pertanto, se da un lato presentano l'ovvio vantaggio della rapidità di esecuzione, dall'altro sono dotati di una sensibilità, accuratezza diagnostica e valore predittivo negativo inferiori. Nel complesso, i test automatizzati sono stati più estesamente valutati rispetto ai test *point-of-care*[2,6,8] e, in considerazione del loro continuo affinamento e del fatto che le caratteristiche di performance dipendono sia dal tipo di test sia dall'ospedale dove vengono effettuati, non possono essere formulate delle raccomandazioni su dove sia più opportuno eseguire la misurazione (laboratorio centrale vs a letto del paziente)[2,6,8,38]. I dati derivati da ampi studi multicentrici hanno dimostrato in maniera univoca che i test sensibili e ad alta sensibilità per la determinazione della troponina cardiaca migliorano l'accuratezza diagnostica per IM al momento della presentazione rispetto ai test convenzionali, specie nella fase iniziale di insorgenza del dolore toracico, consentendo di confermare o escludere più rapidamente la diagnosi di IM (v. sezione 3.3.3 e Tabella 3)[2,6,8,29-34].

Nella maggior parte dei pazienti con disfunzione renale, un'elevazione dei valori di troponina cardiaca non deve essere essenzialmente attribuita ad una ridotta clearance e quindi considerata irrilevante, in quanto in tale contesto diverse condizioni cardiache, come la cardiopatia ischemica cronica o la cardiopatia ipertensiva, sembrano concorrere all'innalzamento della troponina[41]. Anche altre condizioni potenzialmente fatali che si accompagnano a dolore toracico, come la dissezione aortica e l'embolia polmonare, possono determinare un rialzo della troponina e, pertanto, devono essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale (Tabella 4).

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Tabella 3. Implicazioni cliniche dei test ad alta sensibilità per la determinazione delle troponine cardiache.

Rispetto ai test convenzionali, quelli ad alta sensibilità:
- Hanno un valore predittivo negativo più elevato per IM acuto.
- Riducono l'intervallo di tempo "troponin-blind" consentendo una diagnosi più precoce di IM acuto.
- Determinano un aumento assoluto del ~4% e relativo del ~20% delle diagnosi di IM di tipo 1, a cui corrisponde una pari diminuzione delle diagnosi di angina instabile.
- Determinano un aumento di 2 volte delle diagnosi di IM di tipo 2.

Le concentrazioni di troponina ad alta sensibilità devono essere considerate marker quantitativi di danno cardiomiocitario (più le concentrazioni sono elevate, maggiore è la probabilità di IM):
- Un rialzo delle concentrazioni di troponina di oltre 5 volte il limite superiore di riferimento ha un elevato valore predittivo positivo (>90%) per IM acuto di tipo 1.
- Un rialzo delle concentrazioni di troponina di oltre 3 volte il limite superiore di riferimento ha solamente un limitato valore predittivo positivo (50-60%) per IM acuto e può essere riconducibile ad un ampio spettro di condizioni cliniche.
- Livelli circolanti di troponina cardiaca sono frequentemente riscontrati anche nei soggetti sani.

L'elevazione o la diminuzione delle concentrazioni di troponina consentono di distinguere il danno cardiomiocitario acuto da quello cronico (più la variazione è marcata, maggiore è la probabilità di IM acuto).

IM, infarto miocardico.

Tabella 4. Condizioni associate ad elevazione della troponina diverse dall'infarto miocardico acuto di tipo 1.

Tachiaritmie
Scompenso cardiaco
Crisi ipertensive
Malattie critiche (es. shock/sepsi/ustioni)
Miocardite[a]
Cardiomiopatia Takotsubo
Cardiopatia strutturale (es. stenosi aortica)
Dissezione aortica
Embolia polmonare, ipertensione polmonare
Insufficienza renale associata a cardiopatia
Spasmo coronarico
Patologie neurologiche acute (es. ictus o emorragia subaracnoidea)
Contusione cardiaca o procedure cardiache (CABG, PCI, ablazione, pacing, cardioversione o biopsia endomiocardica)
Ipo- e ipertiroidismo
Malattie infiltrative (es. amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi, sclerodermia)
Tossicità o avvelenamento da farmaci (es. doxorubicina, 5-fluorouracile, herceptin, avvelenamento da morso di serpente)
Esercizio di resistenza estremo
Rabdomiolisi

Le condizioni più frequenti sono indicate in corsivo.
CABG, bypass aortocoronarico; PCI, procedura coronarica percutanea.
[a]comprese l'endocardite e la pericardite con coinvolgimento del miocardio.

Tra gli svariati biomarcatori che sono stati valutati per la diagnosi di SCA-NSTE, solamente la CK-MB e la copeptina sembrano avere rilevanza clinica[2,6,8,10,44-50]. In seguito ad IM, la CK-MB cala più rapidamente rispetto alla troponina cardiaca e può concorrere ad identificare tempestivamente la presenza di danno miocardico e a porre precocemente la diagnosi di reinfarto[2,6,8,10]. La valutazione della copeptina, la porzione C-terminale del pro-ormone della vasopressina, può contribuire a quantificare il livello di stress endogeno nell'ambito di innumerevoli condizioni mediche, compreso l'IM. Il livello di stress endogeno è sempre elevato all'esordio dell'IM, pertanto la copeptina conferisce un importante valore aggiunto ai test della troponina convenzionali (meno sensibili)[44-50]. Ogniqualvolta non siano disponibili i test sensibili o ultrasensibili per la troponina, è raccomandato quindi l'uso routinario della copeptina quale biomarker aggiuntivo per l'esclusione precoce della diagnosi di IM. In alcuni casi, la copeptina può avere un certo valore aggiunto persino rispetto ai test ad alta sensibilità nell'escludere precocemente la diagnosi di IM[44-48].

3.3.3 Algoritmi per la conferma o l'esclusione della diagnosi

I test ultrasensibili, essendo dotati di una maggiore sensibilità ed accuratezza diagnostica per IM acuto alla presentazione, consentono di ridurre il tempo di campionamento fra le prime due determinazioni della troponina cardiaca. Questo può contribuire ad una sostanziale diminuzione del ritardo nel porre la diagnosi, traducendosi in una riduzione dei tempi di permanenza dei pazienti in pronto soccorso e in un abbattimento dei costi[2,6,8,10,29-36]. Si raccomanda di utilizzare l'algoritmo di 0-3h per il dosaggio della troponina (Figura 2) o, in alternativa, quando siano disponibili test ad alta sensibilità con algoritmi validati, la seconda determinazione può essere effettuata già dopo 1h (Figura 3). L'algoritmo di 0-1h si basa su due concetti fondamentali: i valori di troponina cardiaca ad alta sensibilità sono da interpretarsi come una variabile continua dove la probabilità di IM aumenta con il crescere dei valori di troponina ad alta sensibilità[39]; secondo, le variazioni assolute dei livelli di troponina ad 1h possono essere utilizzate come un surrogato delle variazioni assolute a 3-6h e conferiscono un valore diagnostico incrementale alla determinazione della troponina effettuata alla presentazione[39]. I livelli di cut-off dell'algoritmo di 0-1h variano in funzione del test utilizzato[36,39,51-55]. Questi algoritmi devono essere sempre integrati da una valutazione clinica dettagliata e dall'ECG a 12 derivazioni, così come è necessario ripetere il prelievo ematico nel caso di dolore toracico in atto o ricorrente (Tabella 5, v. Addenda online).

Tabella 5 (v. Addenda online). Caratteristiche degli algoritmi di 0-1h e 0-3h.

In diversi studi di validazione condotti su coorti di ampie dimensioni, il valore predittivo negativo nell'escludere la diagnosi di IM è risultato superiore al 98%[30-34,36,39,51-55]. L'algoritmo di 0-1h, quando utilizzato congiuntamente ai reperti clinici ed ECG, può contribuire ad identificare quei pazienti candidati a dimissione precoce o trattabili a livello ambulatoriale. Il valore predittivo positivo di questo algoritmo nel confermare la diagnosi di IM è risultato del 75-80%[30-34,39,53-55]. La maggior parte dei pazienti con una diagnosi confermata diversa da quella di IM erano affetti da condizioni che richiedono generalmente l'esecuzione della coronarografia durante il ricovero allo scopo di un'accurata definizione diagnostica, come la cardiomiopatia Takotsubo e la miocardite[39,53-55]. I pazienti nei quali non sia possibile confermare né escludere la diagnosi costituiscono un gruppo eterogeneo e necessitano verosimilmente di ulteriori indagini diagnostiche qualora non siano state identificate cause

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

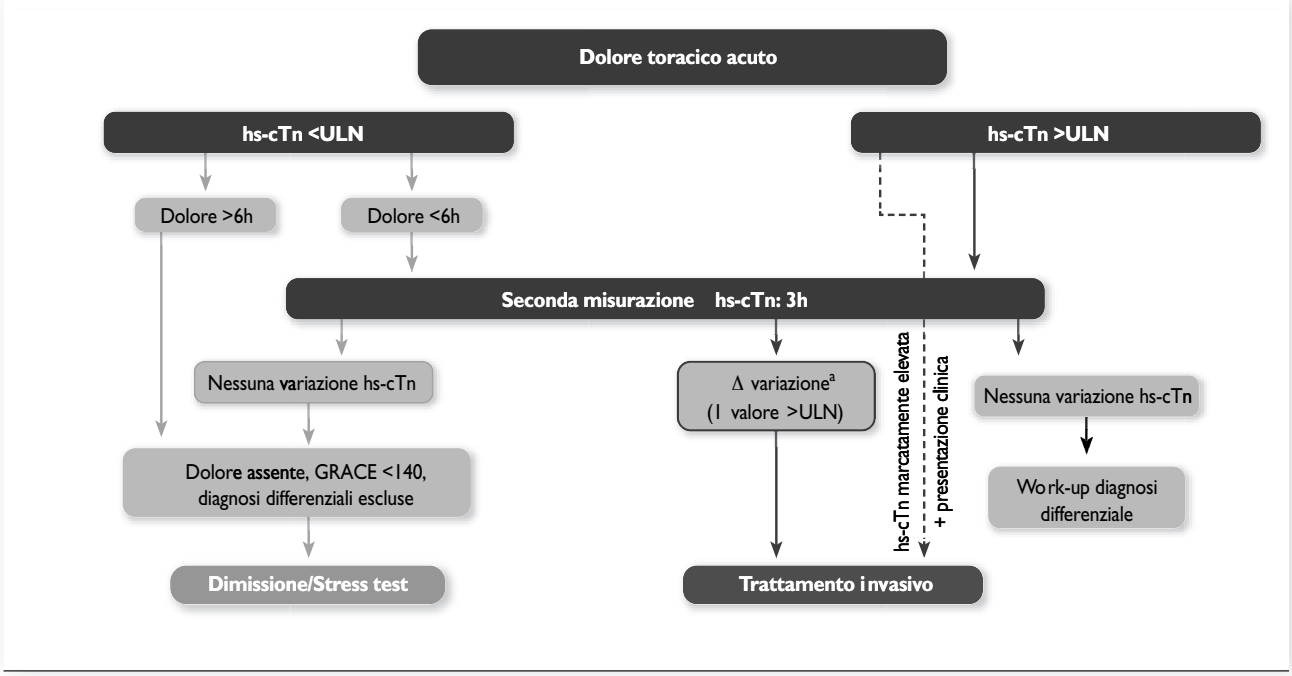


Figura 2. Algoritmo di 0-3h per l'esclusione della diagnosi di sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST mediante test ad alta sensibilità per il dosaggio della troponina,
GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events score; hs-cTn, troponina cardiaca ad alta sensibilità; ULN, limite superiore di normalità, pari al 99° percentile del valore di riferimento nei soggetti sani di controllo.
[a]dipende dal test utilizzato. Per hs-cTn marcatamente elevata si intende un rialzo dei valori di oltre 5 volte il limite superiore di normalità.

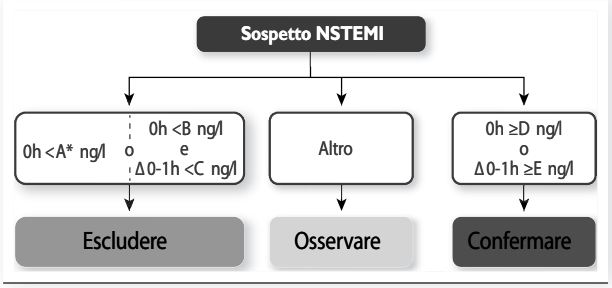


Figura 3. Algoritmo di 0-1h per la conferma o l'esclusione della diagnosi mediante troponine ad alta sensibilità (hs-cTn) in pazienti che giungono al pronto soccorso con sospetto infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI). Per 0-1h si intende l'intervallo di tempo dal primo prelievo ematico. Quando le concentrazioni delle troponine sono molto basse o quando bassi valori basali non si associano a rialzi di rilievo nell'arco di 1h, la diagnosi di NSTEMI può essere esclusa già alla presentazione. La probabilità di NSTEMI è elevata quando le concentrazioni di hs-cTn alla presentazione sono per lo meno moderatamente elevate o mostrano un evidente rialzo nell'arco di 1h. I livelli di cut-off variano in base al test utilizzato. I livelli di cut-off degli altri test per le hs-cTn sono in via di sviluppo.
*applicabile unicamente quando il dolore toracico è insorto da oltre 3h.
+non ancora in commercio al momento della pubblicazione di queste linee guida.

alternative che giustifichino il rialzo delle troponine cardiache. In una percentuale consistente di questi pazienti può essere opportuna un'ulteriore determinazione delle troponine ultrasensibili (es. a 3h). Nel caso di un elevato indice di sospetto clinico per SCA-NSTE deve essere presa in considerazione la coronarografia, prevedendo invece l'angio-tomografia computerizzata (TC) in quelli con una probabilità intermedio-bassa. Non sono indicati ulteriori accertamenti diagnostici in pronto soccorso quando siano state identificate condizioni alternative, quali fibrillazione atriale con risposta ventricolare rapida o crisi ipertensive.

Ai fini di una rapida diagnosi di esclusione, sono stati adeguatamente validati, e possono quindi essere presi in considerazione, due approcci alternativi agli algoritmi di 0-1h e 0-3h. Il primo, che consiste in un protocollo di esclusione a 2h basato sull'impiego dello score di rischio TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) in associazione ai reperti ECG e alla determinazione della troponina ultrasensibile alla presentazione, si è rivelato sicuro nell'escludere la diagnosi nel 40% dei pazienti[56-58]. Il secondo, che contempla la determinazione combinata di due biomarcatori alla presentazione dove normali valori di troponina cardiaca si associano a ridotti livelli di copeptina (<10 pmol/l), ha dimostrato un valore predittivo negativo per IM estremamente elevato, ovviando così alla necessità di test seriati in pazienti selezionati[44-50]. Nell'utilizzare questi algoritmi, si raccomanda di tenere conto dei seguenti tre aspetti: (a) gli algoritmi devono essere impiegati unicamente in combinazione con tutte le informazioni cliniche disponibili, comprensive della disamina accurata delle caratteristiche del dolore toracico e dei reperti ECG; (b) nei pazienti che giungono all'osservazione entro 1h dall'insorgenza di dolore toracico, il secondo campionamento della troponina deve essere effettuato a 3h, in ragione dei tempi di rilascio di questo biomarcatore; (c) dato che nell'1% circa dei pazienti è stato descritto un rialzo tardivo della troponina, è opportuno eseguire misurazioni seriate quando permanga un sospetto clinico elevato o quando il paziente manifesti dolore toracico ricorrente[52,54]. I test ad alta sensibilità hanno un'elevata accuratezza diagnostica anche nei pazienti

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

con insufficienza renale ma, al fine di garantirne il miglior utilizzo clinico, devono essere identificati i livelli di cut-off ottimali test-specifici che sono più elevati nei pazienti con disfunzione renale[59].

3.3.4 Imaging non invasivo

3.3.4.1 Valutazione funzionale

L'ecocardiografia transtoracica deve essere disponibile di routine in ogni pronto soccorso e chest pain unit e deve essere eseguita e interpretata da un medico esperto in tutti i pazienti ricoverati per SCA-NSTE. Questa metodica di imaging è utile nell'identificare le alterazioni suggestive di ischemia o necrosi miocardica (ipo- o acinesia segmentaria). In assenza di significative anomalie della cinesi parietale, l'evidenza di alterata perfusione miocardica all'ecocardiografia con mezzo di contrasto o la presenza di disfunzione regionale allo studio con strain/strain rate imaging potrebbe contribuire ad incrementare il valore diagnostico e prognostico dell'ecocardiografia convenzionale[60,61]. L'esame ecocardiografico si rivela utile anche nell'identificare altre potenziali patologie associate a dolore toracico, quali la dissezione acuta dell'aorta, il versamento pericardico, la stenosi valvolare aortica, la cardiomiopatia ipertrofica o la dilatazione del ventricolo destro suggestiva di embolia polmonare acuta. Inoltre, l'ecocardiografia rappresenta la metodica diagnostica di scelta nei pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiaca[62]. La valutazione della funzione ventricolare sinistra (VS), da eseguirsi al più tardi al momento della dimissione ospedaliera, è importante ai fini prognostici e l'ecocardiografia (al pari di altre modalità di imaging) è in grado di fornire le informazioni necessarie.

I pazienti senza evidenza di alterazioni ischemiche all'ECG a 12 derivazioni e con troponina cardiaca negativa (preferibilmente ad alta sensibilità) possono essere sottoposti a test da sforzo con metodica di imaging durante il ricovero o subito dopo la dimissione, a condizione che non presentino dolore toracico. Lo stress test associato a tecniche di imaging è preferibile rispetto all'ECG da sforzo in quanto dotato di una maggiore accuratezza diagnostica[63]. In diversi studi in cui è stata impiegata l'ecocardiografia da sforzo tradizionale o da stress con dobutamina o dipiridamolo, il riscontro di reperti nel range di normalità è risultato associato ad un elevato valore predittivo negativo per ischemia e ad un outcome eccellente[64,65]. L'ecocardiografia da stress si è anche dimostrata superiore all'ECG da sforzo in termini prognostici[64,66]. L'aggiunta del mezzo di contrasto può migliorare la definizione dei contorni endocardici, facilitando l'identificazione delle aree ischemiche[67].

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) è in grado di evidenziare eventuali difetti di perfusione e le alterazioni della cinesi parietale ed i pazienti con dolore toracico acuto ed esame RMC da stress nella norma hanno un'eccellente prognosi a breve-medio termine[68]. Tale metodica consente anche di identificare la presenza di tessuto cicatriziale (mediante *enhancement* tardivo di gadolinio), differenziandolo da un infarto recente (mediante visualizzazione dell'edema miocardico nelle sequenze T2-pesate)[69,70]. Inoltre, la RMC è di ausilio nella diagnosi differenziale tra IM e miocardite o cardiomiopatia Takotsubo[71]. In maniera analoga, le metodiche di imaging perfusionale si sono dimostrate utili nella stratificazione del rischio dei pazienti con dolore toracico acuto suggestivo di SCA. La scintigrafia miocardica a riposo, essendo in grado di identificare i difetti di perfusione fissi indicativi di necrosi miocardica, è utile nel triage iniziale dei pazienti con dolore toracico che non mostrano alterazioni ECG o valori elevati di troponina[72]. La combinazione di indagini di imaging eseguite a riposo e sotto sforzo può migliorare ulteriormente la valutazione dell'ischemia, mentre risultati nella norma sono associati ad un outcome eccellente[73,74]. Le metodiche di imaging sotto sforzo e a riposo non sono in genere ampiamente disponibili all'interno dei servizi attivi h24.

3.3.4.2 Valutazione anatomica

La tomografia computerizzata multidetettore (TCMD) consente di visualizzare le arterie coronarie e, in assenza di reperti anormali, esclude la presenza di CAD. Una metanalisi di 9 studi (per un totale di 1349 pazienti) ha riportato un valore predittivo negativo complessivamente elevato nell'escludere la diagnosi di SCA (per esclusione della presenza di CAD) ed un outcome eccellente nei pazienti afferiti in pronto soccorso con una probabilità pre-test di SCA intermedio-bassa e angio-TC normale[75]. In quattro studi randomizzati controllati (RCT) di confronto tra TCMD (n = 1869) e "usual care" (n = 1397) nel triage dei pazienti con probabilità pre-test intermedio-bassa e dolore toracico acuto alla presentazione senza segni ECG di ischemia e/o con determinazione delle troponine cardiache non dirimente, non sono stati osservati eventi fatali ad 1 e 6 mesi di follow-up[76-79]. Una metanalisi ha dimostrato outcome analoghi con entrambi gli approcci (vale a dire nessuna differenza nell'incidenza di IM, negli accessi al pronto soccorso post-dimissione o nelle riospedalizzazioni) e la TCMD è risultata associata ad una riduzione dei costi e della permanenza nel dipartimento d'emergenza[80]. Tuttavia, in nessuno di questi studi erano stati utilizzati i test ad alta sensibilità per il dosaggio della troponina, che possono anch'essi contribuire ad abbreviare la degenza ospedaliera. È stato anche osservato che la TCMD si accompagnava ad un maggior ricorso all'angiografia invasiva (8.4 vs 6.3%; odds ratio [OR] 1.36, intervallo di confidenza [IC] 95% 1.03-1.80, p=0.030)[80]; di conseguenza, l'angio-TCMD può essere utilizzata per escludere la presenza di CAD (e quindi la TCMD non è di alcuna utilità nei pazienti con CAD accertata). La presenza di estese calcificazioni (elevato calcium score) così come una frequenza cardiaca irregolare o elevata sono ulteriori fattori che limitano l'impiego dell'angio-TCMD; a questo si aggiunge che è necessario un livello adeguato di competenza e che al momento tale metodica non è ampiamente disponibile nell'ambito dei servizi attivi h24. Infine, l'uso dell'angio-TCMD non è stato validato nel contesto di condizioni acute nei pazienti con stent o pregresso CABG. Da sottolineare che l'imaging con TC è in grado di escludere in maniera efficace altre cause di dolore toracico acuto, quali l'embolia polmonare, la dissezione aortica e il pneumotorace iperteso, che, se non trattate, si associano ad un'elevata mortalità[81].

3.4 Diagnosi differenziale

Fra i pazienti non selezionati che presentano dolore toracico acuto all'arrivo in pronto soccorso, la prevalenza di malattia è generalmente del 5-10% per lo STEMI, del 15-20% per l'NSTEMI, del 10% per l'angina instabile, del 15% per le altre condizioni cardiache e del 50% per le patologie extracardiache[48,51,52,56-58]. Esistono diverse condizioni cardiache ed extracardiache che possono simulare una SCA-NSTE (Tabella 6).

Le condizioni che devono essere sempre prese in considerazione nella diagnosi differenziale delle SCA-NSTE, in quanto potenzialmente fatali ma al contempo trattabili, comprendono la dissezione acuta dell'aorta, l'embolia polmonare e lo pneu-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Tabella 6. Diagnosi differenziale delle sindromi coronariche acute nel contesto del dolore toracico acuto.

Cardiaca	Polmonare	Vascolare	Gastrointestinale	Ortopedica	Altro
Miopericardite	*Embolia polmonare*	*Dissezione aortica*	*Esofagite, reflusso o spasmo esofageo*	*Disordini muscolo-scheletrici*	*Disturbi d'ansia*
Cardiomiopatie[a]					
Tachiaritmie	*Pneumotorace (iperteso)*	Aneurisma aortico sintomatico	Ulcera peptica, gastrite	Trauma toracico	Herpes zoster
Scompenso cardiaco acuto	Bronchite, polmonite	Ictus	Pancreatite	Lesioni muscolari/ flogosi	Anemia
Crisi ipertensive	Pleurite		Colecistite	Costocondrite	
Stenosi valvolare aortica				Patologie della colonna cervicale	
Cardiomiopatia Takotsubo					
Spasmo coronarico					
Trauma cardiaco					

Le diagnosi differenziali più comuni e/o importanti sono indicate in corsivo.
[a]Le cardiomiopatie dilatativa, ipertrofica o restrittiva possono tutte provocare angina o dolore toracico.

motorace iperteso. L'esame ecocardiografico deve essere eseguito d'urgenza in tutti i pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiovascolare[62].

Nei pazienti in cui una SCA-NSTE sia ritenuta improbabile si raccomanda di eseguire l'Rx torace allo scopo di identificare l'eventuale presenza di polmonite, pneumotorace, frattura costale o altri disturbi toracici. Un accenno alla cardiomiopatia Takotsubo e allo spasmo coronarico è riportato nella sezione 5.6.4.2 e nell'Addenda online. L'ictus può essere accompagnato da alterazioni elettrocardiografiche, anomalie della cinesi parietale e un incremento dei livelli di troponina cardiaca[2,6]. Nella maggior parte dei pazienti che giungono in pronto soccorso con dolore toracico acuto, il disagio toracico non è riconducibile ad una condizione cardiaca e in molti casi è di origine muscoloscheletrica, quindi di natura benigna, e autolimitante, senza che si renda necessaria l'ospedalizzazione. Le caratteristiche che contraddistinguono il dolore toracico contribuiscono in qualche modo ad identificare precocemente questi pazienti[24].

4. VALUTAZIONE DEL RISCHIO E OUTCOME

4.1 Presentazione clinica, elettrocardiogramma e marcatori biochimici

4.1.1 Presentazione clinica

Oltre ad alcuni indicatori di rischio universali quali l'età avanzata, il diabete e l'insufficienza renale, la presentazione clinica iniziale è fortemente predittiva della prognosi a breve termine[82]. La comparsa di dolore toracico a riposo depone per una prognosi più infausta in rapporto alla sintomatologia che si sviluppa durante esercizio fisico. Nei pazienti con sintomi transitori, un numero sempre più crescente di episodi che precedono l'evento indice possono altresì influenzare negativamente l'outcome. In questo senso, il riscontro di tachicardia, ipotensione, scompenso cardiaco o nuova insufficienza mitralica alla presentazione è predittivo di una prognosi sfavorevole e richiede diagnosi e trattamento precoci[25,82-84].

4.1.2 Elettrocardiogramma

Il quadro elettrocardiografico iniziale è predittivo del rischio a breve termine[18]. I pazienti con sottoslivellamento del tratto ST hanno una prognosi peggiore dei pazienti con normale ECG alla presentazione[85,86]. Il numero di derivazioni che mostrano sottoslivellamento del tratto ST e l'entità di tale sottoslivellamento sono indicativi dell'estensione dell'ischemia e sono correlati con la prognosi, ma in questi casi il paziente può trarre beneficio da una strategia invasiva[87]. La presenza di sottoslivellamento del tratto ST associato a sopraslivellamento transitorio identifica una categoria di pazienti ad alto rischio[88], mentre quando associato ad inversione dell'onda T il suo valore prognostico rimane invariato. Il riscontro di inversione isolata dell'onda T non è stato associato ad una prognosi peggiore rispetto ad un quadro ECG nella norma, ma spesso porta più rapidamente alla diagnosi e al trattamento[86].

4.1.3 Marcatori biochimici

Aldilà della loro utilità diagnostica, i livelli di troponina cardiaca forniscono informazioni prognostiche aggiuntive rispetto alle variabili ECG e cliniche in termini di mortalità a breve e lungo termine. Le troponine T e I ultrasensibili sembrano possedere una analoga accuratezza diagnostica, mentre la troponina T ultrasensibile è dotata di maggiore accuratezza prognostica[89,90]. Più elevati sono i livelli di troponina ultrasensibile alla presentazione e maggiore è il rischio di morte[6,8,10,39]. Numerosi biomarcatori sono stati associati alla mortalità nel contesto delle SCA-NSTE, alcuni dei quali conferiscono un valore prognostico incrementale rispetto alle troponine cardiache[8,48-50]. Nei pazienti con SCA-NSTE è necessario rilevare anche le concentrazioni di creatinina sierica e la velocità di filtrazione glomerulare stimata (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR), in quanto influiscono sulla prognosi e costituiscono due elementi fondamentali per il calcolo del punteggio di rischio Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE 2.0; v. sezione 4.2). I peptidi natriuretici ampiamente validati (vale a dire il peptide natriuretico cerebrale, la porzione N-terminale del propeptide natriuretico cerebrale e il frammento medio-regionale del propeptide natriuretico atriale) forniscono informazioni prognostiche aggiuntive rispetto a quelle desumibili dalle variazioni dei livelli di troponina[91]. In parte, questo attiene anche alla proteina C-reattiva ad alta sensibilità e ad alcuni nuovi marcatori biochimici come il frammento medio-regionale della pro-adrenomedullina, il fattore di crescita e differenziazione 15 e la copeptina. Tuttavia, la determinazione di questi marker non si è dimostrata fino ad oggi in grado di migliorare la gestione del paziente e il loro valore incrementale nella valutazione del rischio rispetto al sistema di calcolo del rischio GRACE 2.0 sembra marginale; pertanto, allo stato attuale non possono essere avanzate raccomandazioni per un loro utilizzo routinario a fini prognostici.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

4.2 Valutazione del rischio ischemico

Nelle SCA-NSTE la valutazione quantitativa del rischio ischemico mediante l'utilizzo di specifici score è superiore alla sola valutazione clinica. Il modello GRACE è quello che fornisce la più accurata stratificazione del rischio tanto alla presentazione quanto alla dimissione[92,93]. Il sistema GRACE 2.0 (http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f) consente di ottenere una stima diretta, evitando il calcolo di un punteggio, della mortalità intraospedaliera, a 6 mesi, a 1 anno e a 3 anni, nonché fornisce il rischio combinato di morte e IM ad 1 anno[94]. Le variabili incluse nel sistema GRACE 2.0 comprendono l'età, la pressione arteriosa sistolica, la creatinina sierica, la classe Killip alla presentazione, l'arresto cardiaco alla presentazione, elevati livelli dei biomarcatori cardiaci e la deviazione del tratto ST. Qualora la classe Killip o le concentrazioni di creatinina sierica non siano disponibili, può essere calcolato uno score modificato introducendo altre due variabili, rispettivamente l'insufficienza renale e l'uso di diuretici. Lo score di rischio TIMI è costituito da sette variabili incluse in un sistema a punteggio additivo, che comprendono: età ≥65 anni, ≥3 fattori di rischio per CAD, CAD nota, uso di aspirina negli ultimi 7 giorni, angina severa (≥2 episodi nelle ultime 24h), deviazione del tratto ST ≥0.5 mm e positività dei marcatori cardiaci (http://www.timi.org/index.php?page=calculators)[82]. Il TIMI risk score è facile da usare ma la sua accuratezza discriminante è inferiore a quella del GRACE 2.0. Se da un lato questi score di rischio costituiscono innegabilmente dei validi strumenti per la valutazione prognostica, dall'altro resta ancora da approfondire quale sia l'impatto della loro implementazione sull'outcome[95,96].

4.2.1 Valutazione del rischio acuto

I pazienti con sospetta SCA-NSTE devono essere valutati rapidamente allo scopo di identificare quei soggetti con ischemia miocardica in atto che sono a rischio di sviluppare aritmie potenzialmente fatali e che devono essere tenuti sotto stretta sorveglianza o essere sottoposti immediatamente ad esame coronarografico. Fino a quando non sia accertata o esclusa la diagnosi di IM, tali pazienti devono essere posti sotto osservazione in dipartimenti d'emergenza interdisciplinari o in chest pain unit. La difficoltà maggiore consiste nell'integrare la presentazione clinica unitamente alle informazioni desunte dall'ECG, dalla determinazione delle troponine e dai test di imaging in una strategia gestionale standardizzata[97]. La stima del rischio acuto contribuisce ad indirizzare la valutazione iniziale e a selezionare sia il reparto di cura (unità coronarica o di terapia intensiva, unità di terapia intermedia, reparto di degenza monitorata o ordinaria) sia il trattamento, inclusa la terapia antitrombotica e la tempistica per l'esecuzione della coronarografia. Il rischio è massimo al momento della presentazione e può restare elevato per diversi giorni, per poi decrescere rapidamente nel tempo a seconda del quadro clinico iniziale, delle comorbilità esistenti, dell'anatomia coronarica o successivamente ad una procedura di rivascolarizzazione[98]. Il rischio stimato deve essere comunicato al paziente e ai suoi familiari.

4.2.2 Monitoraggio del ritmo cardiaco

La rivascolarizzazione precoce così come l'uso di agenti antitrombotici e betabloccanti hanno ridotto in maniera sostanziale l'incidenza di aritmie potenzialmente fatali nella fase acuta, che si attesta al di sotto del 3%, con la maggior parte degli eventi aritmici che si verificano nelle prime 12h dopo l'esordio dei sintomi[99,100]. Il più delle volte, i pazienti che sviluppano aritmie minacciose si caratterizzano per un pregresso scompenso cardiaco o presentano una frazione di eiezione VS (FEVS) <30% o CAD trivasale. Un paziente con SCA-NSTE che giunge all'osservazione poco dopo l'insorgenza dei sintomi, che mostra valori dei biomarcatori cardiaci nella norma o solo lievemente-moderatamente elevati, una normale funzione VS e CAD monovasale trattata con successo mediante PCI, può essere verosimilmente dimesso il giorno successivo. Dalla parte opposta dello spettro, vi sono invece i pazienti con SCA-NSTE affetti da CAD multivasale nei quali non è possibile ottenere una rivascolarizzazione completa in un'unica seduta o nei quali la rivascolarizzazione non ha successo; in questi casi il decorso può essere complicato (es. scompenso cardiaco) ed è probabile che presentino pregressa patologia cardiaca, comorbilità maggiori, età avanzata o recente necrosi miocardica estesa[101,102]. Nei pazienti con troponina negativa (cioè affetti da angina instabile) senza sintomatologia in atto o ricorrente ed ECG nella norma, può anche non essere necessario il monitoraggio del ritmo cardiaco o il ricovero.

I pazienti con NSTEMI a basso rischio di aritmie cardiache devono essere sottoposti a monitoraggio del ritmo cardiaco in unità di terapia intermedia o coronarica per un massimo di 24h o fino a quando non verrà eseguita la rivascolarizzazione coronarica (a seconda di quale delle due opzioni si verifichi per prima), mentre i soggetti a rischio intermedio-alto potrebbero necessitare di un monitoraggio a più lungo termine in unità di terapia intensiva o coronarica o in unità di terapia intermedia, in base alla presentazione clinica, al grado di rivascolarizzazione e al decorso post-rivascolarizzazione (Tabella 7). Si raccomanda che personale adeguatamente attrezzato e addestrato a gestire eventuali aritmie minacciose e l'arresto cardiaco accompagni i pazienti che devono essere trasferiti da una struttura all'altra durante la fase di monitoraggio continuo del ritmo.

4.2.3 Rischio a lungo termine

Oltre ai fattori di rischio precoci, esistono una serie di altre condizioni associate al rischio a lungo termine, quali un decorso clinico complicato, la presenza di disfunzione sistolica VS o fibrillazione atriale, il grado di severità della CAD, lo stato di rivascolarizzazione, il riscontro di ischemia residua ai test non in-

Tabella 7. Unità di degenza e durata del monitoraggio raccomandate in base alla presentazione clinica dopo diagnosi accertata di SCA-NSTE.

Presentazione clinica	Unità di degenza	Monitoraggio del ritmo cardiaco
Angina instabile	Reparto di degenza ordinaria o dimissione	Nessuno
NSTEMI a basso rischio per aritmie cardiache[a]	Unità di terapia intermedia o unità coronarica	≤24 ore
NSTEMI a rischio intermedio-alto per aritmie cardiache[b]	Unità di terapia intensiva/ coronarica o unità di terapia intermedia >24 ore	

NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.
[a]in assenza dei seguenti criteri: instabilità emodinamica, aritmie maggiori, frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%, mancata riperfusione, altre stenosi coronariche critiche o complicanze correlate alla rivascolarizzazione percutanea.
[b]in presenza di uno o più criteri fra quelli sopracitati.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

vasivi e di comorbilità extracardiache. Nei registri contemporanei sulle SCA-NSTE, la mortalità e l'incidenza di IM e SCA ricorrente a 1 anno superano il 10%, dove gli eventi precoci sono correlati alla rottura della placca coronarica con conseguente trombosi, mentre la maggior parte di quelli tardivi derivano il più delle volte dalla progressione della patologia aterosclerotica coronarica e sistemica[98,103].

4.3 Valutazione del rischio emorragico

Nei pazienti con SCA-NSTE, il verificarsi di episodi emorragici maggiori risulta associato ad un aumento della mortalità[104,105]. 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 guidelines) è stato costruito su una popolazione di 71 277 pazienti con SCA-NSTE (coorte di derivazione) e successivamente validato in una coorte di 17 857 pazienti (coorte di validazione) dello stesso registro[106]. Per stimare la probabilità di sviluppare un evento emorragico maggiore in fase intraospedaliera, in questo score sono prese in considerazione le caratteristiche basali del paziente (sesso femminile, storia di diabete e arteriopatia periferica, pregresso ictus) e una serie di variabili cliniche (frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, segni di scompenso cardiaco) e laboratoristiche (ematocrito, calcolo della clearance della creatinina) misurate alla presentazione. Tuttavia, la prestazione di questo modello per il calcolo del rischio si è rilevata modesta (C-statistic 0.68 nei pazienti sottoposti a trattamento conservativo e 0.73 in quelli sottoposti a strategia invasiva).

Lo score di rischio emorragico ACUITY, elaborato sulla base dei dati raggruppati di 17 421 pazienti con SCA arruolati negli studi ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) e HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes with RevasculariZatiON and Stents in Acute Myocardial Infarction)[104], 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 non frazionata [ENF] in associazione ad un inibitore della glicoproteina IIb/IIIa [GPIIb/IIIa] invece della sola bivalirudina). Questo score di rischio è stato utilizzato per identificare i pazienti ad aumentato rischio di sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di CABG a 30 giorni e la relativa mortalità ad 1 anno, ma non è stato validato in una popolazione indipendente, né è disponibile un sistema di calcolo del rischio, così come la sua performance si è rivelata modesta (C-statistic 0.74). I cambiamenti nella pratica interventistica, come l'utilizzo sempre più frequente dell'accesso radiale, la riduzione dei dosaggi dell'ENF, l'impiego della bivalirudina, il minor ricorso agli inibitori della GPIIb/IIIa e la somministrazione di inibitori più efficaci del recettore piastrinico $P2Y_{12}$ dell'adenosina difosfato (ADP), sono tutti fattori che possono influire sul valore predittivo degli score di rischio. In ciascun paziente è necessario soppesare il rischio ischemico in rapporto al rischio emorragico, per quanto numerosi predittori di eventi ischemici sono associati anche alle complicanze emorragiche[104,106]. Nel complesso, gli score CRUSADE e ACUITY hanno un ragionevole valore predittivo per i sanguinamenti maggiori nei pazienti con SCA che devono essere sottoposti a coronarografia, con un maggiore potere discriminatorio a favore dello score CRUSADE[107]. Ciononostante, resta ancora da definire chiaramente il loro valore predittivo nei pazienti in terapia farmacologica o anticoagulante orale, così come non è stato ancora valutato l'impatto che può avere l'impiego di questi score di rischio sull'outcome. A fronte di queste limitazioni, l'uso dello score CRUSADE può essere preso in considerazione per quantificare il rischio emorragico nei pazienti che devono essere sottoposti a coronarografia.

4.4 Raccomandazioni per la diagnosi, la stratificazione del rischio, i test di imaging e il monitoraggio del ritmo cardiaco nei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per la diagnosi, la stratificazione del rischio, i test di imaging e il monitoraggio del ritmo cardiaco nei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Diagnosi e stratificazione del rischio			
Si raccomanda di basare la diagnosi e la stratificazione iniziale del rischio ischemico ed emorragico a breve termine valutando nel loro insieme anamnesi clinica, sintomatologia, segni vitali, altri reperti obiettivi, ECG e risultati dei test di laboratorio.	I	A	28, 109-112
Si raccomanda di ottenere un ECG a 12 derivazioni entro 10 min dal primo contatto medico, che deve essere interpretato immediatamente da un medico esperto. Si raccomanda di ripetere l'ECG a 12 derivazioni in caso di sintomatologia recidivante o incertezza diagnostica.	I	B	28
Quando le derivazioni di uso routinario non sono dirimenti, nel caso di ischemia in atto è raccomandata la registrazione di derivazioni aggiuntive (V_{3R}, V_{4R}, V_7-V_9).	I	C	
Si raccomanda di eseguire la misurazione delle troponine cardiache mediante test sensibili o ad alta sensibilità e di ottenere i risultati entro 60 min.	I	A	6,30-36, 39, 51-59, 108
Quando è disponibile un test ad alta sensibilità per il dosaggio della troponina, si raccomanda di applicare un protocollo di esclusione rapido (0-3h).	I	B	6,30-36, 39, 51-59, 108
Quando è disponibile un test ad alta sensibilità per il dosaggio della troponina con algoritmo validato di 0-1h, si raccomanda di applicare l'algoritmo di 0-1h per la conferma o l'esclusione della diagnosi. Quando le prime due determinazioni non sono dirimenti e il quadro clinico è ancora suggestivo di SCA, è indicato ripetere il test dopo 3-6h.	I	B	30-34, 36,39, 51-55
Si raccomanda di utilizzare gli score prognostici validati.	I	B	84,94, 106
L'uso dello score CRUSADE può essere preso in considerazione per quantificare il rischio emorragico nei pazienti che devono essere sottoposti a coronarografia.	IIb	B	106,107
Test di imaging			
Nei pazienti con sospetta SCA senza dolore toracico ricorrente, con normale ECG e valori di troponina cardiaca (preferibilmente ad alta sensibilità) nella norma si raccomanda di eseguire uno stress test non invasivo (preferibilmente con tecniche di imaging) per il rilevamento di ischemia inducibile prima di optare per una strategia invasiva.	I	A	64,74, 113,114

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per valutare la funzione VS regionale e globale e per accertare o escludere eventuali diagnosi differenziali[d].	I	C	
L'angiografia coronarica con TCMD 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 ECG o il test della troponina non siano dirimenti.	IIa	A	80
Monitoraggio			
Si raccomanda il monitoraggio continuo del ritmo cardiaco fino a quando non sia stata accertata o esclusa la diagnosi di NSTEMI.	I	C	101
Si raccomanda di ricoverare i pazienti con NSTEMI in unità di degenza monitorate.	I	C	99,100
Nei pazienti con NSTEMI a basso rischio di eventi aritmici deve essere preso in considerazione il monitoraggio del ritmo cardiaco per 24h o la PCI (a seconda dei casi)[e].	IIa	C	
Nei pazienti con NSTEMI a rischio intermedio-alto di eventi aritmici deve essere preso in considerazione il monitoraggio del ritmo cardiaco per oltre 24h[f].	IIa	C	
In assenza di segni o sintomi suggestivi di ischemia in atto, il monitoraggio del ritmo cardiaco può essere preso in considerazione in pazienti selezionati con angina instabile (es. per sospetto spasmo coronarico o sintomi associati suggestivi di aritmia).	IIb	C	

CAD, malattia coronarica; ECG, elettrocardiogramma; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; TCMD, tomografia computerizzata multidetettore; VS, ventricolare sinistra.
0h, tempo del primo prelievo ematico; 1h, 3h, 1 o 3h dopo il primo prelievo ematico.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.
[d]non si applica ai pazienti dimessi il giorno stesso dopo aver escluso la diagnosi di NSTEMI.
[e]in assenza dei seguenti criteri: instabilità emodinamica, aritmie maggiori, frazione di eiezione ventricolare sinistra <40%, mancata riperfusione, altre stenosi coronariche critiche o complicanze correlate alla rivascolarizzazione percutanea.
[f]in presenza di uno o più criteri fra quelli sopracitati.

5. TRATTAMENTO

5.1 Trattamento farmacologico dell'ischemia

5.1.1 Misure di supporto generali

I farmaci anti-ischemici hanno lo scopo di diminuire il consumo miocardico di ossigeno (per effetto di una riduzione della frequenza cardiaca, del precarico e della contrattilità miocardica) o di aumentare l'apporto miocardico di ossigeno (mediante somministrazione di ossigeno o vasodilatazione coronarica). Qualora, dopo trattamento, il paziente mostri segni o sintomi persistenti di ischemia, si raccomanda di eseguire immediatamente la coronarografia, a prescindere dai reperti ECG e dai livelli di troponina. Se da un lato non esistono dati nel contesto delle SCA-NSTE, dall'altro uno studio randomizzato ha confrontato la somministrazione di aria vs ossigeno supplementare nello STEMI senza evidenziare alcun beneficio dell'ossigenoterapia, ma riportando piuttosto potenziali effetti nocivi della supplementazione di ossigeno. L'ossigeno deve essere somministrato a fronte di una saturazione emoglobinica <90% o in condizioni di distress respiratorio[115]. Nei pazienti con sintomi di ischemia nei quali i nitrati e i betabloccanti si siano rivelati efficaci, è ragionevole considerare la somministrazione di oppiacei in attesa di eseguire la coronarografia, tenendo conto però che la morfina può rallentare l'assorbimento intestinale degli inibitori piastrinici orali.

5.1.2 Nitrati

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. Sotto accurato monitoraggio pressorio, la dose deve essere titolata a concentrazioni crescenti fino ad ottenere la remissione dei sintomi o, nei pazienti ipertesi, fino alla normalizzazione dei valori pressori, a meno che non insorgano effetti collaterali (in particolare cefalea e ipotensione). I nitrati trovano indicazione unicamente per il controllo della sintomatologia[116] e devono essere evitati nei pazienti che hanno assunto recentemente inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 (sildenafil o vardenafil nelle ultime 24h e tadalafil nelle ultime 48h) in ragione del rischio di grave ipotensione[117].

5.1.3 Betabloccanti

I betabloccanti inibiscono in maniera competitiva l'azione delle catecolamine circolanti e diminuiscono il consumo miocardico di ossigeno mediante una riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità miocardica. Le evidenze relative agli effetti benefici di questi farmaci nel contesto delle SCA-NSTE derivano da una metanalisi di 27 studi iniziali, nella quale il trattamento con betabloccanti è risultato associato ad una significativa riduzione del rischio relativo (RRR) di mortalità del 13% nella prima settimana post-infarto[118]. Una successiva metanalisi, che ha incluso un numero complessivo di 73 396 pazienti con SCA, ha anche documentato una RRR di mortalità intraospedaliera dell'8% (p=0.04) nei soggetti trattati con betabloccanti, senza comportare un aumentato rischio per shock cardiogeno[119]. In uno studio registrativo che comprendeva 21 822 pazienti con NSTEMI ed a rischio di sviluppare shock cardiogeno (età >70 anni, frequenza cardiaca >110 b/min, pressione arteriosa sistolica <120 mmHg), l'incidenza osservata di shock e mortalità è risultata significativamente più elevata nei pazienti trattati con betabloccanti entro le prime 24h dal ricovero[120]. La somministrazione precoce della terapia betabloccante, quindi, deve essere evitata in questa categoria di pazienti quando non sia nota la funzionalità ventricolare, così come non deve attuata nei pazienti con sintomi verosimilmente dovuti a vasospasmo coronarico o all'uso di cocaina, in quanto i betabloccanti possono favorire gli episodi di spasmo rendendo la vasocostrizione mediata dai recettori alfa incontrastata dalla vasodilatazione mediata dai recettori beta.

5.1.4 Altre classi di farmaci (v. Addenda online)

5.1.5 Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci anti-ischemici nella fase acuta delle sindromi coronariche senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci anti-ischemici nella fase acuta delle sindromi coronariche senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
In assenza di controindicazioni, si raccomanda di instaurare precocemente il trattamento con betabloccanti nei pazienti sintomatici con ischemia in atto.	I	B	119

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Si raccomanda di proseguire il trattamento cronico con betabloccanti, fatta eccezione per i pazienti in classe Killip ≥III.	I	B	126
I nitrati per via sublinguale o e.v. sono raccomandati per alleviare la sintomatologia anginosad; il trattamento e.v. è raccomandato nei pazienti con angina ricorrente, ipertensione non controllata o segni di scompenso cardiaco.	I	C	
Nei pazienti con angina vasospastica sospetta o confermata deve essere preso in considerazione il trattamento con calcioantagonisti e nitrati, mentre deve essere evitata la somministrazione di betabloccanti.	IIa	B	127

e.v., per via endovenosa.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.
[d]non devono essere somministrati in pazienti che hanno assunto recentemente sildenafil o vardenafil (<24h) o tadalafil (<48h).

5.2. Inibizione piastrinica

5.2.1 Aspirina

L'aspirina (acido acetilsalicilico) inibisce in maniera irreversibile l'attività ciclossigenasica della prostaglandina endoperossido (PGH) sintasi 1 piastrinica (COX-1), sopprimendo conseguentemente la produzione di trombossano A_2 e l'attivazione piastrinica[128]. L'aspirina si è dimostrata efficace nei pazienti affetti da angina instabile e 4 RCT condotti in era pre-PCI hanno concordemente documentato una riduzione della mortalità e dell'incidenza di IM[129-132]. In una metanalisi di questi studi, la somministrazione di aspirina (per 2 anni) è risultata associata ad una riduzione altamente significativa del rischio di eventi vascolari maggiori pari al 46%[133]. Nello studio CURRENT-OASIS 7 (Clopidogrel and Aspirin Optimal Dose Usage to Reduce Recurrent Events – Seventh Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes), che ha arruolato 25 086 pazienti con SCA (sia SCA-NSTE che STEMI) sottoposti a strategia invasiva, non sono state osservate differenze tra la somministrazione di aspirina ad alte (300-325 mg/die) e basse dosi (75-100 mg/die)[134]. La dose di carico orale raccomandata (in formulazione non gastroprotetta) è di 150-300 mg, mentre quella e.v. è di 150 mg e il trattamento non necessita di monitoraggio. Il meccanismo d'azione degli agenti antipiastrinici e anticoagulanti è illustrato nella Figura 4.

5.2.2 Inibitori del recettore $P2Y_{12}$

5.2.2.1 Clopidogrel

Il clopidogrel (dose di carico 300-600 mg, dose di mantenimento 75 mg/die) è un profarmaco inattivo che viene convertito nel suo metabolita attivo per ossidazione ad opera degli isoenzimi epatici del citocromo P450 (CYP) (Tabella 8). Circa l'85% del profarmaco viene idrolizzato da un'esterasi plasmatica in una forma inattiva, mentre solo il 15% viene trasformato in metabolita attivo che antagonizza in maniera selettiva e irreversibile il recettore piastrinico $P2Y_{12}$, inibendo così l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP[135,136]. La duplice terapia antiaggregante piastrinica (DAPT) con clopidogrel e aspirina si è dimostrata efficace nel ridurre le recidive di eventi ischemici nel contesto delle SCA-NSTE rispetto al trattamento con sola aspirina[137,138], ma il 10% dei pazienti va incontro più frequentemente ad eventi ischemici recidivanti nel corso dei primi 12 mesi da una SCA, registrandosi un'incidenza di trombosi dello stent pari al 2%[139]. Tale rischio residuo può essere imputabile in parte ad una inibizione piastrinica subottimale in conseguenza di una inadeguata risposta al clopidogrel. Di fatto, studi di farmacodinamica e farmacocinetica hanno descritto una marcata variabilità interindividuale nella risposta antipiastrinica al clopidogrel ed un aumentato rischio di eventi ischemici ed emorragici nei soggetti che mostrano, rispettivamente, una risposta ridotta o elevata a tale farmaco[140-143]. Diverse evidenze depongono per il coinvolgimento di alcuni fondamentali polimorfismi genetici sia nella variabilità di generazione del metabolita attivo sia nell'efficacia clinica del clopidogrel[144-147].

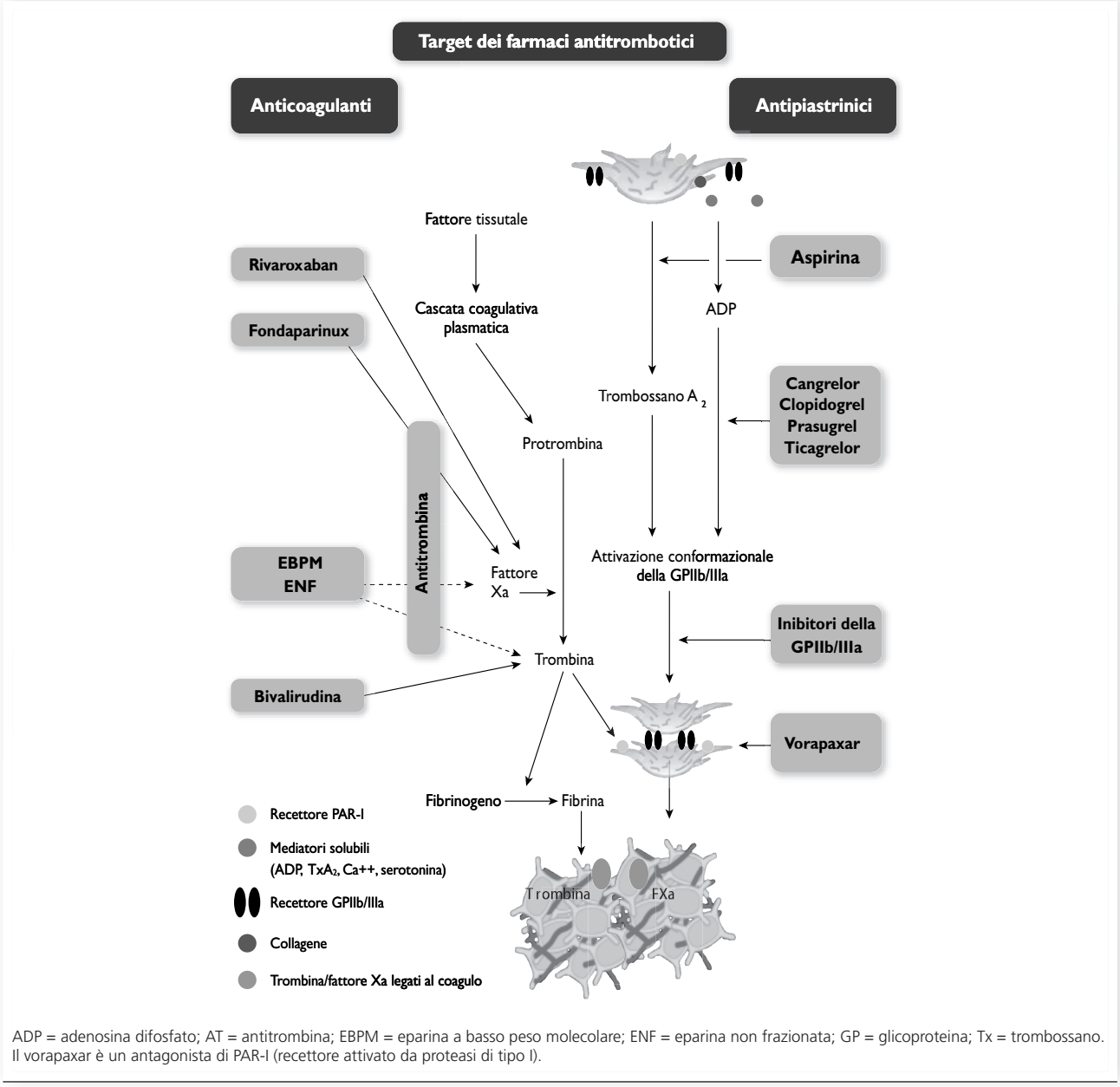
5.2.2.2 Prasugrel

Il prasugrel (dose di carico 60 mg, dose di mantenimento 10 mg/die) è un profarmaco che blocca in maniera irreversibile il recettore $P2Y_{12}$ inducendo una inibizione dell'aggregazione piastrinica più rapida e pronunciata rispetto al clopidogrel (Tabella 8). Tale composto è stato testato a confronto con il clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) nello studio TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet InhibitioN with Prasugrel –Thrombolysis In Myocardial Infarction), dove i pazienti con SCA (STEMI e SCA-NSTE) candidati a PCI hanno ricevuto i due farmaci durante o dopo la procedura[148]. Fra i 10 074 pazienti con SCA-NSTE inclusi nello studio, l'incidenza di eventi cardiovascolari ricorrenti a 15 mesi di follow-up è risultata inferiore nel gruppo randomizzato a prasugrel (da 11.2% a 9.3%; rischio relativo [RR] 0.82, IC 95% 0.73-0.93; p=0.002) per effetto di una significativa riduzione del rischio di IM (da 9.2% a 7.1%; RRR 23.9%, IC 95% 12.7-33.7; p<0.001), ma di contro i pazienti trattati con prasugrel hanno sviluppato più frequentemente complicanze emorragiche gravi (sanguinamenti maggiori non correlati a CABG secondo i criteri TIMI 2.4 vs 1.8%; hazard ratio [HR] 1.40, IC 95% 1.05-1.88; p=0.02) a causa di un aumento dei sanguinamenti spontanei (1.6 vs 1.1%; HR 1.51, IC 95% 1.09-2.08; p=0.01) e fatali (0.4 vs 0.1%; HR 4.19, IC 95% 1.58-11.11; p=0.002)[149]. I pazienti trattati con prasugrel candidati ad intervento precoce di CABG hanno mostrato un rischio di eventi emorragici di 4 volte superiore. Tenuto conto della marcata riduzione della trombosi di stent certa o probabile osservata nel TRITON-TIMI 38 in generale (1.13% nel gruppo prasugrel vs 2.35% nel gruppo clopidogrel; HR 0.48, IC 95% 0.36-0.64; p<0.0001) e nei pazienti con stent medicato (DES) in particolare (0.84 vs 2.31%; HR 0.36, IC 95% 0.22-0.58; p<0.0001), il prasugrel deve essere preso in considerazione nei pazienti che presentano trombosi dello stent nonostante trattamento con clopidogrel[150,151]. Il prasugrel è invece controindicato nei pazienti con pregresso ictus/attacco ischemico transitorio (TIA) in ragione dell'effetto nocivo netto evidenziato nel TRITON-TIMI 38. Questo studio ha anche documentato l'assenza di un reale beneficio nei pazienti di età >75 anni o magri (<60 kg)[148]. Per la trattazione dello studio TRILOGY ACS (Targeted Platelet Inhibition to Clarify the Optimal Strategy to Medically Manage Acute Coronary Syndromes) si rimanda alla sezione 5.6.4.1.1.

5.2.2.3 Ticagrelor

Il ticagrelor è un inibitore orale reversibile del recettore $P2Y_{12}$ dotato di un'emivita plasmatica di 6-12h, in grado anche di bloccare il reuptake dell'adenosina attraverso il trasportatore nucleosidico equilibrativo 1 (ENT1) (Tabella 8). Analogamente al prasugrel, possiede una insorgenza d'azione più rapida e costante rispetto al clopidogrel, ma di contro i suoi effetti sono

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57



ADP = adenosina difosfato; AT = antitrombina; EBPM = eparina a basso peso molecolare; ENF = eparina non frazionata; GP = glicoproteina; Tx = trombossano. Il vorapaxar è un antagonista di PAR-I (recettore attivato da proteasi di tipo I).

Figura 4. Farmaci antitrombotici per il trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST. La figura illustra i target degli attuali agenti antitrombotici che inibiscono la coagulazione e l'aggregazione piastrinica durante e dopo la formazione di trombi.

anche più rapidamente reversibili, da cui ne consegue un recupero più veloce della funzionalità piastrinica[152]. Il ticagrelor determina un innalzamento 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 plasmatici del ticagrelor e ridurre la velocità di reversibilità dei suoi effetti. Nello studio PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes), 18 624 pazienti con SCA-NSTE a rischio medio-alto (candidati a trattamento sia conservativo che invasivo) o con STEMI sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel (dose di carico di 300-600 mg seguita da 75 mg/die) o ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg x 2/die)[153]. Ai pazienti sottoposti a PCI è stata somministrata, a discrezione dell'investigatore, una dose di carico supplementare di 300 mg di clopidogrel (dose totale di carico 600 mg) o equivalente di placebo. Il trattamento è stato proseguito per 12 mesi, con una durata mediana dell'esposizione al farmaco in studio di 9 mesi[153]. Nei pazienti con SCA-NSTE, l'endpoint primario composito di efficacia (morte per cause cardiovascolari, IM o ictus) è risultato significativamente ridotto nel gruppo randomizzato a ticagrelor rispetto a quello randomizzato a clopidogrel (10.0 vs 12.3%; HR 0.83, IC 95% 0.74-0.93; p=0.0013) a fronte di una analoga riduzione della mortalità cardiovascolare (3.7 vs 4.9%; HR 0.77, IC 95% 0.64-0.93; p=0.0070) e della mortalità per tutte le cause (4.3 vs 5.8%; HR 0.76, IC 95% 0.64-0.90; p=0.0020). Le differenze nell'incidenza degli eventi emorragici sono risultate simili tra i pazienti con SCA-NSTE e l'intera popolazione in studio, con un rischio più elevato di sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di CABG definiti secondo i criteri PLATO nel gruppo tica-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Tabella 8. Inibitori del recettore $P2Y_{12}$.

	Clopidogrel	Prasugrel	Ticagrelor	Cangrelor
Classe chimica	Tienopiridine	Tienopiridine	Ciclo-pentil-triazolo-pirimidine	Analoghi dell'ATP
Somministrazione	Orale	Orale	Orale	Endovenosa
Dosaggio	Dose di carico di 300-600 mg per os seguita da 75 mg/die	Dose di carico di 60 mg per os seguita da 10 mg/die	Dose di carico di 180 mg per os seguita da 90 mg bid	Bolo di 30 µg/kg seguito da infusione di 4 µg/kg/min
Dosaggio nell'IRC				
• Stadio 3 (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m^2)	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico
• Stadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m^2)	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico
• Stadio 5 (eGFR <15 ml/min/1.73 m^2)	Solo per specifiche indicazioni (es. prevenzione della trombosi dello stent)	Non raccomandato	Non raccomandato	Nessun aggiustamento posologico
Reversibilità del legame	Irreversibile	Irreversibile	Reversibile	Reversibile
Attivazione	Profarmaco, con metabolismo epatico variabile	Profarmaco, con metabolismo epatico prevedibile	Farmaco attivo, con metabolita attivo aggiuntivo	Farmaco attivo
Comparsa degli effetti della dose di carico[a]	2-6h[b]	30 min[b]	30 min[b]	2 min
Durata degli effetti	3-10 giorni	7-10 giorni	3-5 giorni	1-2h
Sospensione prima di un intervento chirurgico	5 giorni[c]	7 giorni[c]	5 giorni[c]	1h
Emivita plasmatica del metabolita attivo[d]	30-60 min	30-60 min[e]	6-12h	5-10 min
Inibizione del reuptake di adenosina	No	No	Sì	Sì (solo metabolita "inattivo")

ADP, adenosina disfosfato; ATP, adenosina trifosfato; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; IRC, insufficienza renale cronica.
[a]inibizione del 50% dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP.
[b]gli effetti possono comparire più tardivamente in caso di lento assorbimento intestinale (es. indotto dagli oppiacei).
[c]il periodo di sospensione può essere più breve a seconda dei risultati dei test di funzionalità piastrinica e in presenza di basso rischio emorragico.
[d]influisce sulla risposta alla trasfusione di piastrine.
[e]viene riportata l'emivita di distribuzione in quanto più verosimilmente riflette la durata dei livelli plasmatici clinicamente rilevanti, mentre la corrispondente emivita di eliminazione è di circa 7h.

grelor rispetto al gruppo clopidogrel (4.8 vs 3.8%; HR 1.28, IC 95% 1.05-1.56; p=0.0139) ma con un'incidenza sovrapponibile di eventi emorragici minacciosi per la vita o fatali[154]. Nei pazienti con SCA-NSTE, i benefici derivanti dal trattamento con ticagrelor vs clopidgrel erano indipendenti dal fatto che la rivascolarizzazione fosse eseguita o meno nei primi 10 giorni dalla randomizzazione[154], e la riduzione del rischio di trombosi dello stent certa (1.1 vs 1.4%; HR 0.71, IC 95% 0.43-1.17) era in linea con quella riscontrata nella popolazione totale (1.4 vs 1.9%; HR 0.67, IC 95% 0.50-0.90; p=0.0091)[155]. Oltre ad un aumento dell'incidenza di sanguinamenti minori e di sanguinamenti maggiori non correlati all'intervento di CABG, la somministrazione di ticagrelor ha comportato altri effetti avversi, quali la dispnea (senza broncospasmo), una maggiore frequenza di pause ventricolari asintomatiche e un aumento dei livelli di acido urico[153,156].

5.2.2.4 Cangrelor

Il cangrelor è un analogo dell'adenosina trifosfato (ATP) disponibile in formulazione e.v., che blocca in maniera reversibile e altamente competitiva il recettore piastrinico $P2Y_{12}$ ed è dotato di una breve emivita plasmatica (<10 min) (Tabella 8). Tale composto, non appena somministrato, determina una inibizione estremamente efficace dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP e la sua azione cessa entro 1-2h dalla sospensione dell'infusione, consentendo un rapido ripristino della funzionalità piastrinica nei pazienti con SCA-NSTE[157]. La somministrazione del cangrelor all'inizio della PCI (bolo di 30 µg/kg seguito da infusione di 4 µg/kg/min) è stata valutata in 3 studi clinici che hanno incluso un numero complessivo di 24 910 pazienti, nello specifico nel CHAMPION-PCI (Cangrelor versus Standard Therapy to Achieve Optimal Management of Platelet Inhibition) a confronto con clopidogrel alla dose di 600 mg somministrato all'inizio della procedura, nel CHAMPION-PLATFORM a confronto con clopidogrel alla dose di 600 mg somministrato alla fine della procedura e nel CHAMPION-PHOENIX a confronto con clopidogrel alla dose di 300 o 600 mg somministrato prima o dopo la procedura a seconda della pratica clinica locale in pazienti non trattati in precedenza con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ o della GPIIb/IIIa[158-160]. In una metanalisi di questi 3 studi, dove il 69% dei pazienti con SCA è stato sottoposto a PCI, è stata evidenziata una RRR di morte periprocedurale, IM, rivascolarizzazione guidata dall'ischemia e trombosi dello stent del 19% (cangrelor vs clopidogrel: 3.8 vs 4.7%; OR 0.81, IC 95% 0.71-0.91; p=0.007), con una RRR del 39% per la sola trombosi dello stent (0.5 vs 0.8%; OR 0.61, IC 95% 0.43-0.80; p=0.008)[161]. L'uso del cangrelor è risultato associato ad un'incidenza più elevata di eventi emorragici maggiori e minori secondo i criteri TIMI (cangrelor vs clopidogrel: 0.9 vs 0.6%; OR 1.38, IC 95% 1.03-1.86; p=0.007), non accompa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

gnata tuttavia da un aumento della necessità di emotrasfusioni. Nel marzo 2015 la Commissione Europea ha rilasciato l'autorizzazione per l'immissione in commercio di tale composto.

5.2.3 Quando iniziare il trattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$

Dapprincipio è stato raccomandato di iniziare la somministrazione degli inibitori del recettore $P2Y_{12}$ non appena confermata la diagnosi di SCA-NSTE, indipendentemente dalla strategia terapeutica[162,163], il che implicava il pretrattamento con tali farmaci prima della coronarografia nei pazienti candidati ad un approccio invasivo. Successivamente si sono resi disponibili i risultati dello studio ACCOAST (Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction), l'unico RCT sul pretrattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ in pazienti con SCA-NSTE[164]. In questo studio, che ha arruolato 4033 pazienti con NSTEMI candidati a strategia invasiva precoce, il pretrattamento con prasugrel 30 mg, con somministrazione di una dose aggiuntiva di 30 mg prima della PCI, è stato confrontato con un regime posologico di prasugrel di 60 mg somministrato dopo la coronarografia, al momento della procedura. La durata mediana del pretrattamento è stata di 4.3h. Il 69% dei pazienti è stato sottoposto a PCI, il 6% ha necessitato di rivascolarizzazione chirurgica e nel restante è stato adottato un approccio conservativo[164]. A 7 giorni post-randomizzazione, nel gruppo pretrattamento non è stata osservata una riduzione dell'endpoint primario (morte cardiovascolare, IM ricorrente, ictus, rivascolarizzazione urgente o utilizzo degli inibitori della GPIIb/IIIa in bailout) (HR 1.02, IC 95% 0.84-1.25; p=0.81), così come non sono emersi benefici a 30 giorni[164]. Il pretrattamento con prasugrel ha invece comportato un significativo aumento dell'incidenza di sanguinamenti maggiori TIMI a 7 giorni (pretrattamento vs nessun pretrattamento: 2.6 vs 1.4%; HR 1.90, IC 95% 1.19-3.02; p=0.006). Le argomentazioni a favore o contro il pretrattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ nei pazienti con SCA-NSTE sono state oggetto di un intenso dibattito e la questione è tuttora controversa[165,166]; pertanto, essendo ancora da definire chiaramente quale sia il timing ottimale per la somministrazione di ticagrelor o clopidogrel in questa categoria di pazienti candidati a strategia invasiva, non possono essere formulate raccomandazioni a favore o contro il pretrattamento con questi farmaci. Sulla base dei risultati dello studio ACCOAST, il pretrattamento con prasugrel non è raccomandato, mentre nei pazienti con SCA-NSTE candidati a trattamento conservativo, in assenza di controindicazioni, è raccomandata la somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ (preferibilmente ticagrelor) non appena viene confermata la diagnosi.

5.2.4 Monitoraggio del trattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ (v. Addenda online)

5.2.5 Sospensione anticipata della terapia antipiastrinica orale

La sospensione della terapia antipiastrinica orale può determinare un aumento delle recidive di eventi, specie quando non sia stato ancora completato il ciclo di trattamento raccomandato[176-178], e l'interruzione della DAPT immediatamente dopo l'impianto di stent aumenta il rischio di trombosi dello stent, in particolar modo nei primi 30 giorni[178]. Per quanto riguarda la sospensione della DAPT in previsione di un intervento cardiochirurgico si rimanda alla sezione 5.6.6.1 dell'Addenda online e alla sezione 5.6.6.2 di questo documento, mentre nel caso di una procedura di chirurgia non cardiaca indifferibile, può essere ragionevole prevedere la somministrazione della DAPT per almeno 1 mese nei portatori di stent metallico (BMS) e per almeno 3 mesi nei portatori di DES di nuova generazione[179]. In questo contesto, l'intervento chirurgico deve essere eseguito presso ospedali dotati di sala di emodinamica attiva h24 in maniera tale da poter trattare immediatamente quei pazienti che dovessero sviluppare un IM perioperatorio[179]. Qualora sia assolutamente necessario interrompere la DAPT, come nel caso di un intervento chirurgico d'urgenza ad alto rischio (es. procedura neurochirurgica) o di sanguinamento maggiore non controllabile con trattamento locale, non esistono terapie alternative in grado di prevenire la trombosi dello stent. È stato suggerito l'impiego delle eparine a basso peso molecolare (EBPM), ma non vi sono evidenze che ne confermino l'efficacia in queste circostanze[180]. Laddove possibile, deve essere proseguito il trattamento con aspirina, in quanto la sospensione anticipata di entrambi i farmaci antipiastrinici contribuirebbe ad aumentare ulteriormente il rischio di trombosi dello stent.

Nei pazienti che devono essere sottoposti a chirurgia non cardiaca elettiva, l'assunzione di ticagrelor e clopidogrel deve essere sospesa 5 giorni prima dell'intervento, mentre per il prasugrel il periodo di interruzione deve essere esteso a 7 giorni, a meno che non sussista un rischio elevato di trombosi dello stent[179], nel qual caso si rende necessaria una decisione multidisciplinare al fine di stabilire la strategia ottimale. Per gli interventi chirurgici gravati da un rischio emorragico particolarmente elevato (es. alcuni interventi di neurochirurgia), può essere opportuno prevedere dei tempi di sospensione della terapia antipiastrinica più prolungati (es. 7 giorni per il ticagrelor e 10 giorni per il clopidogrel o il prasugrel). Nei pazienti con SCA-NSTE, il rischio emorragico correlato all'intervento deve essere soppesato in rapporto al rischio di eventi ischemici recidivanti che deriverebbe dalla sospensione della terapia e, ai fini decisionali, devono essere tenuti presenti alcuni fattori essenziali, quali 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 procedura e il tipo di stent impiantato. In pazienti selezionati che devono essere sottoposti a chirurgia non cardiaca a distanza di poco tempo dall'impianto di stent, dopo la sospensione del trattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ può essere vantaggiosa una terapia ponte con inibitori della GPIIb/IIIa a piccola molecola (tirofiban o eptifibatide), mentre il cangrelor è stato testato come terapia ponte in attesa dell'intervento di CABG[181,182]. La somministrazione degli inibitori del recettore $P2Y_{12}$ può essere interrotta nei pazienti che assumono la DAPT in seguito ad un episodio di SCA-NSTE trattato con approccio conservativo. Per le procedure associate ad un rischio emorragico basso o moderato, il chirurgo deve essere incoraggiato ad eseguire l'intervento senza sospendere la DAPT. Al fine di migliorare l'aderenza alla DAPT e prevenire così gli eventi cardiovascolari evitabili, occorre intraprendere delle azioni educative rivolte al paziente, ai suoi familiari e al medico.

5.2.6 Durata della duplice terapia antiaggregante piastrinica

Sulla base dei risultati dello studio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events), nei pazienti con SCA-NSTE è stato raccomandato di instaurare la DAPT con aspirina e clopidogrel per 12 mesi piuttosto che la terapia con sola aspirina, in-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

dipendentemente dalla strategia di rivascolarizzazione e dal tipo di stent impiantato, mentre negli studi TRITON-TIMI 38 e PLATO è stata dimostrata la superiorità di un regime terapeutico rispettivamente con prasugrel e ticagrelor rispetto al trattamento con solo clopidogrel[138,148,153]. Nello studio CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation), che ha arruolato 2116 pazienti, la DAPT con aspirina e clopidogrel protratta per 12 mesi è risultata associata ad una RRR di morte, IM o ictus del 26.9% (8.6 vs 11.8%; IC 95% 3.9-44.4; p=0.02) rispetto alla doppia antiaggregazione della durata di 1 mese[183]. Nell'intera popolazione in studio, che comprendeva una percentuale analoga di pazienti con CAD stabile e SCA-NSTE a basso rischio candidati a PCI, non è stata osservata alcuna interazione tra la condizione di SCA e gli effetti della DAPT.

Relativamente ai pazienti con SCA-NSTE sottoposti ad impianto di DES, sono disponibili solo pochi dati a supporto del prolungamento della DAPT oltre i 12 mesi (Tabella 9, v. Addenda online).

Tabella 9 (v. Addenda online). Principali caratteristiche degli studi randomizzati pubblicati che hanno valutato diverse durate della duplice terapia antiaggregante piastrinica dopo procedura coronarica percutanea.

Nello studio DAPT i pazienti che non hanno sviluppato eventi avversi nel corso del primo anno post-PCI sono stati randomizzati a ricevere terapia con tienopiridina (clopidogrel/prasugrel) o placebo per ulteriori 18 mesi[184]. Il mantenimento della duplice antiaggregazione rispetto al trattamento con placebo è risultato associato ad una riduzione dell'incidenza di trombosi dello stent (0.4 vs 1.4%; HR 0.29, IC 95% 0.17-0.48; p<0.001) e degli eventi avversi maggiori cardio- e cerebrovascolari (4.3 vs 5.9%; HR 0.71, IC 95% 0.59-0.85; p<0.001), così come ad una minore incidenza di IM (2.1 vs 4.1%; HR 0.47; p<0.001). La mortalità da ogni causa è stata del 2.0% nel gruppo a doppia antiaggregazione prolungata e dell'1.5% nel gruppo placebo (HR 1.36, IC 95% 1.00-1.85; p=0.05) e il tasso di emorragie moderate o severe è risultato più elevato nel gruppo randomizzato a trattamento protratto con tienopiridina (2.5 vs 1.6%; HR 1.61, IC 95% 1.21-2.16; p=0.001)[184]. In una metanalisi di 10 RCT per un numero complessivo di 32 287 pazienti, di cui quasi la metà affetti da CAD stabile, sono state messe a confronto diverse durate della DAPT[185]. Gli studi sono stati stratificati in rapporto alla durata della DAPT nel gruppo di controllo in maniera tale da evitare che la durata del trattamento fosse di 12 mesi in entrambi i bracci, consentendo così di valutare l'outcome associato alla DAPT di durata sia inferiore che superiore ai 12 mesi vs la terapia della durata di 12 mesi. Rispetto alla DAPT somministrata per 12 mesi, la doppia antiaggregazione di durata inferiore è risultata associata ad una significativa riduzione dei sanguinamenti maggiori (OR 0.58, IC 95% 0.36-0.92; p=0.002), mentre non sono state osservate differenze statisticamente significative nell'incidenza di eventi ischemici o di trombosi dello stent, anche se non è da escludere un lieve-moderato aumento. Il prolungamento della duplice antiaggregazione, rispetto al trattamento della durata di 12 mesi, ha comportato una significativa riduzione dell'incidenza di IM (OR 0.53; IC 95% 0.42-0.66; p<0.001) e di trombosi dello stent (OR 0.33; IC 95% 0.21-0.51; p<0.001) a fronte tuttavia di un incremento degli eventi di sanguinamento maggiore (OR 1.62; IC 95% 1.26-2.09; p<0.001). Inoltre, nel gruppo in terapia protratta è stato evidenziato un aumento significativo della mortalità da ogni causa (OR 1.30; IC 95% 1.02-1.66; p=0.03), mentre nessuna differenza fra i gruppi è stata riportata per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare[185].

Nello studio PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin – Thrombolysis in Myocardial Infarction 54), un totale di 21 162 pazienti con storia di IM verificatosi da 1 a 3 anni prima sono stati randomizzati a ricevere ticagrelor alla dose di 90 mg bid o 60 mg bid o placebo[186]. Ad un follow-up mediano di 33 mesi, entrambi i dosaggi di ticagrelor sono risultati associati ad una riduzione dell'incidenza di morte cardiovascolare, IM o ictus (HR 0.85, IC 95% 0.75-0.96; p=0.008 e HR 0.84, IC 95% 0.74-0.95; p=0.004 rispettivamente per ticagrelor 90 mg e 60 mg vs placebo) e ad un aumento degli eventi di sanguinamento maggiore (2.60% con 90 mg, 2.30% con 60 mg e 1.06% con placebo, p<0.001)[186]. Non sono state riscontrate differenze fra i gruppi relativamente alla mortalità per tutte le cause. È importante sottolineare che nella maggior parte dei pazienti il trattamento con ticagrelor è stato instaurato successivamente alla sospensione della DAPT e che tutti i pazienti avevano avuto un pregresso IM (contesto di prevenzione secondaria in pazienti ad alto rischio), mentre erano stati esclusi quelli con storia di ictus ischemico. In conclusione, mentre nei pazienti con SCA-NSTE è raccomandata la DAPT per 12 mesi, in pazienti selezionati la durata della DAPT può essere eventualmente ridotta (3-6 mesi) o protratta (fino a 30 mesi) tenendo conto del profilo di rischio ischemico ed emorragico individuale.

5.2.7 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

Gli inibitori e.v. della GPIIb/IIIa bloccano l'attivazione piastrinica impedendo che il fibrinogeno si leghi tra piastrine adiacenti al recettore della GPIIb/IIIa attivato da una modificazione conformazionale[128]. Una metanalisi di 6 RCT comprendente 29 570 pazienti con SCA-NSTE, prevalentemente trattati con terapia medica, ha dimostrato una RRR di mortalità e IM non fatale del 9% con l'uso degli inibitori della GPIIb/IIIa (10.7 vs 11.5%; p=0.02) in aggiunta ad eparina. Il massimo beneficio è stato osservato quando il trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa 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 di questi studi sono stati condotti quando non erano ancora disponibili in maniera routinaria gli inibitori del recettore $P2Y_{12}$. Se da un lato è stata concordemente documentata una relativa efficacia del prasugrel e del ticagrelor anche nei pazienti trattati con inibitori della GPIIb/IIIa, dall'altro non esistono invece dati prospettici sull'efficacia e la sicurezza degli inibitori della GPIIb/IIIa quando somministrati in aggiunta agli inibitori del recettore $P2Y_{12}$[153,197]. Nei pazienti che ricevono ticagrelor o prasugrel, gli inibitori della GPIIb/IIIa devono essere limitati per il solo uso in bailout o in caso di complicanze trombotiche durante PCI. Il dosaggio per i pazienti con disfunzione renale è riportato nella Tabella 10. Nell'Addenda online sono fornite ulteriori informazioni sugli inibitori della GPIIb/IIIa (sezioni 5.2.7.1-5.2.7.3) e sul rischio di trombocitopenia associato alla loro somministrazione (sezione 5.8.7.1).

5.2.7.1 Somministrazione "upstream" versus intraprocedurale (v. Addenda online)

5.2.7.2 Somministrazione in associazione agli inibitori del recettore $P2Y_{12}$ (v. Addenda online)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Tabella 10. Dosaggio degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nei pazienti con funzione renale normale o ridotta.

Farmaco	Raccomandazioni			
	Normale funzione renale o IRC di stadio 1-2 (eGFR ≥60 ml/min/1.73 m²)	IRC di stadio 3 (eGFR 30-59 ml/min/1.73 m²)	IRC di stadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m²)	IRC di stadio 5 (eGFR <15 ml/min/1.73 m²)
Eptifibatide	Bolo e.v. di 180 µg/kg seguito da infusione di 2 µg/kg/min	Nessun aggiustamento del bolo iniziale, ridurre la velocità di di infusione a 1 µg/kg/min se eGFR <50 ml/min/1.73 m²	Non raccomandato	Non raccomandata
Tirofiban	Bolo e.v. di 25 o 10 µg/kg seguito da infusione di 0.15 µg/kg/min	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento del bolo iniziale, ridurre la velocità di infusione a 0.05 µg/kg/min	Non raccomandato
Abciximab	Bolo e.v. di 0.25 mg/kg seguito da infusione di 0.125 µg/kg/min (max 10 µg/min)	Nessuna raccomandazione specifica per l'impiego di abciximab o per l'aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale. È necessaria un'accurata valutazione del rischio emorragico		

eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; e.v., per via endovenosa; IRC, insufficienza renale cronica; kg, chilogrammi in funzione del peso corporeo.
Le raccomandazioni per l'impiego dei farmaci elencati in tabella possono differire a seconda delle specifiche indicazioni prescrittive di ciascun paese.

5.2.7.3 Terapia anticoagulante aggiuntiva (v. Addenda online)

5.2.8 Vorapaxar (v. Addenda online)

5.2.9 Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per la terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Terapia antiaggregante piastrinica per via orale			
In assenza di controindicazioni, l'aspirina è raccomandata in tutti i pazienti ad una dose di carico iniziale[d] di 150-300 mg (in pazienti "aspirin-naive") seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg/die a lungo termine, indipendentemente dalla strategia terapeutica.	I	A	129-132
La somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$, in aggiunta all'aspirina, è raccomandata per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni come un rischio emorragico eccessivo.	I	A	137,148, 153
• In assenza di controindicazioni[e], la somministrazione di ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg bid) è raccomandata in tutti i pazienti a rischio moderato-alto di eventi ischemici (es. troponina elevata), indipendentemente dalla strategia terapeutica iniziale, inclusi i pazienti pretrattati con clopidogrel (che deve essere sospeso prima di iniziare la terapia con ticagrelor).	I	B	153
• In assenza di controindicazioni[e], la somministrazione di prasugrel (dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti candidati a PCI.	I	B	148,164
• La somministrazione di clopidogrel (dose di carico 300-600 mg seguita da 75 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti per i quali non sono indicati il ticagrelor o il prasugrel o che necessitano di terapia anticoagulante orale.	I	B	137
La somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ per un breve periodo di 3-6 mesi dopo impianto di DES può essere presa in considerazione nei pazienti ritenuti ad alto rischio emorragico.	IIb	A	187-189, 192
La somministrazione di prasugrel non è raccomandata nei pazienti con anatomia coronarica non nota.	III	B	164
Terapia antiaggregante piastrinica per via endovenosa			
La somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa deve essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a PCI per l'utilizzo in bailout o in caso di complicanze trombotiche.	IIa	C	
La somministrazione di cangrelor può essere presa in considerazione nei pazienti sottoposti a PCI che non abbiano mai assunto inibitori del recettore $P2Y_{12}$.	IIb	A	158-161
La somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa non è raccomandata nei pazienti con anatomia coronarica non nota.	III	A	198,199
Terapia a lungo termine con inibitori del recettore $P2Y_{12}$			
La somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ in aggiunta all'aspirina per oltre 1 anno può essere presa in considerazione dopo accurata valutazione del rischio ischemico ed emorragico.	IIb	A	184,186
Raccomandazioni generali			
L'associazione della DAPT con un inibitore di pompa protonica è raccomandata nei pazienti con un rischio superiore alla media di emorragia gastrointestinale (con storia di emorragia gastrointestinale o ulcera peptica, in terapia anticoagulante, in trattamento cronico con FANS/corticosteroidi o con ≥2 fattori di rischio fra i seguenti: età ≥65 anni, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, *Helicobacter pylori* e consumo cronico di alcool).	I	B	208,209
Nei pazienti trattati con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ candidati a intervento elettivo di chirurgia non cardiaca[f] deve essere valutata l'opportunità di rinviare la procedura di almeno 5 giorni dopo la sospensione di ticagrelor o clopidogrel e di 7 giorni nel caso	IIa	C	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

di prasugrel, quando ve ne sia l'indicazione clinica e non si riscontri un rischio elevato di eventi ischemici.		
Quando l'intervento di chirurgia non cardiaca non può essere rinviato o in presenza di complicanze emorragiche, la sospensione del trattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ può essere presa in considerazione non prima di 1 mese post-PCI con impianto di BMS e non prima di 3 mesi post-PCI con impianto di DES di nuova generazione.	IIb	C

BMS, stent metallico; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica (per via orale); DES, stent medicato; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; GP, glicoproteina; PCI, procedura coronarica percutanea.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.
[d]formulazione non gastroprotetta; 75-150 mg per via endovenosa quando non sia possibile la somministrazione per via orale.
[e]controindicazioni all'uso di ticagrelor: pregressa emorragia intracranica o sanguinamento in atto. Controindicazioni all'uso di prasugrel: pregressa emorragia intracranica, pregresso ictus ischemico o attacco ischemico transitorio o sanguinamento in atto; il prasugrel non è raccomandato generalmente nei pazienti di età ≥75 anni o con peso corporeo <60 kg.
[f]le raccomandazioni per la chirurgia cardiaca sono riportate nella sezione 5.6.6.2.

5.3 Terapia anticoagulante

5.3.1 Terapia anticoagulante nella fase acuta

L'impiego degli anticoagulanti è finalizzato ad inibire la produzione e/o l'attività della trombina, riducendo così gli eventi correlati alla formazione di trombi. Esistono dati a supporto dell'efficacia della terapia anticoagulante nel ridurre gli eventi ischemici nei pazienti con SCA-NSTE e del fatto che la sua associazione con gli antiaggreganti piastrinici risulti maggiormente efficace rispetto a quando ciascun trattamento viene somministrato singolarmente[210]. Alcuni anticoagulanti che agiscono a differenti livelli della cascata coagulativa sono stati approvati o sono attualmente in corso di valutazione per questa indicazione (Figura 4). Il relativo dosaggio nei pazienti con disfunzione renale è riportato nella Tabella 11.

5.3.1.1 Eparina non frazionata

L'ENF presenta un profilo farmacocinetico caratterizzato da un'ampia variabilità di risposta interindividuale e da una ristretta finestra terapeutica. È raccomandata la somministrazione e.v. in dosi 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. Il livello di anticoagulazione viene monitorato nel laboratorio di emodinamica mediante la determinazione del tempo di coagulazione attivato (ACT) o altrove mediante la misurazione del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT; con valori ottimali compresi tra 50 e 75 s, pari a 1.5-2.5 volte il limite superiore di riferimento). Nonostante la comprovata evidenza di un aumentato rischio emorragico rispetto ad altre strategie terapeutiche, il trattamento anticoagulante con ENF è tuttora largamente utilizzato nel caso di pazienti con SCA-NSTE in attesa di essere sottoposti a coronarografia o che devono essere ricoverati per un breve periodo[211]. 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 UI/kg, o 50-70 UI/kg se associata ad un inibitore della GPIIb/IIIa)[212,213]. Il trattamento con ENF deve essere sospeso subito dopo la PCI, a meno che non sussistano specifiche indicazioni correlate alla procedura o alle condizioni del paziente. Per la trombocitopenia da eparina (HIT) si rimanda alla sezione 5.8.7.2.

5.3.1.2 Eparine a basso peso molecolare

Le EBPM possiedono una maggiore predittività dose-risposta e, rispetto all'ENF, comportano un minor rischio di HIT. L'agente più frequentemente utilizzato nelle SCA-NSTE è l'enoxaparina, somministrata per via sottocutanea alla dose di 1 mg/kg ogni 12h o di 1 mg/kg ogni 24h in presenza di eGFR <30 ml/min/1.73 m^2. Le EBPM non devono essere somministrate nei pazienti con eGFR <15 ml/min/1.73 m^2. Non è richiesto il monitoraggio del-

Tabella 11. Dosaggio degli anticoagulanti nei pazienti con funzione renale normale o ridotta.

Farmaco	Raccomandazioni		
	Normale funzione renale o IRC di stadio 1-3 (eGFR ≥30 ml/min/1.73 m^2)	**IRC di stadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m^2)**	**IRC di stadio 5 (eGFR <15 ml/min/1.73 m^2)**
Eparina non frazionata	• Prima della coronarografia: bolo e.v. 60-70 UI/kg (max 5000 UI) seguito da infusione (12-15 UI/kg/h) (max 1000 UI/h), aPTT target 1.5-2.5 volte il valore basale • Durante PCI: bolo e.v. 70-100 UI/kg (50-70 UI/kg se in associazione a inibitori della GPIIb/IIIa)	Nessun aggiustamento posologico	Nessun aggiustamento posologico
Enoxaparina	1 mg/kg x 2/die s.c.	1 mg/kg/die s.c.	Non raccomandata
Fondaparinux	2.5 mg/die s.c.	Non raccomandato se eGFR <20 ml/min/1.73 m^2	Non raccomandato
Bivalirudina	Bolo e.v. di 0.75 mg/kg seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h	Non raccomandata	Non raccomandata

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; e.v., per via endovenosa; GP, glicoproteina; IRC, insufficienza renale cronica; kg, chilogrammi in funzione del peso corporeo; PCI, procedura coronarica percutanea; s.c., per via sottocutanea; UI, unità internazionali.
Le raccomandazioni per l'impiego dei farmaci elencati in tabella possono differire a seconda delle specifiche indicazioni prescrittive di ciascun paese.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

l'attività anti-Xa, ad eccezione dei pazienti che presentano valori di eGFR <15-30 ml/min/1.73 m^2 o con peso corporeo >100 kg. Nei pazienti con SCA-NSTE pretrattati con enoxaparina non 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[214,215]. Il passaggio ad un altro anticoagulante durante la PCI è fortemente sconsigliato[216]. Una metanalisi di tutti gli studi che hanno confrontato l'enoxaparina con l'ENF nei pazienti con SCA ha evidenziato una riduzione ai margini della significatività dell'endpoint combinato di morte o IM a 30 giorni a favore dell'enoxaparina (10.0 vs 11.0%; OR 0.90, IC 95% 0.81-0.996; p=0.043), mentre non sono state riportate differenze significative nell'incidenza di sanguinamenti maggiori a 7 giorni (enoxaparina vs ENF: 6.3 vs 5.4%; OR 1.13, IC 95% 0.84-1.54)[217]. In una metanalisi di 23 studi, che ha coinvolto un numero complessivo di 30 966 pazienti, è stato documentato un favorevole profilo di efficacia e sicurezza dell'enoxaparina rispetto all'ENF durante PCI, con una significativa riduzione della mortalità (RR 0.66, IC 95% 0.57-0.76, p<0.001), dell'endpoint composito di morte o IM (RR 0.68, IC 95% 0.57-0.81; p<0.001), di complicanze post-IM (RR 0.75; IC 95% 0.6-0.85; p<0.001) e di sanguinamenti maggiori (RR 0.80, IC 95% 0.68-0.95; p=0.009)[211].

5.3.1.3 Fondaparinux

L'inibitore selettivo parenterale del fattore Xa fondaparinux è un analogo sintetico della catena pentasaccaridica dell'eparina, che si lega in maniera reversibile e non covalente, con alta affinità, all'antitrombina, prevenendo così la formazione di trombina (Figura 4). Ha una biodisponibilità del 100% dopo iniezione sottocutanea, con un'emivita di eliminazione di 17h, che consente un'unica somministrazione giornaliera. Non è richiesto il monitoraggio dell'attività anti-Xa, né l'aggiustamento posologico e tale composto non induce HIT. Nei casi di SCA-NSTE viene raccomandata una dose di 2.5 mg/die. Essendo eliminato per via renale, il fondaparinux è controindicato in presenza di valori di eGFR <20 ml/min/1.73 m^2. Nello studio OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes), che ha arruolato 20 078 pazienti con SCA-NSTE, il fondaparinux somministrato per via sottocutanea alla dose di 2.5 mg/die si è dimostrato non inferiore all'enoxaparina nel ridurre l'incidenza degli eventi ischemici (morte, IM o ischemia refrattaria a 9 giorni; HR 1.01, IC 95% 0.90-1.13; p=0.007), ma ha determinato un dimezzamento dell'incidenza di emorragia maggiore intraospedaliera (HR 0.52, IC 95% 0.44-0.61; p<0.001) e una significativa riduzione della mortalità 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)[218]. Fra i pazienti sottoposti a PCI (n = 6239) è stata riportata un'incidenza di complicanze emorragiche maggiori a 9 giorni significativamente inferiore nel gruppo fondaparinux rispetto al gruppo enoxaparina (2.3 vs 5.1%; HR 0.45,; IC 95% 0.34-0.59; p<0.001)[203]. L'incidenza di emorragie maggiori 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. Studi successivi hanno dimostrato che, nei pazienti pretrattati con fondaparinux, è raccomandato un bolo standard di ENF al momento della PCI[219]. In un'analisi che ha confrontato l'uso di fondaparinux vs EBPM in 40 616 pazienti con STEMI inclusi in un registro scandinavo di ampie dimensioni, è stata osservata una riduzione della mortalità intraospedaliera (OR 0.75, IC 95% 0.63-0.89) e degli eventi emorragici (OR 0.54, IC 95% 0.42-0.70) in associazione alla somministrazione di fondaparinux, ma tali benefici non erano più evidenti a distanza, rispettivamente, di 30 giorni e 6 mesi[220]. Nell'insieme, il fondaparinux è considerato l'anticoagulante parenterale con il miglior profilo di efficacia e sicurezza ed è raccomandato indipendentemente dalla strategia terapeutica, a meno che il paziente non debba essere sottoposto nell'immediato a coronarografia.

5.3.1.4 Bivalirudina

La bivalirudina si lega direttamente alla trombina, inibendo quindi la conversione del fibrinogeno in fibrina indotta dalla trombina. La produzione di trombina viene inibita sia sulla superficie della fibrina che in fase fluida (Figura 4). Inoltre, possiede una migliore predittività dose-risposta derivante dalla mancanza di legame con le proteine plasmatiche. Viene eliminata per via renale e ha un'emivita di 25 min dal termine dell'infusione. L'attività anticoagulante della bivalurudina correla bene con i valori di aPTT e ACT. Nel contesto delle SCA-NSTE, la bivaluridina (bolo e.v. di 0.1 mg/kg seguito da infusione di 0.25 mg/kg/h) è stata testata nello studio ACUITY in 13 819 pazienti a medio-alto rischio candidati a strategia invasiva[205]. I pazienti sottoposti a PCI hanno ricevuto un bolo e.v. aggiuntivo di 0.5 mg/kg di bivalirudina seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h prima della PCI. La somministrazione del farmaco veniva sospesa al termine della procedura. I pazienti sono stati randomizzati in cieco a uno dei tre regimi antitrombotici in studio: terapia d'associazione con ENF o EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa, bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa o bivalirudina con uso in bailout dell'inibitore della GPIIb/IIIa. 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 (morte, IM o rivascolarizzazione non programmata per ischemia 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 con uso in bailout dell'inibitore della GPIIb/IIIa 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). Nei pazienti che non erano stati pretrattati con clopidogrel prima della PCI è stato riscontrato un aumento significativo degli eventi ischemici rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa (9.1 vs 7.1%; RR 1.29, IC 95% 1.03-1.63)[221,222]. Analoghi risultati sono stati riportati in un altro studio dal disegno simile, l'ISAR-REACT (Intracoronary Stenting and Anti-thrombotic Regimen – Rapid Early Action for Coronary Treatment) 4[223]. Nell'ISAR-REACT 3, l'unico studio disponibile ad oggi che abbia confrontato la bivalirudina con la sola ENF, condotto in 4570 pazienti con CAD stabile e biomarcatori per SCA-NSTE negativi candidati a PCI, sono stati osservati tassi simili di mortalità, IM o rivascolarizzazione urgente a 30 giorni (bivalirudi-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

na vs ENF: 5.9 vs 5.0%; OR 1.16, IC 95% 0.91-1.49; p=0.23) ma il trattamento con bivalirudina è risultato associato ad una riduzione degli eventi emorragici (3.1 vs 4.6%; OR 0.66, IC 95% 0.49-0.90; p=0.008)[224].

5.3.2 Terapia anticoagulante dopo la fase acuta

Due studi di fase III hanno confrontato gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) (per il meccanismo d'azione, v. Figura 4) con il placebo in pazienti con recente SCA trattati con aspirina e clopidogrel che non presentavano fibrillazione atriale o altre indicazioni alla terapia anticoagulante orale (TAO). Nello studio APPRAISE-2 (Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events) sono stati valutati gli effetti di apixaban, un inibitore orale diretto del fattore Xa, somministrato alla dose di 5 mg bid in aggiunta alla terapia antiaggregante piastrinica standard in pazienti con SCA di recente insorgenza. Lo studio è stato interrotto precocemente (mediana 8 mesi) a causa di un eccesso di emorragie gravi, compresi i sanguinamenti intracranici, in assenza di un reale beneficio in termini di eventi ischemici[225]. Lo studio ATLAS ACS 2-TIMI 51 (Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Aspirin with or without Thienopyridine Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction) ha portato all'approvazione da parte della European Medicines Agency (EMA) del rivaroxaban (2.5 mg bid) per il trattamento post-acuto dei pazienti con NSTEMI e STEMI[226]. In questo studio, il rivaroxaban al dosaggio di 2.5 o 5 mg bid (a differenza dei 20 mg/die previsti in caso di fibrillazione atriale) è stato confrontato con il placebo in 15 526 pazienti con recente SCA; in particolare il 50% dei pazienti era andato incontro a SCA-NSTE e il 93% aveva ricevuto clopidogrel in aggiunta ad aspirina al momento della randomizzazione. I pazienti con pregresso ictus ischemico/TIA sono stati esclusi dallo studio. Ad un follow-up medio di 13 mesi, l'endpoint primario di efficacia, definito da un composito di morte cardiovascolare, IM o ictus, è risultato del 10.7% nel gruppo placebo vs 9.1% (HR 0.84, IC 95% 0.72-0.97; p=0.02) e 8.8% (HR 0.85, IC 95% 0.73-0.98; p=0.03) nel gruppo randomizzato a rivaroxaban alla dose, rispettivamente di 2.5 e 5 mg bid, senza alcuna interazione con il tipo di SCA. L'incidenza di trombosi dello stent certa, probabile o possibile è stata del 2.2% e 2.3% con rivaroxaban, rispettivamente, 2.5 e 5 mg bid vs il 2.9% nel gruppo placebo (rispettivamente, p=0.02 e p=0.04). Il trattamento con rivaroxaban alla dose di 2.5 mg ha determinato una significativa riduzione della mortalità cardiovascolare rispetto al placebo (2.7 vs 4.1%; HR 0.66, IC 95% 0.51-0.86; p=0.002), mentre non sono stati osservati benefici in termini di sopravvivenza con la dose di 5 mg (4.0%). L'1.8% e 2.4% dei pazienti trattati con rivaroxaban alla dose, rispettivamente, di 2.5 e 5 mg vs lo 0.6% nel gruppo placebo hanno sviluppato eventi di sanguinamento maggiore non correlati all'intervento di CABG (HR 3.46 per rivaroxaban 2.5 mg, IC 95% 2.08-5.77; p<0.001; HR 4.47 per rivaroxaban 5 mg, IC 95% 2.71-7.36; p<0.001). L'incidenza di emorragie intracraniche è stata dello 0.4% e 0.7% con rivaroxaban, rispettivamente, 2.5 e 5 mg vs lo 0.2% nel gruppo placebo (HR 2.83, IC 95% 1.02-7.86; p=0.04; HR 3.74, IC 95% 1.39-10.07; p=0.005)[226]. L'impiego di rivaroxaban alla dose di 2.5 mg bid non è raccomandato nei pazienti trattati con ticagrelor o prasugrel, ma quando tali antiaggreganti piastrinici non siano disponibili può essere preso in considerazione in aggiunta alla terapia d'associazione con aspirina e clopidogrel nei pazienti con NSTEMI ad elevato rischio di eventi ischemici ma a basso rischio emorragico. Il trattamento con rivaroxaban, invece, è controindicato nei pazienti con pregresso ictus ischemico/TIA e deve essere utilizzato con cautela nei pazienti di età >75 anni o con peso corporeo <60 kg.

5.3.3 Raccomandazioni per la terapia anticoagulante nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per la terapia anticoagulante nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
La terapia anticoagulante parenterale è raccomandata al momento della diagnosi in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici.	I	B	227
Per il suo profilo di efficacia-sicurezza più favorevole, è raccomandato l'impiego del fondaparinux (2.5 mg/die s.c.), indipendentemente dalla strategia di trattamento.	I	B	218, 228,229
La bivalirudina (bolo e.v. di 0.75 mg/kg seguito da infusione di 1.75 mg/kg/h fino a 4h post-intervento) è raccomandata in alternativa alla combinazione ENF + inibitori della GPIIb/IIIa durante PCI.	I	A	205,222, 223
L'ENF alla dose di 70-100 UI/kg e.v. (o 50-70 UI/kg in caso di concomitante somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa) è raccomandata nei pazienti sottoposti a PCI non in terapia anticoagulante.	I	B	219,229
Nei pazienti candidati a PCI in trattamento con fondaparinux (2.5 mg/die s.c.), durante l'intervento è raccomandato bolo e.v. di ENF (70-85 UI/kg o 50-60 UI/kg in caso di concomitante somministrazione di inibitori della GPIIb/IIIa).	I	B	219
In mancanza del fondaparinux, è raccomandata l'enoxaparina (1 mg/kg x 2/die s.c.) o l'ENF.	I	B	218,230
L'enoxaparina deve essere presa in considerazione quale terapia anticoagulante per la PCI nei pazienti pretrattati con enoxaparina s.c.	IIa	B	211
Dopo l'iniziale trattamento con ENF può essere presa in considerazione la somministrazione di boli e.v. aggiuntivi di ENF durante PCI in funzione dell'ACT.	IIb	B	231
Salvo diverse indicazioni, la terapia anticoagulante può essere sospesa post-PCI.	IIa	C	
Non è raccomandato il crossover da un trattamento eparinico all'altro (ENF e EBPM).	III	B	216
Nei pazienti con NSTEMI senza storia di ictus/TIA ad alto rischio di eventi ischemici e a basso rischio emorragico trattati con aspirina e clopidogrel può essere presa in considerazione la somministrazione di rivaroxaban a basse dosi (2.5 mg bid per circa 1 anno) dopo sospensione della terapia anticoagulante parenterale.	IIb	B	226

ACT, tempo di coagulazione attivato; EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; e.v., per via endovenosa; GP, glicoproteina; NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; PCI, procedura coronarica percutanea; s.c., per via sottocutanea; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; TIA, attacco ischemico transitorio.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

5.4 Gestione della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti che necessitano di anticoagulazione orale a lungo termine

5.4.1 Pazienti candidati a procedura coronarica percutanea

Il 6-8% circa dei pazienti che devono essere sottoposti a PCI hanno un'indicazione alla TAO a lungo termine con antagonisti della vitamina (AVK) o con NAO per il riscontro di diverse condizioni, quali fibrillazione atriale o tromboembolismo venoso, o in quanto portatori di protesi valvolari meccaniche. Nella fase periprocedurale deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire la coronarografia in corso di trattamento con NAO, in quanto la sospensione della TAO seguita dall'instaurazione della terapia ponte con anticoagulanti per via parenterale potrebbe tradursi in un aumento degli eventi sia tromboembolici che emorragici[232-234]. A tutt'oggi non ci sono dati sulla sicurezza della PCI eseguita in pazienti in trattamento con NAO senza l'aggiunta dell'anticoagulazione parenterale, mentre è stato dimostrato che nei pazienti trattati con AVK che presentano valori di *international normalized ratio* (INR) >2.5 non è necessaria la somministrazione di anticoagulanti per via parenterale[235-237]. Le strategie finalizzate a ridurre quanto più possibile il rischio di complicanze correlate alla PCI nei pazienti in TAO sono elencate nella Tabella 12.

Relativamente al trattamento antitrombotico a lungo termine post-PCI, uno studio di coorte che ha incluso 82 854 pazienti con fibrillazione atriale ha dimostrato che, rispetto alla DAPT, l'esposizione a lungo termine del paziente alla triplice terapia con aspirina, clopidogrel e NAO comporta un rischio più elevato a 12 mesi di sanguinamenti maggiori (14.3 vs 6.9%; HR 2.08, IC 95% 1.64-2.65) e di sanguinamenti fatali (0.9 vs 0.3%; HR 4.8, IC 95%1.62-14.02)[238]. Nel contesto delle SCA-NSTE, esistono solo pochi dati utili ai fini di indirizzare la gestione dei pazienti candidati a PCI che necessitano di TAO a lungo termine[234,239]. È necessario rivalutare l'indicazione alla TAO, stabilendo di proseguire il trattamento unicamente quando sussista un'indicazione assoluta – fibrillazione atriale parossistica, persistente o permanente con punteggio CHA_2DS_2-VASc ≥2 (scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni [2 punti], diabete mellito, ictus [2 punti] – malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile); portatori di protesi valvolare meccanica; pazienti con recente o pregressa trombosi venosa profonda o embolia polmonare. La triplice terapia deve essere somministrata per un periodo il più breve possibile, a seconda del contesto clinico e del rischio tromboembolico (CHA_2DS_2-VASc score) ed emorragico {es. in base al punteggio HAS-BLED [ipertensione arteriosa, alterazioni della funzione renale ed epatica (1 punto ciascuno), pregresso ictus, storia o predisposizione per eventi emorragici, scarso controllo dell'INR, età >65 anni, concomitante assunzione di farmaci che aumentano il rischio emorragico o abuso di alcool (1 punto ciascuno)]} (Figura 5)[234]. In mancanza di dati di efficacia e sicurezza, deve essere evitato l'uso di prasugrel o ticagrelor fra i componenti della triplice terapia. Si raccomanda un'adeguata protezione gastrica con inibitori della pompa protonica. Nei pazienti trattati con AVK (fatta eccezione per i portatori di protesi valvolari meccaniche in sede mitralica), l'intensità dell'anticoagulazione orale deve essere tenuta sotto controllo mediante accurato monitoraggio dell'INR, mirando a valori target compresi tra 2.0 e 2.5, mentre nei pazienti trattati con NAO deve essere adottato il dosaggio più basso dimostratosi efficace nel prevenire l'ictus.

La scelta del tipo di stent (DES di nuova generazione vs BMS) da utilizzare nei pazienti che necessitano di TAO a lungo termine è argomento dibattuto nel contesto delle SCA-NSTE e, in mancanza di dati conclusivi, la decisione nel singolo paziente deve tenere conto anche dell'eventuale necessità di successiva rivascolarizzazione del vaso target (TVR) dovuta a restenosi. Nei pazienti con CAD stabile viene raccomandato di proseguire la DAPT per 1 mese dopo impianto di BMS e per 6 mesi dopo impianto di DES, anche se per entrambe le tipologie di stent il rischio di trombosi dello stent (e di altre complicanze ischemiche) sia apparentemente analogo una volta superati i 30 giorni così come a lungo termine[240-242]. Sulla base dei dati dello studio DAPT, la somministrazione prolungata della duplice antiaggregazione ha un impatto simile e prescinde dal tipo di stent utilizzato (BMS vs DES)[243]. Inoltre, le analisi del rischio di eventi avversi nei pazienti nei quali è stata sospesa la DAPT e in quelli sottoposti ad intervento di chirurgia non cardiaca non evidenziano differenze tra i due tipi di stent[177,244]. Fino a quando non saranno disponibili ulteriori dati derivati da RCT, nei pazienti a basso rischio emorragico (HAS-BLED ≤2) che devono essere trattati con TAO si raccomanda l'uso dei DES di nuova generazione rispetto ai BMS, mentre nei pazienti ad alto rischio emorragico (HAS-BLED ≥3) candidati a PCI che necessitano di TAO, la scelta tra l'impianto di BMS o DES di nuova generazione deve essere effettuata su base individuale.

Nello studio ZEUS (Zotarolimus-eluting Endeavor Sprint Stent in Uncertain DES Candidates), 1606 pazienti ad elevato rischio emorragico (52%) o trombotico (17%) o a basso rischio di restenosi (31%) sono stati randomizzati ad impianto di DES a rilascio di zotarolimus (n = 802) o ad impianto di BMS (n = 804)[245]. Complessivamente, nel 4.6% della popolazione in studio non è stato instaurato alcun tipo di DAPT, mentre questa è

Tabella 12. Strategie consigliate per ridurre il rischio emorragico correlato alla PCI.

- Aggiustare la posologia della terapia anticoagulante in base al peso corporeo e alla funzionalità renale, in particolar modo nelle donne e nei pazienti anziani.
- Optare preferibilmente per l'approccio radiale.
- Associare un inibitore di pompa protonica alla DAPT nei pazienti con un rischio superiore alla media di emorragia gastrointestinale (con storia di emorragia gastrointestinale o ulcera peptica, in terapia anticoagulante, in trattamento cronico con FANS/corticosteroidi o con ≥2 fattori di rischio fra i seguenti: età ≥65 anni, dispepsia, malattia da reflusso gastroesofageo, *Helicobacter pylori* e consumo cronico di alcool).
- Nei pazienti in terapia anticoagulante orale:
  - Eseguire la PCI senza sospendere la somministrazione di AVK o NAO.
  - Nei pazienti trattati con AVK, non somministrare ENF se il valore di INR è >2.5.
  - Nei pazienti trattati con NAO, indipendentemente dal momento dell'ultima somministrazione, aggiungere terapia anticoagulante parenterale a basse dosi (es. enoxaparina 0.5 mg/kg e.v. o ENF 60 UI/kg).
  - È indicata la somministrazione di aspirina ma evitare il pretrattamento con inibitori del recettore $P2Y_{12}$.
  - Somministrare inibitori della GPIIb/IIa solo in "bailout" per la gestione di complicanze periprocedurali.

AVK, antagonisti della vitamina K; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; ENF, eparina non frazionata; FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei; GPIIb/IIIa, glicoproteina IIb/IIIa; INR, international normalized ratio; NAO, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; PCI, procedura coronarica percutanea.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

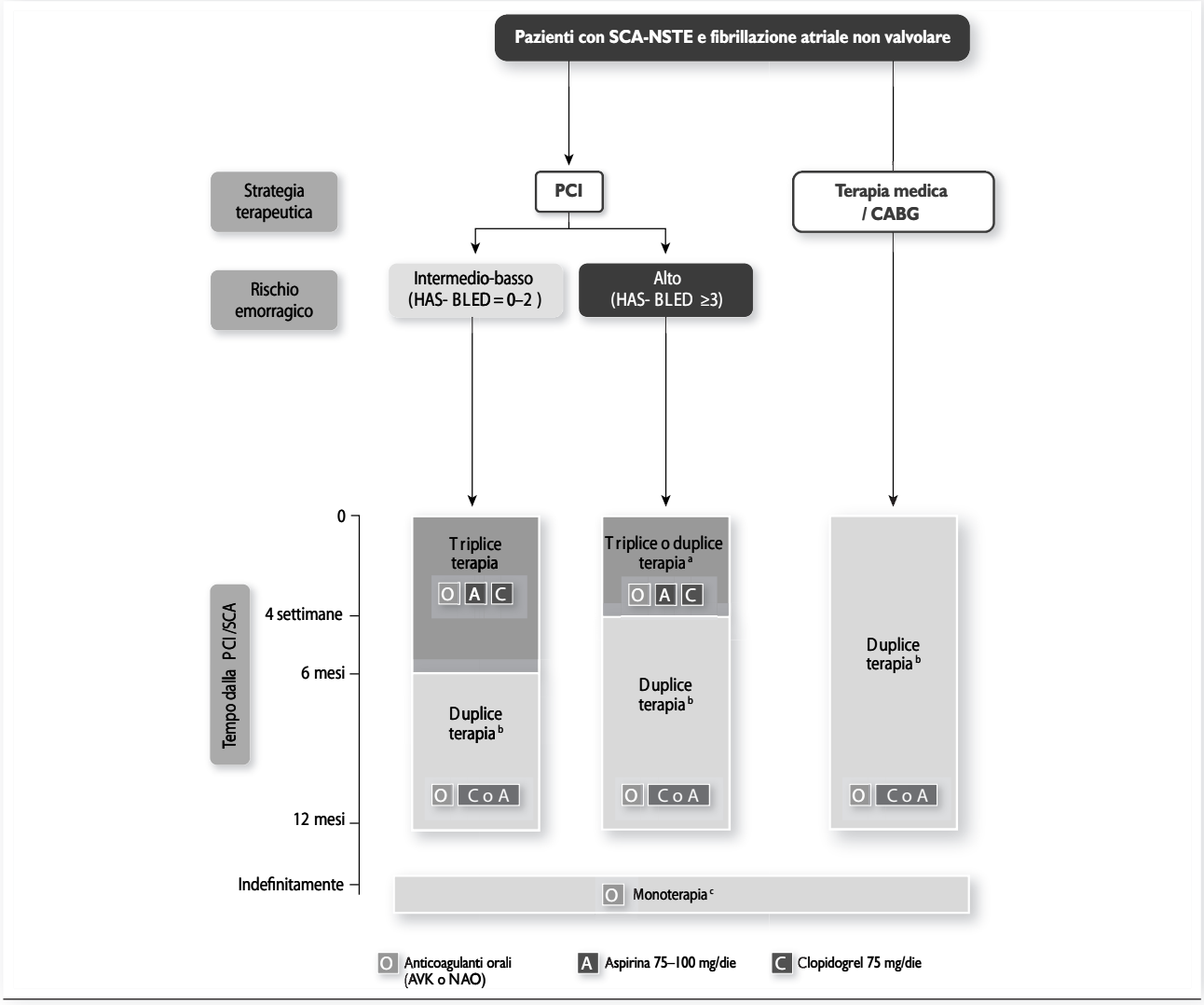


Figura 5. Trattamento antitrombotico nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST e fibrillazione atriale non valvolare.
AVK, antagonisti della vitamina K; CABG, bypass aortocoronarico; CHA_2DS_2-VASc, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica; NAO, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.
[a]in pazienti selezionati (a basso rischio di eventi ischemici) può essere presa in considerazione la duplice terapia con anticoagulanti orali e clopidogrel.
[b]nei pazienti in duplice terapia (trattati con anticoagulanti orali in associazione ad un farmaco antiaggregante piastrinico) può essere presa in considerazione la somministrazione di aspirina in alternativa al clopidogrel; la triplice terapia può essere presa in considerazione per un periodo di 12 mesi in pazienti estremamente selezionati ad elevato rischio di eventi ischemici (es. in caso di pregressa trombosi di stent durante adeguato trattamento con antiaggreganti piastrinici, stenting in sede di stenosi del tronco comune o quando l'arteria da trattare è il solo vaso coronarico pervio, stenting multiplo in segmenti coronarici prossimali, impianto di doppio stent per il trattamento delle lesioni a carico della biforcazione, o malattia coronarica multivasale estesa, in particolare nei pazienti diabetici).
[c]la duplice terapia con anticoagulanti orali in associazione ad un farmaco antiaggregante piastrinico (aspirina o clopidogrel) per un periodo di oltre 12 mesi può essere presa in considerazione nei pazienti a rischio molto elevato di eventi coronarici. Nei pazienti candidati ad impianto di stent con CHA_2DS_2-VASc score =1 (o =2 se donne), la duplice terapia antiaggregante piastrinica può essere un'alternativa alla triplice terapia o alla combinazione di anticoagulanti orali con un farmaco antiaggregante piastrinico.
Adattata da Lip et al.[234].

stata interrotta dopo 1 mese nel 43.6% e dopo 2 mesi nel 62.5% ed è stata proseguita per oltre 6 mesi nel 24.7% dei pazienti. A 12 mesi è stata osservata una minore incidenza di eventi cardiovascolari avversi maggiori (MACE) nei pazienti sottoposti ad impianto di stent a rilascio di zotarolimus rispetto a quelli che avevano ricevuto un BMS (17.5 vs 22.1%; HR 0.76, IC 95% 0.61-0.95; p=0.011), per effetto di una ridotta necessità di TVR (5.9 vs 10.7%; HR 0.53, IC 95% 0.37-0.75; p=0.001) ed una incidenza inferiore di IM (2.9 vs 8.1%; HR 0.35, IC 95% 0.22-0.56; p<0.001) e trombosi di stent certa/probabile (2.0 vs 4.1%; HR 0.48, IC 95% 0.27-0.88; p=0.019). I benefici associati all'impianto di stent a rilascio di zotarolimus si sono mantenuti in tutti i sottogruppi prespecificati, in particolare nei pazienti ad alto rischio emorragico. Per

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

quanto nei due gruppi di trattamento non siano state riscontrate differenze significative in termini di eventi emorragici, il numero limitato di pazienti arruolati nello studio non consente di identificare in maniera attendibile potenziali differenze nell'incidenza di sanguinamenti maggiori. A questo va aggiunto anche che lo stent ad eluizione di zotarolimus non è più in commercio in Europa. Questo studio indica che, nei pazienti che non possono tollerare l'esposizione a lungo termine alla DAPT, come quelli che necessitano di trattamento cronico con anticoagulanti orali, può essere preferibile l'impianto di DES di nuova generazione.

Il mantenimento della sola terapia con clopidogrel senza aspirina è stato valutato nello studio WOEST (What is the Optimal Antiplatelet and Anticoagulant Therapy in Patients with Oral Anticoagulation and Coronary Stenting), che ha randomizzato 573 pazienti a duplice terapia con anticoagulanti orali e clopidogrel (75 mg/die) o a triplice terapia con anticoagulanti orali, clopidogrel e aspirina 80 mg/die[246]. Il trattamento è stato proseguito per 1 mese dopo impianto di BMS (35% dei pazienti) e per 12 mesi dopo impianto di DES (65% dei pazienti), con follow-up della durata di 1 anno[246]. La PCI è stata eseguita in corso di trattamento con AVK nella metà dei pazienti, un terzo dei quali presentava SCA-NSTE. L'endpoint primario, costituito dallo sviluppo di qualsiasi episodio emorragico secondo i criteri TIMI, è risultato significativamente ridotto nel gruppo in duplice terapia (19.5 vs 44.9%; HR 0.36, IC 95% 0.26-0.50; p<0.001), mentre non sono state osservate differenze significative negli episodi di sanguinamento maggiore. L'incidenza di IM, ictus, TVR o trombosi di stent non ha mostrato differenze significative, mentre la mortalità per tutte le cause è risultata inferiore nel gruppo in duplice terapia (2.5 vs 6.4%; p=0.027). Nella maggior parte dei pazienti (74%) è stato utilizzato l'accesso femorale. Per quanto il numero limitato di pazienti arruolati nello studio non consenta di valutare in maniera attendibile l'outcome ischemico e le potenziali differenze nei tassi di sanguinamento maggiore, nei pazienti ad elevato rischio emorragico la duplice terapia con clopidogrel e anticoagulanti orali può essere presa in considerazione in alternativa alla triplice terapia. Nello studio ISAR-TRIPLE (Triple Therapy in Patients on Oral Anticoagulation After Drug Eluting Stent Implantation), 614 pazienti (un terzo dei quali con SCA) candidati ad impianto di stent e trattati con anticoagulanti orali sono stati randomizzati a ricevere clopidogrel per 6 settimane o 6 mesi in associazione ad aspirina e AVK. L'endpoint primario, rappresentato da morte, IM, trombosi dello stent, ictus ischemico o sanguinamenti maggiori secondo i criteri TIMI a 9 mesi, è risultato simile tra i due gruppi in triplice terapia per 6 settimane o 6 mesi (9.8 vs 8.8%; HR 1.14, IC 95% 0.68-1.91; p=0.63), così come è stata riscontrata una analoga incidenza del composito di morte, IM, trombosi dello stent e ictus ischemico (4.0 vs 4.3%; HR 0.93, IC 95% 0.43-2.05; p=0.87) e di sanguinamenti maggiori TIMI (5.3 vs 4.0%; HR 1.35, IC 95% 0.64-2.84; p=0.44)[247]. Infine, non esistono dati sul timing ottimale per interrompere una qualsiasi terapia antipiastrinica in pazienti stabilizzati con SCA-NSTE sottoposti a stenting coronarico che necessitano di trattamento cronico con anticoagulanti orali; in particolare, resta da definire se vi siano differenze in base al tipo di TAO (NAO vs AVK) e alla piattaforma dello stent. In accordo con quanto riportato in un documento di consenso congiunto, in questa popolazione di pazienti viene incoraggiata la sospensione di qualsiasi agente antipiastrinico dopo 12 mesi, indipendentemente dal tipo di stent utilizzato, mentre in pazienti estremamente selezionati ad elevato rischio di eventi ischemici può essere presa in considerazione la duplice terapia con anticoagulanti orali ed un farmaco antiaggregante piastrinico (Figura 5)[234].

5.4.2 Pazienti trattati con terapia medica o che devono essere sottoposti a bypass aortocoronarico

Per quanto riguarda i pazienti con SCA-NSTE trattati con terapia medica, un'analisi del registro nazionale danese ha evidenziato un aumentato rischio emorragico a 90 giorni nei pazienti in triplice terapia rispetto a quelli in duplice terapia con anticoagulanti orali e un agente antipiastrinico (HR 1.47, IC 95% 1.04-2.08), con un aumento non significativo a 360 giorni (HR 1.36, IC 95% 0.95-1.95) e senza differenze in termini di eventi ischemici (HR 1.15, IC 95% 0.95-1.40)[248]. In questo stesso registro, la combinazione di warfarin e clopidogrel ha determinato una riduzione non significativa dei sanguinamenti maggiori (HR 0.78, IC 95% 0.55-1.12) rispetto alla triplice terapia, accompagnata da una riduzione non significativa dei tassi di IM o morte cardiovascolare (HR 0.69, IC 95% 0.55-1-12)[249].

La chirurgia cardiaca nei pazienti trattati con anticoagulanti orali comporta un aumentato rischio emorragico, pertanto si raccomanda la sospensione della terapia con AVK prima dell'intervento di CABG, quando questo non debba essere eseguito in regime d'emergenza. Viceversa, nella chirurgia d'emergenza, si rende necessaria la somministrazione di concentrati del complesso protrombinico a 4 fattori (25 UI/kg) in associazione a vitamina K per via orale allo scopo di ripristinare rapidamente un'adeguata emostasi al momento dell'intervento[180]. Anche se l'esperienza nell'ambito della chirurgia maggiore d'urgenza in pazienti trattati con NAO è limitata, al fine di ripristinare una normale attività emostatica viene indicato di utilizzare i concentrati del complesso protrombinico[250]. Nei casi in cui sia stato programmato l'intervento di CABG, si raccomanda di sospendere la somministrazione dei NAO 48h prima. Nei pazienti con SCA nei quali sia stata posta l'indicazione all'anticoagulazione orale, dopo CABG occorre ripristinare la somministrazione dell'agente antipiastrinico (generalmente aspirina) e successivamente dell'anticoagulante non appena l'emorragia sia sotto controllo, mentre deve essere evitata la triplice terapia. Per la gestione della terapia antitrombotica e per l'intervento di CABG si rimanda alle sezioni 5.6.61 e 5.6.6.2.

5.4.3 Raccomandazioni per la terapia di associazione con agenti antipiastrinici e anticoagulanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST che necessitano di trattamento cronico con anticoagulanti orali

Raccomandazioni per la terapia di associazione con agenti antipiastrinici e anticoagulanti nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST che necessitano di trattamento cronico con anticoagulanti orali

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti con una chiara indicazione alla TAO (es. con fibrillazione atriale e CHA_2DS_2-VASc score ≥2, recente tromboembolismo venoso, trombosi ventricolare sinistra o protesi valvolare meccanica) è raccomandata la terapia d'associazione con agenti antipiastrinici e anticoagulanti.	I	C	

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Nei pazienti a rischio moderato-alto deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire precocemente la coronarografia invasiva (entro 24h)[d], indipendentemente dall'esposizione alla TAO, al fine di definire rapidamente il trattamento più appropriato (medico vs PCI vs CABG) e il regime antitrombotico ottimale.	IIa	C	
Prima dell'angiografia coronarica, non è raccomandata la duplice terapia antiaggregante piastrinica iniziale con aspirina ed inibitore del recettore $P2Y_{12}$ in aggiunta alla TAO.	III	C	
Pazienti sottoposti ad impianto di stent			
Anticoagulazione			
Durante PCI è raccomandata l'aggiunta di terapia anticoagulante parenterale, indipendentemente dal momento dell'ultima somministrazione di qualsiasi NAO e quando nei pazienti trattati con AVK il valore di INR è <2.5.	I	C	
Durante la fase periprocedurale deve essere presa in considerazione l'opportunità di non sospendere la TAO con AVK o NAO.	IIa	C	
Terapia antiaggregante piastrinica			
Dopo impianto di stent, nei pazienti con SCA-NSTE e fibrillazione atriale che presentano un CHA_2DS_2-VASc score =1 (o =2 se donne) deve essere presa in considerazione la DAPT con i nuovi inibitori del recettore $P2Y_{12}$ in alternativa alla triplice terapia.	IIa	C	
In presenza di un basso rischio emorragico (HAS-BLED ≤2), la triplice terapia con anticoagulanti orali, aspirina (75-100 mg/die) e clopidogrel 75 mg/die deve essere presa in considerazione per una durata di 6 mesi, seguita da TAO e aspirina 75-100 mg/die o clopidogrel (75 mg/die) per 12 mesi.	IIa	C	
In presenza di un elevato rischio emorragico (HAS-BLED ≥3), la triplice terapia con anticoagulanti orali, aspirina (75-100 mg/die) e clopidogrel 75 mg/die deve essere presa in considerazione per una durata di 1 mese, seguita da TAO e aspirina 75-100 mg/die o clopidogrel (75 mg/die) per 12 mesi, indipendentemente dal tipo di stent impiantato (BMS o DES di nuova generazione).	IIa	C	
La duplice terapia con anticoagulanti orali e clopidogrel 75 mg/die può essere presa in considerazione in alternativa alla triplice terapia antitrombotica in pazienti selezionati (HAS-BLED ≥3 e basso rischio di trombosi dello stent).	IIb	B	246,248
Non è raccomandato l'uso di ticagrelor o prasugrel come parte della triplice terapia.	III	C	
Accesso vascolare e tipo di stent			
Per la coronarografia e la PCI è raccomandato l'accesso radiale piuttosto che quello femorale.	I	A	251
Nei pazienti che necessitano di TAO deve essere privilegiato l'uso dei DES di nuova generazione rispetto ai BMS.	IIa	B	245,252
Pazienti in terapia medica			
L'uso di un agente antipiastrinico in aggiunta alla TAO deve essere preso in considerazione per un periodo di 1 anno.	IIa	C	

AVK, antagonisti della vitamina K; BMS, stent metallico; CABG, bypass aortocoronarico; CHA_2DS_2-VASc, scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus (2 punti) – malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica (orale); DES, stent medicato; INR, international normalized ratio; NAO, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; TAO, terapia anticoagulante orale: si intende sia i NAO che gli AVK.
Per triplice terapia si intende aspirina, clopidogrel e anticoagulanti orali.

Lo score HAS-BLED per la stima del rischio emorragico è basato sulla presenza di: ipertensione arteriosa, alterazioni della funzione renale ed epatica, pregresso ictus, storia o predisposizione per eventi emorragici, scarso controllo dell'INR, età >65 anni, concomitante assunzione di farmaci che aumentano il rischio emorragico o abuso di alcool.
Quando i NAO sono somministrati in associazione ad agenti antipiastrinici devono essere utilizzati al dosaggio più basso dimostratosi efficace nel prevenire l'ictus. Quando gli AVK sono somministrati in associazione ad agenti antiaggreganti piastrinici, l'INR non deve superare il valore di 2.5.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.
[d]i criteri per la definizione del rischio sono riportati nella Tabella 13.

Tabella 13. Criteri di rischio che impongono la scelta di una strategia invasiva nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

Criteri di rischio molto alto
- Instabilità emodinamica o shock cardiogeno
- Dolore toracico in atto o ricorrente refrattario alla terapia medica
- Aritmie potenzialmente fatali o arresto cardiaco
- Complicanze meccaniche dell'IM
- Scompenso cardiaco acuto
- Modificazioni dinamiche ricorrenti del tratto ST e dell'onda T, in particolare con sopraslivellamento transitorio del tratto ST

Criteri di alto rischio
- Elevazione o decremento delle concentrazioni di troponina suggestivi di IM
- Modificazioni dinamiche del tratto ST e dell'onda T (sintomatiche o silenti)
- GRACE risk score >140

Criteri di rischio intermedio
- Diabete mellito
- Insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2)
- FEVS <40% o scompenso cardiaco congestizio
- Angina post-infartuale precoce
- Pregressa PCI
- Pregresso CABG
- GRACE risk score compreso tra >109 e <140

Criteri di basso rischio
- Qualsiasi caratteristica al di fuori di quelle sopramenzionate

CABG, bypass aortocoronarico; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; IM, infarto miocardico; PCI, procedura coronarica percutanea.

5.5 Gestione degli eventi emorragici acuti (v. Addenda online)

5.5.1 Misure di supporto generali (v. Addenda online)

5.5.2 Eventi emorragici associati alla terapia antiaggregante piastrinica (v. Addenda online)

5.5.3 Eventi emorragici associati alla terapia con antagonisti della vitamina K (v. Addenda online)

5.5.4 Eventi emorragici associati alla terapia con anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (v. Addenda online)

5.5.5 Eventi emorragici non correlati al sito di accesso (v. Addenda online)

5.5.6 Eventi emorragici correlati alla procedura coronarica percutanea (v. Addenda online)

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

5.5.7 Eventi emorragici correlati all'intervento di bypass aortocoronarico (v. Addenda online)

5.5.8 Terapia trasfusionale (v. Addenda online)

5.5.9 Raccomandazioni per la gestione degli eventi emorragici e per l'emotrasfusione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (v. Addenda online)

Raccomandazioni per la gestione degli eventi emorragici e per l'emotrasfusione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti con eventi emorragici potenzialmente fatali correlati al trattamento con AVK deve essere presa in considerazione una rapida neutralizzazione dell'effetto anticoagulante privilegiando la somministrazione di concentrato del complesso protrombinico a 4 fattori piuttosto che l'uso di plasma fresco congelato o di fattore VII attivato ricombinante. Inoltre devono essere somministrati lentamente dosaggi di 10 mg e.v. di vitamina K.	IIa	C	
Nei pazienti con eventi emorragici potenzialmente fatali correlati al trattamento con NAO deve essere presa in considerazione la somministrazione di concentrato del complesso protrombinico o di concentrati del complesso protrombinico attivato.	IIa	C	
Nei pazienti anemici senza evidenza di sanguinamento attivo può essere presa in considerazione l'emotrasfusione in presenza di compromissione emodinamica o di valori di ematocrito <25% o di emoglobina <7 g/dl.	IIb	C	

AVK, antagonisti della vitamina K; e.v., per via endovenosa; NAO, anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.6 Angiografia coronarica invasiva e rivascolarizzazione

La maggior parte dei pazienti ricoverati per SCA-NSTE in regioni dotate di sistemi sanitari ben sviluppati vengono sottoposti ad angiografia coronarica invasiva, seguita da rivascolarizzazione coronarica quando ve ne sia l'indicazione. Nell'optare per una strategia invasiva occorre soppesare attentamente i rischi associati alla diagnostica invasiva in rapporto ai benefici in termini di accuratezza diagnostica, stratificazione del rischio e valutazione dei rischi correlati alla procedura di rivascolarizzazione. La decisione di sottoporre il paziente a rivascolarizzazione deve tenere conto sia dei rischi derivanti dalla morbilità e mortalità associate alla modalità di intervento proposta (PCI o CABG), sia dei benefici in termini di outcome a breve e lungo termine, miglioramento della sintomatologia, qualità della vita e durata della degenza ospedaliera. L'indicazione all'approccio invasivo, nonché il timing della rivascolarizzazione miocardica e la scelta della modalità più appropriata dipendono da una serie di fattori, quali la presentazione clinica, le comorbilità, la stratificazione del rischio (secondo quanto descritto nella sezione 4), la presenza di caratteristiche di alto rischio in riferimento ad una specifica strategia di rivascolarizzazione, la fragilità, lo stato cognitivo, l'aspettativa di vita stimata, la gravità delle anomalie anatomo-funzionali e le caratteristiche della CAD.

5.6.1 Angiografia coronarica invasiva

L'angiografia coronarica continua a svolgere un ruolo centrale nella gestione dei pazienti con SCA-NSTE, consentendo quasi sempre al medico di:

- confermare la diagnosi di SCA correlata alla presenza di CAD epicardica ostruttiva (o escludere un'origine cardiaca del dolore toracico) e, di conseguenza, indirizzare il trattamento antitrombotico evitandone l'esposizione quando non necessaria;
- identificare la/e lesione/i responsabile/i (culprit);
- stabilire l'indicazione alla rivascolarizzazione coronarica, valutando l'idoneità dell'anatomia coronarica per la PCI o l'intervento di CABG; e
- stratificare il rischio a breve e lungo termine del paziente.

5.6.1.1 Quadri di malattia coronarica

Nei pazienti con SCA-NSTE, la CAD può dare luogo a diversi quadri angiografici, che vanno dal riscontro di arterie coronarie epicardiche indenni alla presenza di lesioni estese e severe a carico dell'albero coronarico. Nel 20% dei casi non si osservano lesioni oppure le arterie epicardiche sono prive di lesioni ostruttive, mentre il 40% dei pazienti con CAD ostruttiva presenta una patologia multivasale[164,224,303,304]. La perdita del graft dopo CABG e la malattia del tronco comune possono costituire la condizione sottostante nel 5% e 10%, rispettivamente, dei pazienti che sviluppano una SCA-NSTE. Sia nello STEMI che nelle SCA-NSTEMI l'arteria discendente anteriore sinistra rappresenta più frequentemente la lesione culprit (fino al 40% dei pazienti)[164,224,303-306]. Per quanto riguarda la distribuzione a livello dell'arteria correlata all'infarto, le lesioni culprit nelle SCA-NSTE sono localizzate prevalentemente nel tratto prossimale e medio, interessando i due segmenti grosso modo con la stessa frequenza[305,306].

5.6.1.2 Identificazione della lesione responsabile

Affinché una lesione coronarica possa essere definita "culprit" all'angiografia, devono essere presenti almeno due delle seguenti caratteristiche morfologiche indicative di rottura acuta della placca[306-308]: difetti di riempimento intraluminale compatibili con la presenza di trombi (occlusione acuta dai bordi irregolari che assume un improvviso aspetto squadrato o convesso nell'estremità a monte, oppure difetti di riempimento intraluminale in un vaso pervio a livello di una regione stenotica o adiacente ad essa delimitata da un'opacizzazione omogenea dopo somministrazione di mezzo di contrasto), ulcerazione della placca (presenza di mezzo di contrasto e scarsa definizione dei contorni con protrusione nel lume vasale), irregolarità della placca (margini irregolari o bordi frastagliati), dissezione o riduzione del flusso ematico. Studi con imaging anatomo-patologico e intracoronarico hanno documentato la presenza contemporanea di plurime placche vulnerabili, costituite nella maggior parte dei casi da fibroateromi a cappuccio sottile[309-311]; tali rilievi sono stati confermati da studi angiografici che hanno evidenziato come nel 40% dei pazienti con SCA-NSTEMI affetti da CAD ostruttiva possano essere osservate placche complesse multiple dai tratti distintivi tipici delle lesioni culprit[306,308,312,313]. Quasi un quarto dei pazienti con NSTEMI mostrano un'occlusione acuta di un vaso coronarico e in due terzi delle occlusioni, al momento dell'esame angiografico, risultano già sviluppati i circoli collaterali[223,210], rendendo talvolta problematico riuscire a differenziare un'occlusione acuta/suba-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

cuta da un'occlusione cronica tanto che la sola angiografia può non essere sufficiente per identificare la lesione culprit.

Una depressione del tratto ST nelle derivazioni precordiali, particolarmente pronunciata in V_4-V_6, può essere l'espressione di una lesione culprit situata nella porzione media dell'arteria discendente anteriore, mentre alterazioni più marcate nelle derivazioni V_2-V_3 possono essere maggiormente suggestive di una lesione culprit localizzata nell'arteria circonflessa[314]. Un'estesa depressione del tratto ST in entrambe le derivazioni precordiali e periferiche associata a sopraslivellamento del tratto ST ≥1 mm in aVR può essere indicativa sia di una lesione colpevole a carico del tronco comune che di un'occlusione nella porzione prossimale dell'arteria discendente anteriore in presenza di severa CAD trivasale[315,316]. Nei pazienti con dominanza coronarica sinistra o malattia multivasale, così come nei casi di lesioni a localizzazione distale, la correlazione tra le alterazioni ECG e la lesione culprit può risultare meno evidente[317]. L'ecocardiografia o la ventricolografia sinistra possono rivelarsi utili anche nell'identificare la lesione colpevole correlata ad alterazioni della cinesi parietale regionale. Infine, circa il 25% dei pazienti con NSTEMI mostrano arterie epicardiche indenni o CAD non ostruttiva all'angiografia[164,303,304]. I test provocativi con infusione di acetilcolina o ergonovina e le tecniche più recenti di imaging intracoronarico (tomografia a coerenza ottica) possono talvolta contribuire ad identificare la lesione culprit o la patologia sottostante, evidenziando ad esempio un ispessimento mediale dovuto ad un'anomala contrazione della tonaca media in seguito a spasmo coronarico o erosioni superficiali del fibroateroma non ostruttivo a cappuccio sottile[318-320].

5.6.1.3 Riserva frazionale di flusso

Nei pazienti con STEMI, la natura dinamica delle lesioni coronariche e la concomitante disfunzione microvascolare acuta non sempre consentono di prevedere il raggiungimento dell'iperemia massimale e questo può portare a sovrastimare la riserva frazionale di flusso (FFR), nonché a sottostimare la rilevanza emodinamica della stenosi coronarica[320]. Il valore della PCI guidata dalla FFR in questo contesto deve essere ancora adeguatamente approfondito.

5.6.2 Approccio invasivo di routine versus approccio invasivo selettivo

Se da un lato la PCI associata al trattamento antitrombotico porta alla stabilizzazione della lesione responsabile, riducendo così il rischio di (re)infarto correlato al vaso target, dall'altro l'intervento di CABG previene l'insorgenza di complicanze (occlusione/subocclusione ma non l'embolizzazione distale) connesse alla lesione culprit o derivanti dalla progressione della malattia in sede prossimale rispetto all'anastomosi[321]. Nei pazienti con SCA-NSTE è stato dimostrato che l'attuazione di una strategia invasiva di routine, in rapporto ad una strategia invasiva selettiva, determina un miglioramento dell'outcome clinico e una riduzione delle recidive di SCA, con conseguente diminuzione delle riospedalizzazioni e delle procedure di rivascolarizzazione. In una metanalisi di 7 RCT, che ha incluso 8375 pazienti con SCA-NSTE in larga misura trattati con tienopiridine o inibitori della GPIIb/IIIa o sottoposti a impianto di stent, ad un follow-up medio di 2 anni la strategia invasiva di routine è risultata associata ad un rischio più basso di morte (4.9 vs 6.5%; RR 0.75, IC 95% 0.63-0.90; p=0.001), IM (7.6 vs 9.1%; RR 0.83, IC 95% 0.72-0.96; p=0.012) e riospedalizzazione per recidiva di SCA (19.9 vs 28.7%; RR 0.69, IC 95% 0.65-0.74; p<0.0001)[322]. Una metanalisi di 8 RCT, per un totale di 10 150 pazienti con SCA-NSTE, ha evidenziato che i benefici conferiti da una strategia invasiva di routine relativamente all'endpoint composito di morte e IM erano circoscritti ai soli pazienti con positività dei biomarker (OR 0.68, IC 95% 0.56-0.82 vs OR 1.01, IC 95% 0-79-1.28 nei pazienti con negatività dei biomarker, p per interazione =0.03)[323]. In una metanalisi basata sui singoli dati di 5467 pazienti con SCA-NSTE arruolati in 3 RCT e seguiti per un periodo di 5 anni, la strategia invasiva di routine si è dimostrata più vantaggiosa di quella invasiva selettiva, risultando associata ad un rischio inferiore di morte cardiovascolare e IM (14.7 vs 17.9%; HR 0.81, IC 95% 0.71-0.93; p=0.002), particolarmente evidente nei pazienti ad alto rischio (secondo uno score di rischio elaborato dagli autori basato sulle caratteristiche cliniche), con una riduzione del rischio assoluto del 2.0%, 3.8% e 11.1% nei pazienti, rispettivamente, a basso, medio e alto rischio[324]. Occorre sottolineare che in questi RCT i benefici derivanti dalla rivascolarizzazione erano verosimilmente sottostimati, in quanto (a) l'indicazione alla procedura veniva posta a fronte di un peggioramento delle condizioni nei pazienti già in terapia medica (crossover), (b) non era previsto l'arruolamento consecutivo dei pazienti né l'inclusione di quelli con caratteristiche di alto rischio e (c) gli studi sono stati condotti in un'epoca in cui non erano ancora disponibili o erano poco utilizzate le più moderne opzioni di trattamento percutaneo, quali la tecnica di impianto di un singolo stent per le lesioni della biforcazione, l'approccio radiale, i DES di nuova generazione, nonché la somministrazione di terapie più efficaci come gli inibitori del recettore $P2Y_{12}$. Nonostante questi limiti, i risultati degli RCT e delle metanalisi depongono comunque a favore dell'implementazione estesa dell'approccio invasivo di routine e sottolineano l'importanza della stratificazione del rischio nel processo decisionale. Le diverse categorie di pazienti ad alto rischio che possono trarre beneficio da una strategia invasiva precoce ma la cui gestione terapeutica si rivela ulteriormente problematica (es. diabetici, anziani, pazienti fragili o affetti da insufficienza renale) sono analizzate nei rispettivi paragrafi.

5.6.3 Timing della strategia invasiva

5.6.3.1 Strategia invasiva immediata (<2h)

I pazienti con SCA-NSTE a rischio molto elevato, vale a dire quelli con almeno un criterio di rischio molto alto fra quelli elencati nella Tabella 13, sono stati quasi sempre esclusi dagli RCT. Tenuto conto della prognosi sfavorevole a breve e a lungo termine in caso di mancato trattamento, in questa categoria di pazienti si raccomanda di adottare una strategia invasiva immediata (cioè entro 2h dal ricovero, alla stregua di quanto previsto in caso di STEMI) nell'ottica di eseguire la procedura di rivascolarizzazione, indipendentemente dai rilievi ECG e dai risultati dei test per la determinazione dei biomarker. I centri non dotati di struttura emodinamica devono provvedere all'immediato trasferimento del paziente (Figura 6). La gestione dei pazienti colpiti da arresto cardiaco extraospedaliero che non presentano un'elevazione del tratto ST all'ECG richiede una valutazione individualizzata e il consulto multidisciplinare una volta giunti nel dipartimento d'emergenza; i sopravvissuti all'evento che abbiano recuperato lo stato di coscienza devono essere sottoposti immediatamente a coronarografia, mentre per quelli in stato comatoso la coronarografia, se indicata, deve essere eseguita solo dopo aver escluso la presenza di chiare cause extracardiache responsabili dell'arresto cardiaco[325].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

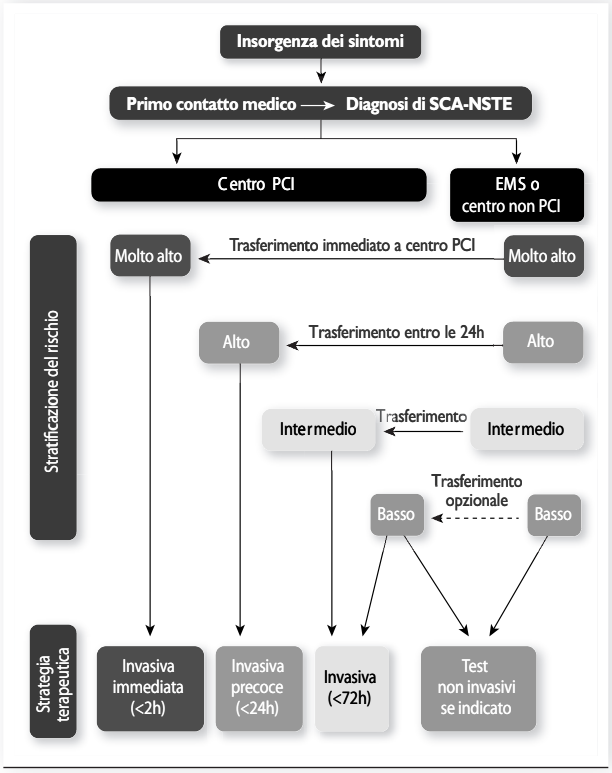


Figura 6. Scelta della strategia terapeutica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE) e definizione del timing in base alla stratificazione del rischio iniziale.
EMS, servizio medico d'emergenza; PCI, procedura coronarica percutanea.

5.6.3.2 Strategia invasiva precoce (<24h)

Una strategia invasiva precoce implica che la coronarografia sia eseguita entro le prime 24h dal ricovero. Innumerevoli RCT e metanalisi si sono posti come obiettivo quello di valutare il timing ottimale per eseguire l'angiografia coronarica invasiva e la rivascolarizzazione nei pazienti con SCA-NSTE. Una metanalisi di 4 RCT, che ha incluso un totale di 4013 pazienti con SCA-NSTE, ha confrontato una strategia invasiva precoce (tempo all'angiografia 1.16-14h) vs una strategia invasiva differita (tempo all'angiografia 20.8-86h), senza riportare differenze significative nella mortalità e nell'incidenza di IM ma evidenziando una maggiore efficacia della strategia invasiva precoce nel ridurre in maniera significativa le recidive ischemiche (RR 0.59, IC 95% 0.38-0.92; p=0.02) e la durata della degenza ospedaliera (-28%; IC 95% 22-35; p<0.001), oltre a risultare associata ad una tendenza verso una minore incidenza di sanguinamenti maggiori (RR 0.78, IC 95% 0.57-1.07; p=0.13) e di eventi cardiaci avversi maggiori (RR 0.91, IC 95% 0.82-1.01; p=0.09)[326]. Il confronto tra una strategia invasiva precoce (<24h) ed una differita è stato oggetto di una metanalisi più aggiornata che ha incluso 7 RCT (per un totale di 5370 pazienti con SCA-NSTE) e 4 studi osservazionali (per un totale di 77 499 pazienti), nella quale l'analisi sia dei dati raggruppati degli RCT sia degli studi osservazionali non ha evidenziato alcun beneficio significativo relativamente alla mortalità (3.9 vs 4.7%; OR 0.83, IC 95% 0.64-1.09; p=0.18) e all'incidenza di IM (7.5 vs7.8%; OR 1.15, IC 95% 0.65-2.01; p=0.63) e di sanguinamenti maggiori (2.8 vs 3.7%; OR 0.76, IC 95% 0.56-1.04; p=0.09)[327]. Tuttavia, nei pazienti sottoposti a strategia invasiva precoce è emerso un minor rischio di ischemia refrattaria (3.8 vs 7.3%; OR 0.55, IC 95% 0.35-0.86; p=0.008).

Tre trial fra quelli inclusi nelle metanalisi sopracitate hanno confrontato una strategia di intervento immediata (es. con PCI primaria) vs una strategia di intervento precoce e/o differita in pazienti colpiti da SCA-NSTE[304,328,329], senza documentare differenze sia negli endpoint primari basati su un'elevazione dei marcatori biochimici nel post-intervento, sia negli outcome clinici secondari (fatta eccezione per uno degli studi che ha riportato una maggiore incidenza di IM con l'approccio invasivo immediato)[328]. Dal punto di vista metodologico, tuttavia, il disegno e l'interpretazione di questi studi sono complessi, in quanto nei pazienti assegnati ad una strategia di intervento precoce i valori dei biomarcatori non erano rientrati nel range di normalità o si collocavano ancora nella fase ascendente della curva. Pertanto, può diventare difficile, se non impossibile, poter distinguere ciò che attiene all'evoluzione dell'IM indice da ciò che costituisce una complicanza ischemica della procedura di rivascolarizzazione.

Diverse evidenze depongono per un beneficio della strategia invasiva attuata entro 24h nei pazienti ad alto rischio. L'RCT di più ampie dimensioni che sia mai stato realizzato fino ad oggi, il TIMACS (Timing of Intervention in Acute Coronary Syndromes), ha randomizzato 3031 pazienti con SCA-NSTE ad una strategia di intervento precoce (<24h, tempo mediano 14h) o differita (tempo mediano 50h). A 6 mesi, non sono state osservate differenze tra i due approcci relativamente all'endpoint primario composito di morte, IM o ictus (9.6 vs 11.3%; HR 0.85, IC 95% 0.68-1.06; p=0.15), mentre la strategia invasiva precoce è risultata associata ad una riduzione del 28% dell'endpoint secondario di morte, IM o ischemia refrattaria (9.5 vs 12.9%; HR 0.72, IC 95% 0.58-0.89; p=0.003). Nell'analisi prespecificata dei pazienti ad alto rischio (pari a un terzo della popolazione con un GRACE risk score >140), l'attuazione di una strategia invasiva precoce ha determinato una riduzione del rischio di morte, IM o ictus (13.9 vs 21.0%; HR 0.65, IC 95% 0.48-0.89; p=0.006), mentre non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nei pazienti con GRACE risk score ≤140 (7.6 vs 6.7%; HR 1.12, IC 95% 0.81-1.56; p=0.48; p per eterogeneità =0.01)[303]. Occorre inoltre sottolineare che in questo studio l'adozione di una strategia invasiva precoce non ha avuto alcun effetto negativo sugli outcome di sicurezza. In un'analisi post-hoc 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[330]. L'eccesso di eventi ischemici associato alla strategia differita era evidente soprattutto nei pazienti a rischio moderato-alto (in base allo score di rischio TIMI). Nel complesso, quindi, nei pazienti con almeno un criterio di alto rischio (Tabella 13) si raccomanda di adottare una strategia precocemente invasiva, il che implica il rapido trasferimento di quei pazienti ricoverati presso ospedali sprovvisti di struttura emodinamica (Figura 6).

5.6.3.3 Strategia invasiva (<72h)

Nei pazienti che presentano almeno un criterio di rischio intermedio, sintomi ricorrenti o ischemia nota ai test non invasivi si raccomanda di non differire l'esecuzione della coronarografia oltre le 72h[324,327] e qualora sia necessario il trasferimento presso un altro centro, questo deve comunque essere organizzato entro questo lasso di tempo.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

5.6.3.4 Strategia invasiva selettiva

I pazienti che non presentano sintomi recidivanti e criteri di rischio fra quelli elencati in Tabella 13 devono essere considerati a basso rischio di eventi ischemici; in questi casi, prima di optare per una strategia invasiva si deve procedere a valutazione non invasiva mediante stress test (preferibilmente con metodica di imaging) per il rilevamento di ischemia inducibile[331].

In sintesi, i dati disponibili indicano che una strategia invasiva precoce rispetto ad una più tardiva è sicura e si associa ad un minor rischio di ischemia refrattaria e ad una durata della degenza ospedaliera più breve. Il timing ottimale per l'esecuzione della coronarografia invasiva e della procedura di rivascolarizzazione deve essere definito per ciascun paziente sulla base della stratificazione del rischio. Si raccomanda di attuare una strategia invasiva immediata (<2h) nei pazienti a rischio estremamente elevato (che presentano, cioè, almeno un criterio di rischio molto alto) ed una strategia invasiva precoce (<24h) in quelli ad alto rischio (che presentano, cioè, almeno un criterio di alto rischio). Nei pazienti che mostrano almeno un criterio di rischio intermedio, la strategia invasiva può essere attuata più tardivamente, ma si raccomanda di eseguire l'esame coronarografico non oltre le 72h dal ricovero. Nei pazienti a basso rischio, prima di optare per una strategia invasiva, si deve procedere a valutazione non invasiva mediante stress test (preferibilmente con metodica di imaging) per il rilevamento di ischemia inducibile.

5.6.4 Trattamento conservativo

5.6.4.1 Pazienti con malattia coronarica

5.6.4.1.1 Pazienti con CAD non ostruttiva. In un'analisi dei dati raggruppati derivati da 8 RCT condotti nel contesto delle SCA-NSTE, il 9.6% dei pazienti aveva evidenza angiografica di coronaropatia non ostruttiva. Questi soggetti, rispetto a quelli affetti da CAD ostruttiva, erano mediamente più giovani e più frequentemente di sesso femminile, ma meno spesso diabetici o con storia di pregresso IM o pregressa PCI. La mortalità o l'incidenza di IM a 30 giorni sono risultate inferiori nei pazienti con CAD non ostruttiva rispetto a quelli con CAD ostruttiva (2.2 vs 13.3%; OR aggiustato 0.15, IC 95% 0.11-0.20); analoghi riscontri sono stati documentati per la mortalità o l'incidenza di IM spontaneo a 30 giorni e per la mortalità a 6 mesi (rispettivamente OR aggiustato 0.19, IC 95% 0.14-0.25 e OR aggiustato 0.37, IC 95% 0.28-0.49)[332]. Per quanto nei pazienti ad alto rischio di eventi ischemici sia generalmente indicata la valutazione invasiva seguita, quando ritenuta opportuna e fattibile, dalla rivascolarizzazione, in una percentuale di questi soggetti, in particolare quelli molto anziani e fragili (sezione 5.8.1) o con comorbilità quali demenza, grave insufficienza renale cronica (sezione 5.8.3), neoplasie o ad alto rischio di complicanze emorragiche (sezione 4.3), il medico curante può ritenere inappropriato adottare una strategia invasiva che potrebbe di fatto rivelarsi priva di benefici in termini di riduzione degli eventi – per la stima di aumentato rischio correlato alla coronarografia e/o alla procedura di rivascolarizzazione – o di miglioramento della qualità di vita. Generalmente, queste categorie di pazienti sono sempre state escluse dagli RCT.

Per quanto riguarda la terapia antiaggregante piastrinica nel contesto delle SCA-NSTE trattate con terapia farmacologica, lo studio CURE ha randomizzato 12 562 pazienti a ricevere clopidogrel o placebo in aggiunta ad aspirina per 3-12 mesi (durata media del trattamento 9 mesi). Nella maggior parte dei pazienti è stato adottato un approccio conservativo, mentre meno del 40% è stato sottoposto a rivascolarizzazione coronarica nel periodo di studio. L'outcome primario, costituito da un composito di morte per cause cardiovascolari, IM non fatale o ictus a 12 mesi, si è verificato nel 9.3% dei pazienti del gruppo clopidogrel vs 11.4% del gruppo placebo (RR 0.80, IC 95% 0.72-0.90; p<0.001), mentre l'incidenza di sanguinamenti maggiori è risultata più elevata nel gruppo clopidogrel rispetto al gruppo placebo (3.7 vs 2.7%; RR 1.38, IC 95% 1.13-1.67; p=0.001)[137]. In un registro relativo a 16 365 pazienti con angina instabile o NSTEMI in terapia medica è stata confrontata l'efficacia del trattamento con o senza l'aggiunta di clopidogrel[333], prescritto nel 36% dei pazienti entro 7 giorni dalla dimissione ospedaliera. Nel sottogruppo di 8562 pazienti appaiati mediante propensity score, il trattamento con clopidogrel è risultato associato ad una riduzione sia della mortalità da ogni causa (8.3 vs 13.0%; HR aggiustato 0.63, IC 95% 0.54-0.72; p<0.01) sia dell'incidenza dell'endpoint composito di morte o IM (13.5 vs 17.4%; HR 0.74, IC 95% 0.66-0.84; p<0.01) ma non dell'incidenza di solo IM (6.7 vs 7.2%; HR 0.93, IC 95% 0.78-1.11; p=0.30). La correlazione tra trattamento con clopidogrel e l'endpoint composito di morte o IM ha raggiunto la significatività nel gruppo di pazienti con NSTEMI (HR 0.67, IC 95% 0.59-0.76) ma non in quello con angina instabile (HR 1.25, IC 95% 0.94-1.67; p per interazione <0.01).

Nello studio TRILOGY ACS sono stati arruolati 7243 pazienti con SCA-NSTE di età <75 anni randomizzati a terapia medica con clopidogrel o prasugrel della durata mediana di 17 mesi[334]. Nel gruppo in trattamento con prasugrel non è stata osservata una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario di morte per cause cardiovascolari, IM o ictus (prasugrel vs clopidogrel: 13.9 vs 16.0%; HR 0.91, IC 95% 0.79-1.05; p=0.21); l'incidenza di sanguinamenti maggiori TIMI non correlati a CABG è risultata sovrapponibile fra i due gruppi, mentre gli eventi emorragici maggiori e minori secondo i criteri TIMI si sono verificati più frequentemente nel gruppo trattato con prasugrel (1.9 vs 1.3%; HR 1.54, IC 95% 1.06-2.23; p=0.02). Nel PLATO, fra i 5216 pazienti ricoverati per SCA (pari al 28% dell'intera popolazione arruolata nello studio) e inizialmente destinati a trattamento con approccio non invasivo, alla fine del follow-up solo 3143 pazienti (60.3%) sono stati effettivamente indirizzati a strategia non invasiva. In questi ultimi, il trattamento con ticagrelor rispetto a quello con clopidogrel ha determinato una minore incidenza dell'endpoint primario, costituito da un composito di morte per cause cardiovascolari, IM e ictus (12.0 vs 14.3%; HR 0.85, IC 95% 0.73-1.00; p=0.04), e tassi inferiori di mortalità totale (6.1 vs 8.2%; HR 0.75, IC 95% 0.61-0.93; p=0.01), a fronte tuttavia di un'incidenza più elevata di sanguinamenti maggiori TIMI non correlati a CABG (2.8 vs 2.2%; HR 1.33, IC 95% 0.91-1.94; p=0.142)[335].

5.6.4.1.2 Pazienti con CAD non candidabili a rivascolarizzazione. Esistono solo pochi dati sui pazienti con SCA non candidabili a procedura di rivascolarizzazione in quanto affetti da CAD severa/estesa e la maggior parte degli studi osservazionali sono stati condotti in pazienti che presentavano prevalentemente coronaropatia stabile e angina refrattaria[336,337]. La prognosi dipende dalle caratteristiche del paziente (es. età, PCI o CABG pregressi, disfunzione VS, scompenso cardiaco congestizio), ma in linea generale i pazienti che non possono essere indirizzati a rivascolarizzazione vanno più frequentemente incontro ad un

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

esito fatale rispetto ai pazienti rivascolarizzati[336]. Il trattamento farmacologico è fondamentalmente mirato ad alleviare la sintomatologia anginosa, come riportato dettagliatamente nelle linee guida ESC 2013 sulla gestione della CAD stabile[63].

5.6.4.2 Pazienti con arterie coronarie angiograficamente indenni (v. Addenda online)

La cardiomiopatia Takotsubo, il tromboembolismo non associato a coronaropatia, il vasospasmo coronarico e la disfunzione microvascolare sono tutte condizioni che possono innescare una SCA-NSTE. Tali condizioni sono state discusse in maniera approfondita nelle linee guida ESC 2013 sulla gestione della CAD stabile e gli aspetti più rilevanti sono riassunti nell'Addenda online[63].

5.6.5 Procedura coronarica percutanea

5.6.5.1 Aspetti tecnici e problematiche

In tutto il mondo, l'indicazione più frequente alla coronarografia e alla PCI è data dal sospetto o dalla conferma di SCA-NSTE, ma malgrado ciò solamente pochi studi sono stati incentrati sulla disamina degli aspetti tecnici della PCI in questo contesto; di conseguenza le informazioni sulle modalità tecniche e sull'outcome di questa procedura devono essere tratte in larga misura dagli studi che hanno valutato la PCI o dai trial e registri che hanno incluso pazienti colpiti da SCA. Come per tutte le altre manifestazioni della CAD, l'impianto di stent nei pazienti con SCA-NSTE contribuisce a ridurre il rischio di un'improvvisa chiusura del vaso con successiva restenosi associato alla sola angioplastica con palloncino e deve essere considerato la strategia di trattamento standard. Nei pazienti con SCA-NSTE deve essere privilegiato l'uso dei DES di nuova generazione rispetto ai BMS, essendosi dimostrati almeno altrettanto sicuri ma superiori dal punto di vista dell'efficacia (in termini cioè di prevenzione della restenosi e della necessità di nuova rivascolarizzazione)[345-347]. A prescindere dal tipo di stent, si raccomanda di proseguire la DAPT per 12 mesi, contemplando eventualmente un periodo più lungo nei pazienti ad elevato rischio di eventi ischemici che non abbiano sviluppato episodi emorragici (v. sezione 5.2.6). Nel contesto delle SCA-NSTE resta ancora da definire in RCT di adeguate dimensioni l'impatto della trombectomia; pertanto, al momento tale modalità di trattamento non può essere raccomandata in considerazione della mancanza di benefici osservata nei pazienti con STEMI[348]. La determinazione della FFR è ritenuta il "gold standard" per la valutazione funzionale invasiva della severità delle lesioni nei pazienti con CAD stabile, ma il suo ruolo nei pazienti con SCA-NSTE deve essere ancora chiarito. Le strategie atte a ridurre il rischio emorragico correlato alla PCI sono elencate nella Tabella 12.

5.6.5.2 Accesso vascolare

Nello studio RIVAL (RadIal Vs femorAL access for coronary intervention), che ha incluso 7021 pazienti con SCA (di tipo sia STEMI che SCA-NSTE) randomizzati ad approccio radiale o femorale, l'outcome primario, costituito da un composito di morte, IM, ictus e sanguinamenti maggiori non correlati a CABG a 30 giorni, si è verificato nel 3.7% dei pazienti del gruppo radiale e nel 4.0% dei pazienti del gruppo femorale (HR 0.92, IC 95% 0.72-1.17; p=0.50)[349]. Lo studio SAFE-PCI (Study of Access Site for Enhancement of PCI for Women), che ha incluso una popolazione di sesso femminile sottoposta a coronarografia e, quando indicata, a PCI con approccio radiale vs femorale, è stato interrotto anticipatamente a causa del tasso di eventi molto più basso del previsto. Tuttavia, fra le 1787 pazienti arruolate (>50% con SCA-NSTE), 691 sono state sottoposte a PCI. L'incidenza dell'endpoint primario di efficacia, rappresentato dalle complicanze emorragiche o vascolari, non è risultata significativamente differente nelle pazienti sottoposte a PCI con accesso radiale vs femorale (1.2 vs 2.9%; OR 0.39, IC 95% 0.12-1.27; p=0.12), mentre è stato osservato un beneficio a vantaggio del gruppo radiale nell'intera coorte di pazienti sottoposte a coronarografia (0.6 vs 1.7%; OR 0.32, IC 95% 0.12-0.90; p=0.03)[350]. Lo studio MATRIX (Minimizing Adverse Hemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systematic Implementation of AngioX) ha arruolato 8404 pazienti con SCA randomizzati ad approccio radiale o femorale. Il primo outcome co-primario, costituito dall'incidenza di MACE (definiti come morte, IM o ictus) a 30 giorni, si è verificato nell'8.8% dei pazienti del gruppo radiale e nel 10.3% dei pazienti del gruppo femorale (RR 0.85, IC 95% 0.74-0.99; p a due code =0.031; con una differenza non significativa per il livello prespecificato di di 0.025)[251]. Il secondo endpoint co-primario, costituito dall'incidenza di eventi clinici avversi netti a 30 giorni (MACE o sanguinamenti maggiori non correlati a CABG secondo la classificazione BARC [Bleeding Academic Research Consortium]) si è verificato nel 9.8% vs 11.7% dei pazienti del gruppo radiale vs femorale (RR 0.83, IC 95% 0.73-0.96; p=0.009). L'accesso radiale rispetto a quello femorale è risultato associato ad un minor rischio di mortalità per tutte le cause (1.6 vs 2.2%; RR 0.72, IC 95% 0.53-0.99; p=0.045), mentre non sono state documentate differenze significative nei tassi di mortalità cardiaca, IM e ictus, così come nella necessità di TVR urgente e nell'incidenza di trombosi dello stent. L'approccio radiale ha comportato un tasso inferiore di sanguinamenti BARC 3 e 5 (1.6 vs 2.3%; RR 0.67, IC 95% 0.49-0.92; p=0.013) ed una minore necessità di riparazione chirurgica del sito di accesso e di trasfusioni di emoderivati. Una metanalisi aggiornata nella quale è stato incluso lo studio MATRIX ha evidenziato una significativa riduzione dei sanguinamenti maggiori, dell'incidenza di MACE (morte, IM o ictus) e della mortalità da ogni causa a favore dell'approccio radiale[251]. Nei pazienti con SCA, quindi, deve essere privilegiato l'accesso radiale rispetto a quello femorale, a condizione che sia eseguito da operatori esperti, e si raccomanda che il passaggio dall'approccio transfemorale a quello transradiale venga attuato in tutti i centri deputati al trattamento dei pazienti con SCA, senza tuttavia che venga meno la competenza degli operatori nell'accesso femorale che è comunque indispensabile per una serie di procedure, fra le quali l'impianto di contropulsatore aortico, interventi per il trattamento delle cardiopatie strutturali e le procedure di rivascolarizzazione periferica. In un documento di consenso è stato proposto un approccio graduale mirato a favorire la transizione dall'utilizzo della via femorale a quello della via radiale[351].

5.6.5.3 Strategie di rivascolarizzazione e outcome

Mancano studi randomizzati prospettici che abbiano valutato il tipo (completa vs incompleta) e il timing (simultanea o sequenziale) della rivascolarizzazione nei pazienti con SCA-NSTE. In presenza di malattia multivasale deve essere perseguita una strategia che preveda la rivascolarizzazione completa di tutte le lesioni significative; questo approccio si basa fondamentalmente su due considerazioni: la prima deriva dal fatto che diversi studi nei quali è stato osservato un beneficio correlato al-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

la precocità dell'intervento rispetto all'adozione di un approccio conservativo nei pazienti con SCA-NSTE, questo era subordinato ad una strategia di rivascolarizzazione completa indipendentemente dalla possibilità di identificare e/o trattare la lesione culprit[352-354]; la seconda è data dall'effetto prognostico negativo della rivascolarizzazione incompleta evidenziato in numerosi studi condotti in pazienti con SCA-NSTE sottoposti a PCI. Di conseguenza è stato dimostrato che un SYNTAX (SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery) score >8 si associa in maniera indipendente ad una prognosi sfavorevole a 30 giorni e a 12 mesi, inclusa una mortalità più elevata dopo PCI nei pazienti con SCA a rischio moderato-alto[355,356], anche se negli studi retrospettivi che hanno dimostrato un outcome peggiore nei pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione incompleta non può essere esclusa la mancata valutazione di alcuni importanti fattori confondenti. Tenuto conto che in alcuni pazienti con anatomia coronarica complessa l'esecuzione della rivascolarizzazione completa può comportare un aumentato rischio correlato alla PCI (es. in presenza di occlusioni croniche totali complesse) o può rendersi necessario l'intervento di CABG, in assenza di dati clinici vincolanti può essere ragionevole determinare l'opportunità di una rivascolarizzazione completa in funzione dell'età, delle condizioni generali e delle comorbilità del singolo paziente. La decisione di trattare tutte le lesioni significative simultaneamente piuttosto che mediante procedure sequenziali deve tenere in considerazione una serie di fattori, quali la presentazione clinica, le comorbilità, la complessità dell'anatomia coronarica, la funzione ventricolare, la modalità di rivascolarizzazione, nonché le preferenze del paziente.

Per quanto riguarda l'outcome, nonostante gli attuali progressi gestionali le complicanze periprocedurali della PCI così come il rischio di eventi ischemici a lungo termine restano più elevati nei pazienti con SCA-NSTE rispetto ai pazienti stabili, con un rischio di mortalità cardiovascolare, IM o ictus pari a circa il 10% e 15%, rispettivamente, a 1 e 2 anni di follow-up secondo quanto riportato in studi recenti[154,206]. Per i pazienti con SCA già sottoposti a PCI, la procedura di rivascolarizzazione rappresenta la causa di riospedalizzazione più frequente che si associa ai costi più elevati e si verifica più precocemente[357,358], sia che si tratti di procedure di rivascolarizzazione programmate (cioè sequenziali) o non programmate ma determinate dalla sintomatologia o dal recidivare di eventi cardiovascolari[357,358].

5.6.6 Bypass aortocoronarico

In circa il 10% dei pazienti ricoverati per SCA-NSTE può rendersi necessario l'intervento di CABG durante la prima ospedalizzazione[359]. Uno studio di coorte nazionale condotto in Danimarca ha evidenziato un calo degli interventi di CABG per SCA-NSTE nel periodo compreso tra il 2001 e il 2009, a fronte invece di un netto aumento del numero dei pazienti sottoposti a coronarografia e PCI[360]. I pazienti con SCA-NSTE che necessitano di CABG costituiscono una popolazione piuttosto problematica a causa principalmente della difficoltà di soppesare il rischio emorragico ed ischemico in rapporto al timing dell'intervento chirurgico e della terapia antitrombotica perioperatoria. A questo si aggiunge che, rispetto ai candidati a CABG elettivo, buona parte di questi pazienti presenta caratteristiche di alto rischio chirurgico, quali età avanzata, sesso femminile, malattia del tronco comune e disfunzione VS[361]. Non essendo disponibili dati derivati da studi randomizzati, nei pazienti con SCA-NSTE candidati a CABG elettivo il timing dell'intervento deve essere determinato su base individuale, come riportato in dettaglio nella sezione 5.6.6.1 dell'Addenda online.

5.6.6.1 Timing della chirurgia e sospensione della terapia antitrombotica (v. Addenda online)

5.6.6.2 Raccomandazioni per la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST candidati a bypass aortocoronarico

Raccomandazioni per la gestione perioperatoria della terapia antiaggregante piastrinica nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST candidati a bypass aortocoronarico

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Indipendentemente dalla strategia di rivascolarizzazione, si raccomanda la somministrazione di un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ in aggiunta all'aspirina per 12 mesi, qualora non sussistano controindicazioni come un rischio emorragico eccessivo.	I	A	137, 148,153
Si raccomanda che in ciascun paziente la stima del rischio di eventi emorragici e ischemici e il timing del CABG così come la gestione della DAPT siano definiti dall'Heart Team.	I	C	
Si raccomanda di eseguire prontamente l'intervento di CABG nei pazienti che presentano instabilità emodinamica, ischemia miocardica o una anatomia coronarica ad altissimo rischio, indipendentemente dalla terapia antiaggregante piastrinica.	I	C	
In assenza di sanguinamento attivo, è raccomandata la somministrazione di aspirina per 6-24h post-CABG.	I	A	365,366
Si raccomanda di proseguire il trattamento con aspirina a basse dosi fino al momento dell'intervento di CABG.	I	B	367-369
Nei pazienti stabili candidati a CABG in trattamento con DAPT deve essere presa in considerazione la sospensione di ticagrelor e clopidogrel 5 giorni prima della procedura o 7 giorni prima nel caso del prasugrel.	IIa	B	285,370, 371
Dopo CABG, la ripresa del trattamento con inibitore del recettore $P2Y_{12}$ deve essere presa in considerazione non appena sia ritenuta sicura.	IIa	C	
I test di funzionalità piastrinica possono essere presi in considerazione per ridurre la finestra temporale tra la sospensione del trattamento con inibitore del recettore $P2Y_{12}$ e l'intervento di CABG.	IIb	B	372

CABG, bypass aortocoronarico; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica (orale).
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.6.6.3 Aspetti tecnici e outcome (v. Addenda online)

5.6.7 Procedura coronarica percutanea versus bypass aortocoronarico

I principali vantaggi derivanti dalla PCI nel contesto delle SCA-NSTE consistono in una più rapida rivascolarizzazione della lesione culprit, in un rischio più basso di ictus e nell'assenza di effetti deleteri sul miocardio ischemico legati all'uso della circolazione extracorporea, ma di contro l'intervento di CABG può

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

consentire più frequentemente di ottenere una rivascolarizzazione completa nei pazienti con CAD multivasale in stadio avanzato. Tuttavia, non sono disponibili RCT recenti che abbiano valutato la PCI vs il CABG nei pazienti con SCA-NSTE affetti da CAD multivasale e negli studi di confronto tra strategia precoce vs differita o tra strategia invasiva di routine vs invasiva selettiva la decisione di eseguire la PCI o l'intervento di CABG era lasciata quasi sempre a discrezione dell'investigator. Un'analisi post-hoc condotta su 5627 pazienti con SCA-NSTE e CAD multivasale inclusi nello studio ACUITY ha dimostrato che il 78% dei pazienti era stato sottoposto a PCI mentre i restanti erano stati trattati chirurgicamente[374]. Nel gruppo di 1056 pazienti appaiati mediante propensity score non sono state osservate differenze nella mortalità sia a 30 giorni (CABG vs PCI: 2.5 vs 2.1%; p=0.69) sia a 12 mesi (4.4 vs 5.7%; p=0.58). Nei pazienti sottoposti a PCI è stata riportata una minore incidenza di ictus (0 vs 1.1%; p=0.03), IM (8.8 vs 13.3%; p=0.03), sanguinamenti maggiori (9.1 vs 45.5%; p<0.001) e danno renale (14.2 vs 31.7%; p<0.001), a fronte tuttavia di tassi significativamente più elevati di rivascolarizzazioni non programmate durante il periodo periprocedurale rispetto ai pazienti sottoposti a CABG (3.1 vs 0.2%; p<0.001). Il rischio di ictus a 12 mesi si è mantenuto più basso nei pazienti trattati con PCI (0 vs 1.1%; p=0.03) ma in questo gruppo le procedure di rivascolarizzazione non programmate (12 vs 0.2%; p<0.001) così come l'occorrenza di MACE (25.0 vs 19.2%; p=0.053) sono state tendenzialmente più frequenti. Un'analisi per sottogruppi di una metanalisi dei dati individuali di 10 RCT che hanno confrontato il CABG vs la PCI ha riportato tassi di mortalità analoghi ad un follow-up mediano di 5.9 anni in 2563 pazienti stabili con SCA-NSTE e CAD multivasale (CABG vs PCI: 9.6 vs 11.1%; HR 0.96, IC 95% 0.80-1.12)[377].

Tenuto conto che gli studi SYNERGY (Superior Yield of the New Strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors) e FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus: Optimal Management of Multivessel Disease) hanno confrontato la PCI vs il CABG in pazienti affetti da CAD multivasale, un terzo dei quali con angina instabile o SCA-NSTE, è ragionevole adottare gli stessi criteri applicati ai pazienti con CAD stabile per orientare la scelta della modalità di rivascolarizzazione più appropriata nei pazienti che dopo un episodio di SCA-NSTE presentano condizioni stabili[378-380]. Se, da un lato, la maggior parte dei pazienti con CAD monovasale deve essere sottoposta a PCI *ad hoc* della lesione responsabile, dall'altro nei pazienti con SCA-NSTE associata a CAD multivasale la strategia di rivascolarizzazione deve essere discussa su base individuale nell'ambito dell'Heart Team, tenendo conto delle condizioni cliniche, nonché della gravità e distribuzione della CAD e delle caratteristiche delle lesioni. Lo score SYNTAX si è dimostrato utile nel predire la mortalità e il rischio di IM e TVR nei pazienti con SCA-NSTE sottoposti a PCI e può contribuire ad identificare la strategia di rivascolarizzazione più idonea[381]. Qualora sussistano i presupposti clinici e angiografici per l'esecuzione della PCI *ad hoc*, quali ischemia in atto, instabilità emodinamica, edema polmonare, aritmie ventricolari ricorrenti od occlusione totale del vaso culprit con necessità di rivascolarizzazione urgente, non è richiesta una valutazione individualizzata da parte dell'Heart Team. In seguito a rivascolarizzazione percutanea della lesione culprit, i pazienti stabilizzati con SCA-NSTE e CAD multivasale devono essere valutati dall'Heart Team nell'ottica di definire se procedere o meno a CABG differito dei vasi non culprit.

5.6.8 Gestione dei pazienti con shock cardiogeno

Fino al 3% dei pazienti con SCA-NSTE può sviluppare shock cardiogeno nel corso del ricovero e, in questo contesto, tale evento rappresenta la prima causa di mortalità intraospedaliera[382-384]. Un'occlusione totale o parziale di uno o più vasi coronarici può indurre scompenso cardiaco severo, in particolar modo quando vi sia preesistente disfunzione VS, ridotta portata cardiaca e ipoperfusione periferica. Oltre due terzi dei pazienti è affetto da CAD trivasale, ma lo shock cardiogeno può essere secondario anche a complicanze meccaniche dell'NSTEMI, quali insufficienza mitralica causata da disfunzione o rottura di un muscolo papillare e rottura del setto interventricolare o della parete libera. Nei pazienti con shock cardiogeno è indicata l'esecuzione immediata della coronarografia e la PCI rappresenta la modalità di rivascolarizzazione più frequente, fatta eccezione per quei pazienti con anatomia coronarica sfavorevole che devono essere sottoposti a CABG d'emergenza. Il valore della contropulsazione aortica nel contesto dell'IM complicato da shock cardiogeno rimane controverso[385], mentre in pazienti selezionati può essere preso in considerazione l'utilizzo di dispositivi per l'ossigenazione extracorporea a membrana e/o di assistenza VS.

5.6.9 Raccomandazioni per l'angiografia coronarica invasiva e la rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per l'angiografia coronarica invasiva e la rivascolarizzazione nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda una **strategia invasiva immediata (<2h)** in presenza di uno qualsiasi fra i seguenti criteri di rischio molto alto: • instabilità emodinamica o shock cardiogeno • dolore toracico ricorrente o in atto refrattario alla terapia medica • aritmie potenzialmente fatali o arresto cardiaco • complicanze meccaniche dell'IM • scompenso cardiaco acuto con angina refrattaria o deviazione del tratto ST • modificazioni dinamiche ricorrenti del tratto ST o dell'onda T, specie in caso di sopraslivellamento intermittente del tratto ST.	I	C	
Si raccomanda una **strategia invasiva precoce (<24h)** in presenza di uno qualsiasi fra i seguenti criteri di alto rischio: • elevazione o decremento delle concentrazioni di troponina suggestivi di IM modificazioni dinamiche del tratto ST o dell'onda T (sintomatiche o silenti) GRACE score >140.	I	A	303,326, 327
Si raccomanda una **strategia invasiva (<72h)** in presenza di: • uno qualsiasi fra i seguenti criteri di rischio intermedio: ○ diabete mellito ○ insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2) ○ FEVS <40% o scompenso cardiaco congestizio ○ angina post-infartuale precoce ○ recente PCI ○ pregresso CABG ○ GRACE score compreso tra >109 e <140 o in caso di sintomi recidivanti o evidenza di ischemia ai test non invasivi.	I	A	322,324

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Nei pazienti senza nessuno dei criteri di rischio sopramenzionati e senza sintomi recidivanti, si raccomanda di procedere a rilevamento non invasivo dell'ischemia (preferibilmente con test di imaging) prima di optare per la valutazione invasiva.	I	A	113,114
Nei centri con operatori esperti nell'accesso radiale, si raccomanda di eseguire la coronarografia e la PCI mediante approccio radiale.	I	A	251
Nei pazienti candidati a PCI è raccomandato l'utilizzo dei DES di nuova generazione.	I	A	242,252, 386-390
Nei pazienti con CAD multivasale si raccomanda di basare la scelta della strategia di rivascolarizzazione (PCI *ad hoc* della lesione colpevole, PCI multivasale o CABG) sulle condizioni cliniche e le comorbilità di ciascun paziente, nonché sulla gravità della malattia (vale a dire la distribuzione e le caratteristiche angiografiche delle lesioni, SYNTAX score), in accordo con il protocollo dell'Heart Team locale.	I	C	
Nei pazienti nei quali è previsto il trattamento con DAPT a breve termine (30 giorni) a causa di un aumentato rischio emorragico può essere preso in considerazione l'impianto di DES di nuova generazione, da privilegiare rispetto ai BMS.	IIb	B	245

BMS, stent metallico; CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; DAPT, duplice terapia antiaggregante piastrinica (orale); DES, stent medicato; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; IM, infarto miocardico; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SYNTAX, SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.7 Differenze sesso-specifiche (v. Addenda online)

5.8 Popolazioni e condizioni particolari (v. Addenda online)

5.8.1 Paziente anziano e fragile (v. Addenda online)

5.8.1.1 Raccomandazioni per il trattamento del paziente anziano con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento del paziente anziano con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda di personalizzare il trattamento antitrombotico in base al peso corporeo e alla funzione renale.	I	C	
I pazienti anziani devono essere presi in considerazione per una strategia invasiva con eventuale rivascolarizzazione dopo averne accuratamente valutato i potenziali rischi e benefici, l'aspettativa di vita, le comorbilità, la qualità di vita, la fragilità, i valori e le preferenze personali.	IIa	A	408, 414-418
Al fine di prevenire la comparsa di effetti collaterali, deve essere presa in considerazione la somministrazione a dosi aggiustate di betabloccanti, ACE-inibitori, ARB o statine.	IIa	C	

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.2 Diabete mellito (v. Addenda online)

5.8.2.1 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Controllo della glicemia			
Si raccomanda di sottoporre tutti i pazienti con SCA-NSTE a screening per il diabete e di monitorare frequentemente i livelli glicemici nei pazienti con diabete noto o iperglicemia al momento del ricovero.	I	C	
La terapia ipoglicemizzante deve essere presa in considerazione nei pazienti con SCA che presentano livelli glicemici >10 mmol/l (>180 mg/dl) e l'obiettivo terapeutico deve essere definito in funzione delle comorbilità evitando l'insorgenza di episodi ipoglicemici.	IIa	C	
Nei pazienti con malattia cardiovascolare già in uno stadio avanzato, anziani, con diabete di lunga durata e plurime comorbilità deve essere preso in considerazione un controllo meno stringente della glicemia durante la fase acuta e il follow-up.	IIa	C	
Trattamento antitrombotico e strategia invasiva			
Nei pazienti diabetici si raccomanda di somministrare lo stesso trattamento antitrombotico previsto per i non diabetici.	I	C	
Si raccomanda una strategia invasiva piuttosto che un approccio non invasivo.	I	A	352, 441,442
Nei pazienti con compromissione renale in condizioni basali o trattati con metformina è raccomandato il monitoraggio della funzione renale per 2-3 giorni dopo l'esecuzione della coronarografia o della PCI.	I	C	
Nei pazienti candidati a PCI è raccomandato l'utilizzo dei DES di nuova generazione, da privilegiare rispetto ai BMS.	I	A	240, 241,243
Nei pazienti con CAD multivasale stabile e un rischio operatorio accettabile è raccomandato l'intervento di CABG piuttosto che la PCI.	I	A	379,436, 444
Nei pazienti con CAD multivasale stabile e un SYNTAX score ≤22 deve essere presa in considerazione la PCI in alternativa all'intervento di CABG.	IIa	B	435,445

BMS, stent metallico; CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; DES, stent medicato; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; SYNTAX, SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.3 Insufficienza renale cronica (v. Addenda online)

5.8.3.1 Aggiustamento posologico dei farmaci antitrombotici (v. Addenda online)

5.8.3.2 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica e sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con insufficienza renale cronica e sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda di valutare la funzione renale in tutti i pazienti mediante la misurazione dell'eGFR.	I	C	
Si raccomanda di somministrare lo stesso trattamento antitrombotico di prima scelta previsto per i pazienti con normale funzione renale con appropriato aggiustamento posologico quando necessario.	I	B	453,454
In base al grado di disfunzione renale, si raccomanda il passaggio dalla terapia anticoagulante parenterale all'ENF o l'aggiustamento posologico di fondaparinux, enoxaparina e bivalirudina, nonché degli inibitori della GPIIb/IIIa a piccola molecola.	I	B	453,454
Nei pazienti con eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 (<20 ml/min/1.73 m^2 per il fondaparinux) è raccomandato il passaggio dalla terapia anticoagulante s.c. o e.v. all'ENF in infusione e.v. aggiustata in base ai valori di aPTT.	I	C	
Nei pazienti sottoposti a strategia invasiva si raccomanda un'adeguata idratazione con soluzione salina isotonica e l'impiego di volumi (più bassi possibile) di mezzo di contrasto ipo- o iso-osmolare.	I	A	455-460
La coronarografia e, quando necessaria, la rivascolarizzazione sono raccomandate dopo averne accuratamente valutato il rapporto rischi/benefici, in particolar modo in relazione al grado di disfunzione renale.	I	B	448
Nei pazienti candidati a PCI è raccomandato l'utilizzo dei DES di nuova generazione, da privilegiare rispetto ai BMS.	I	B	461,462
Nei pazienti con CAD multivasale con un profilo di rischio chirurgico accettabile e un'aspettativa di vita >1 anno deve essere preso in considerazione l'intervento di CABG piuttosto che la PCI.	IIa	B	463,464
Nei pazienti con CAD multivasale con un profilo di rischio chirurgico elevato e un'aspettativa di vita <1 anno deve essere presa in considerazione la PCI piuttosto che l'intervento di CABG.	IIa	B	465,466

aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato; BMS, stent metallico; CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; DES, stent medicato; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; ENF, eparina non frazionata; e.v., per via endovenosa; GP, glicoproteina; PCI, procedura coronarica percutanea; s.c., per via sottocutanea.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.4 Disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco (v. Addenda online)

5.8.4.1 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco acuto associato a sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco acuto associato a sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Si raccomanda di eseguire l'esame ecocardiografico in regime d'emergenza per valutare la funzione VS e valvolare e per escludere la presenza di complicanze meccaniche.	I	C	
Nei pazienti con scompenso cardiaco acuto e angina refrattaria, con deviazione del tratto ST o shock cardiogeno è raccomandata l'esecuzione immediata della coronarografia.	I	B	1,475, 476
Nei pazienti con shock cardiogeno e anatomia coronarica favorevole è raccomandata l'esecuzione immediata della PCI.	I	B	475
Nei pazienti con shock cardiogeno e anatomia coronarica sfavorevole alla PCI è raccomandato l'intervento di CABG d'emergenza.	I	B	475
Nei pazienti con complicanze meccaniche della SCA-NSTE è raccomandata una valutazione collegiale immediata da parte dell'Heart Team.	I	C	
Nei pazienti con instabilità emodinamica/shock cardiogeno secondari a complicanze meccaniche deve essere preso in considerazione l'impianto dell'IABP.	IIa	C	
Nei pazienti con shock cardiogeno può essere preso in considerazione l'uso di un sistema di supporto meccanico al circolo a breve termine.	IIb	C	
Nei pazienti con shock cardiogeno non è raccomandato l'utilizzo routinario dell'IABP.	III	B	385,477

CABG, bypass aortocoronarico; IABP, contropulsatore aortico; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST; VS, ventricolare sinistra.
Per i dettagli sul trattamento medico dello scompenso cardiaco acuto, si rimanda alle relative linee guida ESC[469].
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.4.2 Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento dei pazienti con scompenso cardiaco dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
Nei pazienti stabili con FEVS ≤40% è raccomandato il trattamento con ACE-inibitori (o ARB nel caso di intolleranza agli ACE-inibitori) allo scopo di ridurre il rischio di morte, IM recidivante e ospedalizzazione per scompenso cardiaco.	I	A	469, 478-481
Nei pazienti stabili con FEVS ≤40% è raccomandato il trattamento con betabloccanti allo scopo di ridurre il rischio di morte, IM recidivante e ospedalizzazione per scompenso cardiaco.	I	A	469, 482-486
Nei pazienti con sintomatologia persistente (classe NYHA II-IV) e FEVS ≤35% malgrado terapia con ACE-inibitori (o ARB nel caso di intolleranza agli ACE-inibitori) e betabloccanti è raccomandato il trattamento con antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi allo scopo di ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per scompenso cardiaco.	I	A	487,488
Nei pazienti con FEVS ≤40% è raccomandato il trattamento con antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi, preferibilmente con eplerenone, allo scopo di ridurre il rischio di morte e ospedalizzazione per cause cardiovascolari.	I	B	469,525
Nei pazienti sintomatici con disfunzione VS severa (FEVS ≤35%) malgrado terapia medica ottimizzata per oltre 40 giorni dopo l'evento acuto e non candidabili a rivascolarizzazione è raccomandato l'impiego di un dispositivo impiantabile (CRT-D o ICD in funzione della durata del QRS). I pazienti devono presentare un'aspettativa di vita di oltre 1 anno in buono stato funzionale.	I	A	489,490

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

Nei pazienti con CAD e FEVS ≤35% deve essere presa in considerazione l'esecuzione dei test per la ricerca di eventuale ischemia residua e della successiva rivascolarizzazione prima di optare per l'impianto profilattico di ICD/CRT-D in prevenzione primaria. Dopo la procedura di rivascolarizzazione deve essere presa in considerazione l'opportunità di valutare il rimodellamento inverso VS per almeno 6 mesi prima di optare per l'impianto profilattico di ICD/CRT-D in prevenzione primaria.	IIa	B	491,492

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; CAD, malattia coronarica; CRT-D, terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillazione; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; IM, infarto miocardico; NYHA, New York Heart Association; VS, ventricolare sinistro/a.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.5 Fibrillazione atriale (v. Addenda online)

5.8.5.1 Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento della fibrillazione atriale nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
In assenza di controindicazioni, si raccomanda di somministrare gli anticoagulanti in tutti i pazienti al momento della presentazione.	I	A	497
Nei pazienti con fibrillazione atriale ed elevazione della troponina deve essere presa in considerazione l'esecuzione di test per identificare l'eventuale presenza di ischemia.	IIa	C	
Pazienti con risposta ventricolare rapida			
Nei pazienti con instabilità emodinamica è raccomandata la cardioversione elettrica.	I	C	
La cardioversione elettrica o farmacologica con amiodarone è raccomandata nei pazienti per i quali è stato deciso il ripristino del ritmo sinusale in regime di non urgenza (strategia di controllo del ritmo). Tale strategia deve essere riservata unicamente ai pazienti con un primo episodio di fibrillazione della durata <48h (o ai pazienti senza evidenza all'ETE di trombi in auricola sinistra) o nel caso di pazienti con anticoagulazione in range terapeutico per almeno 3 settimane.	I	C	
Il trattamento con betabloccanti e.v. è raccomandato per rallentare la risposta ventricolare alla fibrillazione atriale nei pazienti emodinamicamente stabili.	I	C	
La somministrazione e.v. di glicosidi cardiaci può essere presa in considerazione per il controllo della frequenza ventricolare nel caso di inadeguata risposta alla terapia betabloccante.	IIb	C	
La somministrazione e.v. di calcioantagonisti non diidropiridinici (verapamil, diltiazem) può essere presa in considerazione per rallentare la risposta ventricolare alla fibrillazione atriale nei pazienti non trattati con betabloccanti che non presentano segni di scompenso cardiaco.	IIb	C	
Non è raccomandata la somministrazione di farmaci antiaritmici di classe 1 (es. encainide, flecainide).	III	B	498
Non è raccomandata la somministrazione di vernakalant.	III	C	493

ETE, ecocardiografia transesofagea; e.v., per via endovenosa.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.6 Anemia (v. Addenda online)

5.8.7 Trombocitopenia

5.8.7.1 Trombocitopenia da inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (v. Addenda online)

5.8.7.2 Trombocitopenia da eparina (v. Addenda online)

5.8.7.3 Raccomandazioni per il trattamento della trombocitopenia nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento della trombocitopenia nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]	Ref.[c]
In caso di trombocitopenia <100 000/µl (o una diminuzione relativa della conta piastrinica di oltre il 50% rispetto al basale) durante trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa e/o eparina (ENF, EBPM ed altri derivati eparinici) è raccomandata l'immediata sospensione di tali farmaci.	I	C	
Nei pazienti trattati con inibitori della GPIIb/IIIa è raccomandata la trasfusione piastrinica nel caso di sanguinamento maggiore attivo o in presenza di trombocitopenia severa asintomatica (<10 000/µl).	I	C	
In caso di HIT sospetta o nota è raccomandato il trattamento con anticoagulanti non eparinici.	I	C	
Al fine di prevenire l'insorgenza di HIT è raccomandato l'utilizzo di anticoagulanti che non aumentano il rischio di sviluppare HIT oppure sono raccomandate brevi somministrazioni di ENF o EBPM, qualora siano stati scelti questi farmaci.	I	C	

EBPM, eparina a basso peso molecolare; ENF, eparina non frazionata; GP, glicoproteina; HIT, trombocitopenia da eparina.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.

5.8.8 Pazienti in trattamento cronico con farmaci analgesici e antinfiammatori (v. Addenda online)

5.8.9 Chirurgia non cardiaca (v. Addenda online)

5.9 Trattamento a lungo termine

5.9.1 Terapia medica per la prevenzione secondaria

Un programma di prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari, comprensiva di terapia medica ottimizzata e strategie tese a modificare i fattori di rischio e lo stile di vita come seguire una sana alimentazione, praticare attività fisica e smettere di fumare, è di fondamentale importanza in quanto, trascorsa la fase acuta, i pazienti con SCA rimangono ad elevato rischio di sviluppare nuovi eventi ischemici[521]. In questo contesto, è stato dimostrato che gli interventi di prevenzione secondaria hanno un impatto determinante sull'outcome a lungo termine[478,479,521-526].

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

5.9.1.1 Terapia ipolipemizzante
In assenza di controindicazioni, in tutti i pazienti con SCA-NSTE si raccomanda di instaurare un trattamento con statine ad alta intensità (mirato a dimezzare i livelli di colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità [LDL]), da iniziare il prima possibile dopo il ricovero. Nei pazienti che alla presentazione sono già in trattamento con statine a bassa o media intensità è necessario incrementare l'intensità della terapia, a condizione che non abbiano storia di intolleranza alle statine ad alta intensità o altre caratteristiche che possano comprometterne la sicurezza[522,527,528]. A tal riguardo, lo studio IMPROVE-IT (IMproved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) ha incluso 18 144 pazienti con recente SCA (47% con NSTEMI, 29% con STEMI e 24% con angina instabile) e livelli di colesterolo LDL <125 mg/dl (<2.5 mmol/l) randomizzati ad ezetimibe 10 mg + simvastatina 40 mg o a sola simvastatina 40 mg (titolata a 80 mg nel caso di colesterolo LDL >79 mg/dl o 2.04 mmol/l). Nell'arco di un periodo di 7 anni, l'endpoint primario composito rappresentato da morte cardiovascolare, IM, ospedalizzazione per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica o ictus è risultato significativamente inferiore nel gruppo trattato con ezetimibe e simvastatina rispetto al gruppo in monoterapia (32.7 vs 34.7%; HR 0.94, IC 95% 0.89-0.99; p=0.016)[529]. L'IMPROVE-IT è stato il primo studio dotato di sufficiente potenza statistica per valutare gli outcome clinici a dimostrare un certo beneficio dell'aggiunta di un agente non statinico al trattamento ipolipemizzante con statine, anche se occorre sottolineare che non tutti i pazienti nel gruppo di controllo erano trattati con un regime statinico ad alta intensità. Sulla base dei risultati di questo studio, nei pazienti che hanno sofferto di un episodio di SCA-NSTE e che presentano livelli di colesterolo LDL ≥70 mg/dl (≥1.8 mmol/l) malgrado terapia con statine alle massime dosi tollerate deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un agente non statinico al fine di ottenere un'ulteriore riduzione della colesterolemia LDL. Al momento della stesura di queste linee guida, questa raccomandazione si riferisce unicamente all'ezetimibe.

5.9.1.2 Terapia antitrombotica
La durata del trattamento antiaggregante piastrinico e anticoagulante durante la fase cronica è discussa, rispettivamente, nelle sezioni 5.2.6 e 5.3.2.

5.9.1.3 ACE-inibizione
Gli ACE-inibitori sono raccomandati nei pazienti con disfunzione sistolica VS o scompenso cardiaco, ipertesi o diabetici (devono essere utilizzati i farmaci ed i dosaggi di provata efficacia). In caso di intolleranza agli ACE-inibitori sono indicati gli ARB[478-480,530,531].

5.9.1.4 Betabloccanti
In assenza di controindicazioni, i betabloccanti sono raccomandati nei pazienti con disfunzione sistolica VS (FEVS ≤40%), utilizzando i farmaci ed i dosaggi di provata efficacia[482-486]. Non sono disponibili RCT recenti che abbiano valutato la terapia betabloccante in pazienti con normale funzione VS o senza scompenso cardiaco dopo SCA-NSTE. In uno studio osservazionale propensity matched di grandi dimensioni condotto in pazienti con pregresso IM accertato, l'impiego dei betabloccanti non è risultato associato ad un minor rischio di eventi cardiovascolari o ad una riduzione della mortalità[532].

5.9.1.5 Antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi
La terapia con antialdosteronici è raccomandata nei pazienti che presentano disfunzione VS (FEVS ≤40%) e scompenso cardiaco o diabete dopo SCA-NSTE. In questa categoria di pazienti, il trattamento con eplerenone si è dimostrato efficace nel ridurre la morbilità e la mortalità post-SCA[487,488,525].

5.9.1.6 Terapia antipertensiva
La terapia antipertensiva (obiettivo pressorio <140/90 mmHg) è raccomandata secondo quanto definito nelle linee guida per il trattamento dell'ipertensione arteriosa della Società Europea dell'Ipertensione Arteriosa/ESC[533].

5.9.1.7 Terapia ipoglicemizzante nei pazienti diabetici
Questo argomento esula dagli scopi di questo documento ed è stato oggetto di trattazione in recenti linee guida[433]. Come regola generale, il controllo dei livelli glicemici deve essere meno stringente con l'accrescere della severità della malattia cardiovascolare, dell'età del paziente, della durata del diabete e del numero di comorbilità.

Le componenti fondamentali e gli obiettivi della riabilitazione cardiovascolare, comprensivi del counseling volto ad incoraggiare la pratica dell'attività fisica, l'adozione di un regime dietetico, l'astensione da fumo e il controllo del peso corporeo unitamente all'indicazione dei target pressori e lipidici, devono essere riportati nella lettera di dimissione ospedaliera[534].

5.9.2 Modificazioni dello stile di vita e riabilitazione cardiovascolare

Successivamente ad una SCA-NSTE deve essere presa in considerazione l'opportunità di inserire il paziente in un programma ben strutturato di riabilitazione cardiovascolare o di prevenzione secondaria, in quanto può contribuire a migliorare la compliance alla terapia medica e favorire le modificazioni dello stile di vita, come la pratica di attività fisica regolare e la cessazione del fumo, oltre a consentire di offrire il counseling per una corretta alimentazione[521,535]. Deve essere prescritta un'attività fisica di tipo aerobico nell'ambito di un programma di riabilitazione cardiovascolare, valutando sia la capacità di esercizio sia i rischi associati all'attività fisica, e si raccomanda di effettuare possibilmente tre o più sedute di allenamento alla settimana della durata di 30 min ciascuna. I pazienti sedentari devono essere fortemente incoraggiati ad intraprendere un programma di esercizio fisico inizialmente di bassa intensità dopo adeguata stratificazione del rischio correlato all'esercizio. La cessazione del fumo costituisce una misura estremamente efficace nel ridurre la morbilità e la mortalità dei pazienti post-SCA[521,536].

5.9.3 Raccomandazioni per il trattamento a lungo termine dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni per il trattamento a lungo termine dopo sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Raccomandazioni *(per le raccomandazioni relative al trattamento antitrombotico si vedano le sezioni 5.2.9 e 5.3.3)*	**Classe[a]**	**Livello[b]**	**Ref.[c]**
Si raccomanda di fornire a tutti i pazienti consigli sulle modifiche dello stile di vita (cessazione del fumo, regolare attività fisica e regime alimentare salutare).	I	A	536,537

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

In assenza di controindicazioni, si raccomanda di iniziare il prima possibile terapia con statine ad alta intensità da proseguire a lungo termine.	I	A	522,527, 528
In assenza di controindicazioni, nei pazienti con FEVS ≤40% e in quelli affetti da scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa o diabete è raccomandato il trattamento con ACE-inibitori o, in alternativa, possono essere somministrati gli ARB, specie nel caso di intolleranza agli ACE-inibitori.	I	A	478-481, 530,531, 538
In assenza di controindicazioni, nei pazienti con FEVS ≤40% è raccomandata la terapia betabloccante.	I	A	482-486
Nei pazienti con FEVS ≤35% che presentano diabete o scompenso cardiaco dopo SCA-NSTE, in assenza di insufficienza renale o iperkaliemia significative[d] è raccomandato il trattamento con antagonisti del recettore dei mineralocorticoidi, preferibilmente con eplerenone.	I	A	487,488, 525
Si raccomanda il raggiungimento di valori di pressione arteriosa diastolica <90 mmHg (<85 mmHg nei pazienti diabetici).	I	A	539,540
Deve essere presa in considerazione la partecipazione a programmi di riabilitazione cardiovascolare ben strutturati al fine di favorire le modifiche dello stile di vita e l'aderenza al trattamento.	IIa	A	535, 541-546
Nei pazienti con colesterolemia LDL ≥70 mg/dl (≥1.8 mmol/l) malgrado terapia con statine alle massime dosi tollerate, deve essere presa in considerazione l'aggiunta di un agente non statinico[e] al fine di ottenere un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL.	IIa	B	529
Deve essere preso in considerazione il raggiungimento di valori di pressione arteriosa sistolica <140 mmHg.	IIa	B	547-549

ACE, enzima di conversione dell'angiotensina; ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; LDL, lipoproteina a bassa densità; SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.
[a]classe di raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]referenza bibliografica a supporto delle raccomandazioni.
[c]creatinina sierica <221 µmol/l (2.5 mg/dl) negli uomini e <177 µmol/l (2.0 mg/dl) nelle donne; potassiemia sierica <5.0 mmol/l.
[e]al momento della stesura di queste linee guida, questa raccomandazione si riferisce unicamente all'ezetimibe.

6. MISURE DI PERFORMANCE

Le discrepanze nell'applicazione delle strategie basate sull'evidenza si traducono in differenze significative nella prognosi. Diversi ampi registri hanno documentato una inadeguatezza dei trattamenti somministrati ai pazienti con SCA-NSTE 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[550,551], diventa prioritario potenziare l'applicazione delle linee guida basate sull'evidenza. 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 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 SWEDEHEART [Swedish Web-system for Enhancement and Development of Evidence-based care in Heart disease Evaluated According to Recommended Therapies]), 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 SCA-NSTE sono elencati nella Tabella 14.

Tabella 14. Misure di performance nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST.

- Uso di aspirina
- Uso di ticagrelor/prasugrel/clopidogrel
- Uso di fondaparinux/bivalirudina/ENF/enoxaparina
- Uso di betabloccanti alla dimissione nei pazienti con disfunzione VS
- Uso di statine
- Uso di ACE-inibitori o ARB nei pazienti con disfunzione sistolica VS o scompenso cardiaco, ipertesi o diabetici
- Uso di procedure invasive precoci nei pazienti a rischio medio-alto
- Consigli/counseling sulla cessazione del fumo
- Inserimento in un programma di prevenzione secondaria/ riabilitazione cardiovascolare
- Sviluppo di programmi regionali e/o nazionali tesi a misurare in maniera sistematica gli indicatori di performance fornendo un feedback a ciascun ospedale

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

7. RIEPILOGO DELLE STRATEGIE GESTIONALI

Questa sezione fornisce una sintesi delle diverse fasi diagnostico-terapeutiche dettagliate in precedenza al fine di delineare le azioni più importanti da intraprendere nella gestione del paziente con SCA-NSTE. In ciascun paziente, il procedimento decisionale deve tenere conto dell'anamnesi (età, comorbilità, ecc.), della presentazione clinica (ischemia miocardica in atto, instabilità emodinamica o elettrica), dei risultati ottenuti nel corso della valutazione iniziale (ECG, troponina cardiaca), del timing e del rapporto rischio-beneficio atteso delle opzioni terapeutiche disponibili (trattamento farmacologico, valutazione invasiva, rivascolarizzazione).

Fase 1: valutazione e percorso iniziale

L'insorgenza di dolore toracico o di altri sintomi atipici induce il paziente a cercare assistenza medica. Ogni paziente con sospetta SCA-NSTE deve obbligatoriamente essere indirizzato ad un dipartimento d'emergenza dove deve essere visitato immediatamente da un medico qualificato. L'ECG deve essere eseguito entro 10 min dal primo contatto medico e il paziente deve essere sottoposto a monitoraggio del ritmo cardiaco (Tabella 7).

La diagnosi operativa di SCA-NSTE e la strategia terapeutica iniziale devono tenere conto dei seguenti parametri:

- caratteristiche, durata e persistenza del dolore toracico ed esame obiettivo basato sui sintomi (es. pressione arteriosa sistolica, frequenza cardiaca, auscultazione cardiopolmonare, classe Killip);

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

- valutazione della probabilità di CAD sulla base delle caratteristiche del dolore toracico, l'età, il sesso, i fattori di rischio cardiovascolare, la presenza di CAD nota, manifestazioni aterosclerotiche in distretti non coronarici;
- ECG a 12 derivazioni (per il rilevamento di modificazioni del tratto ST o di altre alterazioni suggestive di ischemia o necrosi miocardica).

Sulla base dei risultati acquisiti, il paziente può essere assegnato ad una delle seguenti quattro diagnosi operative:

- STEMI,
- SCA-NSTE con ischemia in atto o instabilità emodinamica,
- SCA-NSTE senza ischemia in atto o instabilità emodinamica,
- SCA-NSTE improbabile.

Per il trattamento dei pazienti con STEMI si rimanda alle relative linee guida ESC[1]. In assenza di un'evidente motivazione, occorre porre estrema attenzione nell'attribuire il paziente alla categoria "SCA-NSTE improbabile", soprattutto in presenza di condizioni particolari come età avanzata e diabete. Le misure terapeutiche della fase iniziale devono prevedere la somministrazione di nitrati (per via sublinguale o e.v.) in caso di dolore toracico persistente, ipertensione o scompenso cardiaco; ossigeno in caso di saturazione arteriosa dell'ossigeno <90% o distress respiratorio; morfina (e.v. o s.c.) o oppiacei alternativi in caso di dolore toracico grave e persistente. Nei pazienti che presentano dolore toracico ed ECG non dirimente, deve essere presa in considerazione l'opportunità di eseguire immediatamente un esame ecocardiografico (associato ad angio-tomografia quando indicato) al fine di escludere possibili diagnosi alternative, quali embolia polmonare, pericardite e dissezione aortica, o di avvalorare il sospetto di SCA-NSTE (ad es. in seguito al riscontro di alterazioni focali della cinesi parietale). I pazienti che presentano ischemia miocardica in atto o compromissione emodinamica (il sospetto clinico deve essere corroborato dal riscontro all'ecocardiogramma di anomalie della cinesi parietale regionale) devono essere sottoposti immediatamente a coronarografia indipendentemente dai rilievi ECG e dai dati biochimici al fine di prevenire la comparsa di aritmie ventricolari potenzialmente fatali e di limitare la necrosi miocardica. All'arrivo del paziente in ospedale, l'esame del sangue deve prevedere almeno la misurazione di: troponina cardiaca T o I (preferibilmente ad alta sensibilità), creatinina sierica, emoglobina, ematocrito, conta piastrinica, glicemia e INR nei pazienti trattati con AVK. Le determinazioni della troponina devono essere disponibili entro 60 min e, nel caso delle troponine ad alta sensibilità, la misurazione deve essere ripetuta dopo 1h e 3h. Devono essere valutati regolarmente i segni vitali. Quando sia necessaria l'ospedalizzazione, in Tabella 7 viene descritto come orientare la scelta dell'unità di degenza. I pazienti con sospetta SCA-NSTE devono essere posti sotto osservazione in dipartimenti d'emergenza o chest pain unit interdisciplinari fino a quando non venga confermata o esclusa la diagnosi di IM. Qualora sia confermata la diagnosi di SCA-NSTE, nella fase iniziale del ricovero deve essere valutato il profilo lipidico. In caso di ischemia in atto, il paziente deve essere sottoposto a defibrillazione mediante l'applicazione di elettrodi adesivi fino a quando non venga eseguita la rivascolarizzazione d'urgenza. Si raccomanda che il personale medico e paramedico addetto all'assistenza del paziente con sospetta SCA-NSTE abbia accesso all'attrezzatura per la defibrillazione e sia istruito alle manovre di rianimazione avanzate.

Seconda fase: verifica della diagnosi, valutazione del rischio e monitoraggio del ritmo cardiaco

Una volta che la valutazione clinica iniziale, comprensiva di ECG a 12 derivazioni e della prima misurazione delle troponine, abbia avvalorato la diagnosi di SCA-NSTE, devono essere istituiti sia il trattamento antitrombotico (secondo quanto specificato più avanti nella Terza fase) sia la terapia antianginosa (con betabloccanti e nitrati). Ulteriori trattamenti possono essere attuati in base al grado di responsività alla terapia antianginosa e alla stima del rischio mediante il GRACE 2.0 risk score (http://www.gracescore.org/WebSite/default.aspx?ReturnUrl=%2f), nonché in base ai risultati delle successive determinazioni della troponina (effettuate dopo 1h e 3h nel caso delle troponine ad alta sensibilità). L'ecocardiografia è utile per identificare la presenza di anomalie suggestive di ischemia o necrosi miocardica (ipocinesia o acinesia segmentaria) e deve essere eseguita immediatamente nei pazienti con instabilità emodinamica di sospetta origine cardiovascolare. In caso di sospetta dissezione aortica o embolia polmonare, devono essere eseguiti l'esame ecocardiografico, la determinazione dei livelli di D-dimero o l'angio-tomografia secondo quanto indicato nelle linee guida ESC di riferimento[42,43]. Nei pazienti con NSTEMI a basso rischio di eventi aritmici (vale a dire che non presentano instabilità emodinamica, aritmie maggiori, FEVS <40%, mancata riperfusione, altre stenosi coronariche critiche o complicanze correlate alla rivascolarizzazione percutanea) deve essere preso in considerazione il monitoraggio del ritmo cardiaco per 24h o la PCI (a seconda dei casi). Nei pazienti con NSTEMI a rischio intermedio-alto di eventi aritmici (vale a dire che presentano almeno una delle condizioni sopracitate) deve essere preso in considerazione il monitoraggio del ritmo cardiaco per oltre 24h.

Terza fase: trattamento antitrombotico

Nei pazienti con SCA-NSTE, la scelta del regime antitrombotico più appropriato deve basarsi sul tipo di strategia terapeutica (conservativa vs invasiva) e sulla modalità di rivascolarizzazione (PCI vs CABG). Il dosaggio dei farmaci antitrombotici (Tabelle 8, 10 e 11) deve prendere in considerazione l'età e la funzionalità renale del paziente. Si raccomandano la somministrazione di aspirina e la terapia anticoagulante parenterale. Una volta posta la diagnosi di NSTEMI, nei pazienti candidati a strategia conservativa che non presentano un rischio emorragico elevato è raccomandata la somministrazione di ticagrelor (da preferire al clopidogrel). Nei pazienti candidati a strategia invasiva resta ancora da definire chiaramente quale sia il timing ottimale per la somministrazione di ticagrelor (da preferire al clopidogrel), mentre per quanto riguarda il prasugrel si raccomanda di iniziarne il trattamento solo dopo aver eseguito la coronarografia prima della PCI.

Quarta fase: strategia invasiva

Per la coronarografia e, quando necessaria, la rivascolarizzazione si raccomanda di utilizzare l'accesso radiale. Le strategie atte a ridurre le complicanze emorragiche correlate alla PCI sono sintetizzate nella Tabella 12. Il timing ottimale per l'esecuzione della coronarografia (calcolato dal primo contatto medico) può essere classificato in quattro categorie a seconda del profilo di rischio di ciascun paziente così come definito in Tabella 13 e Figura 6.

- **Strategia invasiva immediata (<2h).** Analogamente al percorso per lo STEMI, questa strategia deve essere adotta-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

ta nei pazienti con ischemia in atto che presentano almeno un criterio di rischio molto alto. I centri che non sono dotati di programmi per la gestione dello STEMI devono provvedere al trasferimento immediato del paziente.

- **Strategia invasiva precoce (<24h).** La maggior parte dei pazienti di questa categoria risponde al trattamento farmacologico iniziale, ma essendo ad aumentato rischio deve comunque essere sottoposta tempestivamente ad angiografia seguita dalla rivascolarizzazione. I pazienti rientrano in questa categoria se presentano almeno un criterio di alto rischio, il che implica il rapido trasferimento di quei pazienti ricoverati presso ospedali sprovvisti di struttura emodinamica.
- **Strategia invasiva (<72h).** Questo è l'arco temporale massimo raccomandato entro il quale deve essere eseguita la coronarografia nei pazienti senza sintomi ricorrenti ma che presentano almeno un criterio di rischio intermedio. Non si rende necessario il trasferimento urgente del paziente presso ospedali dotati di struttura emodinamica, a condizione che la coronarografia sia eseguita entro 72h.
- **Strategia invasiva selettiva.** I pazienti che non presentano dolore toracico ricorrente, segni di scompenso cardiaco, alterazioni al primo o secondo ECG o elevazione delle troponine (preferibilmente ad alta sensibilità) possono essere considerati a basso rischio di eventi cardiovascolari. In questo contesto, si raccomanda di eseguire uno stress test non invasivo (preferibilmente con tecniche di imaging) per il rilevamento di ischemia inducibile prima di optare per una strategia invasiva.

Quinta fase: modalità di rivascolarizzazione

In mancanza di studi dedicati, le raccomandazioni per la PCI e l'intervento di CABG nei pazienti con SCA-NSTE stabile sono simili a quelle formulate per i pazienti con CAD stabile. Nei pazienti con malattia monovasale, la PCI della lesione culprit associata ad impianto di stent rappresenta la modalità preferenziale, mentre in quelli con malattia multivasale la scelta tra PCI e CABG deve essere effettuata su base individuale dopo consultazione con l'Heart Team. In alcuni pazienti può essere vantaggioso adottare un approccio sequenziale che prevede il trattamento della lesione culprit mediante PCI seguito da CABG elettivo in presenza di ischemia e/o FFR delle lesioni non culprit. Nei pazienti candidati a PCI in trattamento con un singolo farmaco antiaggregante piastrinico (aspirina) è raccomandata l'aggiunta di un inibitore del recettore $P2Y_{12}$ (prasugrel o ticagrelor da preferire al clopidogrel). La terapia anticoagulante deve essere definita in base al rischio emorragico ed ischemico e non deve essere variata durante l'intervento. Nei pazienti pretrattati con fondaparinux è necessario aggiungere l'ENF prima della PCI, mentre nei pazienti "naïve" deve essere preso in considerazione l'uso della bivalirudina. Nei pazienti candidati a CABG, qualora le condizioni cliniche ed i rilievi angiografici lo consentano, deve essere sospesa la somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ e deve essere posticipato l'intervento. Se la coronarografia evidenzia l'impossibilità di eseguire una rivascolarizzazione, a causa dell'estensione delle lesioni e/o per uno scarso run-off distale, si deve mirare al controllo dell'angina mediante terapia medica intensiva.

Sesta 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. In seguito a SCA-NSTE, in tutti i pazienti è necessario un intervento intensivo sui fattori di rischio e sullo stile di vita. L'inserimento in un programma di riabilitazione cardiovascolare post-dimissione può favorire l'aderenza del paziente alla terapia medica ed essere di aiuto nel modificare i fattori di rischio, oltre a risultare associato ad un miglioramento dell'outcome.

8. LACUNE NELLE EVIDENZE

- Resta da definire il ruolo dei test genetici nello sviluppo di terapie personalizzate e, in ultimo, nel determinare un miglioramento dell'outcome.
- I test sensibili ed ultrasensibili per la determinazione della troponina cardiaca sono entrambi dotati di una maggiore accuratezza diagnostica rispetto ai sistemi convenzionali, ma non è noto se i test ultrasensibili conferiscano un vantaggio clinico significativo rispetto ai test sensibili e se vi siano differenze clinicamente rilevanti tra i vari test ad alta sensibilità. Resta anche da approfondire il valore diagnostico incrementale della copeptina rispetto ai test ultrasensibili.
- La performance dell'algoritmo di 0-1h per la conferma o l'esclusione della diagnosi di IM acuto nei pazienti con dolore toracico alla presentazione non è stata ancora testata nell'ambito di un RCT. Resta da definire quale sia il trattamento più appropriato per i pazienti che vengono posti sotto osservazione in base all'algoritmo di 0-1h.
- Il ruolo dell'angio-TC quale strumento per escludere la diagnosi di IM acuto nel dipartimento d'emergenza deve essere ulteriormente valutato nell'ambito dei test ad alta sensibilità per la determinazione della troponina cardiaca.
- Sarebbe auspicabile che venisse elaborato un unico score di rischio clinico per la valutazione del rischio ischemico ed emorragico.
- Deve essere analizzato il ruolo della terapia betabloccante durante e dopo un episodio di SCA-NSTE nei pazienti con funzione VS normale o lievemente depressa.
- Resta da definire il timing ottimale per la somministrazione del trattamento con ticagrelor nei pazienti indirizzati ad una strategia invasiva.
- Sono necessari ulteriori dati per definire la durata ottimale della DAPT dopo impianto di stent.
- Devono essere prodotti quanto prima degli antidoti in grado di ripristinare una normale emostasi nei pazienti trattati con inibitori del recettore $P2Y_{12}$ o NAO che sviluppano eventi emorragici maggiori.
- Sono necessari ulteriori studi mirati a valutare la sicurezza, l'efficacia e la durata ottimale della terapia di associazione con agenti antipiastrinici e anticoagulanti orali nei pazienti che necessitano di trattamento cronico con anticoagulanti orali.
- Esistono diversi RCT che hanno confrontato il CABG vs la PCI in popolazioni costituite principalmente da pazienti con CAD stabile affetti da patologia mutivasale, ma mancano invece studi comparativi recenti nel contesto delle SCA-NSTE.
- Deve essere ancora adeguatamente analizzato il valore della PCI guidata dalla FFR in pazienti con SCA-NSTE.
- Il burden associato agli eventi cardiovascolari che insorgono tardivamente nonostante terapia medica ottimizzata, comprensiva di inibitori del recettore $P2Y_{12}$ e statine efficaci, impone la necessità di riesaminare la fisiopatologia di tale outcome avverso e di elaborare strategie innovative di prevenzione.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.144.202.167 Sun, 28 Apr 2024, 05:41:57

- Sono attualmente in corso studi clinici atti a valutare se una terapia altamente ipolipemizzante o immunomodulante (con inibitori di PCSK9, inibitori potenti della CEPT [proteina di trasferimento del colesterolo esterificato], metotrexate o anticorpi monoclonali anti-interleuchina-1) in aggiunta al trattamento con statine alle massime dosi tollerate possa determinare un miglioramento della prognosi a lungo termine.
- Restano da definire quale siano i valori soglia ottimali di emoglobina/ematocrito che giustificano l'emotrasfusione nei pazienti anemici con SCA-NSTE.

9. COSA FARE E COSA NON FARE: MESSAGGI DALLE LINEE GUIDA

Raccomandazioni	Classe[a]	Livello[b]
Diagnosi		
1. Quando è disponibile un test ad alta sensibilità per il dosaggio della troponina con algoritmo validato di 0-1h, si raccomanda di applicare l'algoritmo di 0-1h per la conferma o l'esclusione della diagnosi. Quando le prime due determinazioni non sono dirimenti e il quadro clinico è ancora suggestivo di SCA, è indicato ripetere il test dopo 3-6h.	I	B
2. Si raccomanda di eseguire un esame ecocardiografico per valutare la funzione VS regionale e globale e per accertare o escludere eventuali diagnosi differenziali.	I	C
Terapia antiaggregante piastrinica		
3. La somministrazione di inibitori del recettore $P2Y_{12}$, in aggiunta all'aspirina, è raccomandata per 12 mesi a meno che non sussistano controindicazioni come un rischio emorragico eccessivo.	I	A
• In assenza di controindicazioni[c], la somministrazione di ticagrelor (dose di carico 180 mg seguita da 90 mg bid) è raccomandata in tutti i pazienti a rischio moderato-alto di eventi ischemici (es. troponina elevata), indipendentemente dalla strategia terapeutica iniziale, inclusi i pazienti pretrattati con clopidogrel (che deve essere sospeso prima di iniziare la terapia con ticagrelor).	I	B
• In assenza di controindicazioni[c], la somministrazione di prasugrel (dose di carico 60 mg seguita da 10 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti candidati a PCI.	I	B
• La somministrazione di clopidogrel (dose di carico 300-600 mg seguita da 75 mg/die) è raccomandata in tutti i pazienti per i quali non sono indicati il ticagrelor o il prasugrel o che necessitano di terapia anticoagulante orale.	I	B
4. La somministrazione di prasugrel non è raccomandata neipazienti con anatomia coronarica non nota.	III	B
Strategia invasiva		
5. Si raccomanda una strategia invasiva immediata (<2h) in presenza di uno qualsiasi fra i seguenti criteri di rischio molto alto: instabilità emodinamica o shock cardiogeno; dolore toracico ricorrente o in atto refrattario alla terapia medica; aritmie potenzialmente fatali o arresto cardiaco; complicanze meccaniche dell'IM; scompenso cardiaco acuto con angina refrattaria o deviazione del tratto ST; modificazioni dinamiche ricorrenti del tratto ST o dell'onda T, specie in caso di sopraslivellamento intermittente del tratto ST.	I	C
6. Si raccomanda una strategia invasiva precoce (<24h) in presenza di uno qualsiasi fra i seguenti criteri di alto rischio: elevazione o decremento delle concentrazioni di troponina suggestivi di IM; modificazioni dinamiche del tratto ST o dell'onda T (sintomatiche o silenti); GRACE score >140.	I	A
7. Si raccomanda una strategia invasiva (<72h) in presenza di uno qualsiasi fra i seguenti criteri di rischio intermedio: ○ diabete mellito ○ insufficienza renale (eGFR <60 ml/min/1.73 m^2) ○ FEVS <40% o scompenso cardiaco congestizio ○ angina post-infartuale precoce ○ recente PCI ○ pregresso CABG ○ GRACE score compreso tra >109 e <140 o sintomi recidivanti o evidenza di ischemia ai test non invasivi.	I	A
Rivascolarizzazione coronarica		
8. Nei centri con operatori esperti nell'accesso radiale, si raccomanda di eseguire la coronarografia e la PCI mediante approccio radiale.	I	A
9. Nei pazienti con CAD multivasale si raccomanda di basare la scelta della strategia di rivascolarizzazione (PCI *ad hoc* della lesione colpevole, PCI multivasale o CABG) sulle condizioni cliniche e le comorbilità di ciascun paziente, nonché sulla gravità della malattia (vale a dire la distribuzione e le caratteristiche angiografiche delle lesioni, SYNTAX score), in accordo con il protocollo dell'Heart Team locale.	I	C
Prevenzione cardiovascolare secondaria		
10. In assenza di controindicazioni, si raccomanda di iniziare il prima possibile terapia con statine ad alta intensità da proseguire a lungo termine.	I	A

CABG, bypass aortocoronarico; CAD, malattia coronarica; eGFR, velocità di filtrazione glomerulare stimata; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events; IM, infarto miocardico; PCI, procedura coronarica percutanea; SCA, sindrome coronarica acuta; SYNTAX, SYNergy between percutaneous coronary intervention with TAXus and cardiac surgery; VS, ventricolare sinistra.
[a]classe della raccomandazione.
[b]livello di evidenza.
[c]controindicazioni all'uso di ticagrelor: pregressa emorragia intracranica o sanguinamento in atto. Controindicazioni all'uso di prasugrel: pregressa emorragia intracranica, pregresso ictus ischemico o attacco ischemico transitorio o sanguinamento in atto; il prasugrel non è raccomandato generalmente nei pazienti di età ≥75 anni o con peso corporeo <60 kg.

10. ADDENDA ONLINE E DOCUMENTI SUPPLEMENTARI

Per le figure e le tabelle dell'addenda online si rimanda al documento originale: http://www.escardio.org/static_file/Escardio/Guidelines/Publications/ACS/2015_NSTE-ACS%20Gles-Web-Addenda-ehv320.pdf

11. RINGRAZIAMENTI

12. APPENDICE

13. BIBLIOGRAFIA

Per le sezioni 11-13 si rimanda al documento originale: http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/37/3/267.full.pdf