

Linee guida Linee guida per la diagnosi e terapia dell'angina instabile Aggiornamento 2000

a cura di Filippo Crea, Marcello Galvani

Task Force

Filippo Crea (Coordinatore), Augusto Canonico, Vincenzo Cirrincione, Giuseppe Di Pasquale, Francesco Mauri, Maria Penco, Piero Zardini, con il contributo di Corrado Vassanelli

Commissione per le Linee Guida ANMCO-SIC

Antonio Barsotti (Coordinatore), Gianfranco Mazzotta

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (12): 1597-1631)

Ricevuto il 22 settembre 2000.

Per la corrispondenza:

Prof. Filippo Crea

Istituto di Cardiologia
Università Cattolica
del Sacro Cuore
Policlinico A. Gemelli
Largo A. Gemelli, 8
00168 Roma
E-mail:
f.crea@tiscalinet.it

PREMESSA

Nel 1994 un gruppo di 22 esperti mise a punto delle linee guida per la terapia e la diagnosi dell'angina instabile che furono pubblicate dal *Department of Health and Human Services* degli Stati Uniti¹. Esse furono basate sui risultati di 1800 studi clinici, fra circa 7500 esaminati, di cui 130 erano randomizzati con un alto numero di pazienti, 319 furono considerati di qualità eccellente e 1351 furono giudicati di qualità buona.

Le prime linee guida ANMCO-SIC per la terapia e la diagnosi dell'angina instabile sono state presentate nel 1997 e pubblicate nel 1998². Tali linee guida derivavano in gran parte da quelle di Braunwald et al.¹, ma adattate alle caratteristiche culturali e operative del sistema assistenziale italiano.

Il rapido sviluppo delle conoscenze in diversi settori della cardiopatia ischemica acuta ha suggerito, dopo soli 2 anni, la necessità di questo aggiornamento, in particolare nei settori della patogenesi, della stratificazione prognostica e della terapia farmacologica. In queste linee guida aggiornate le parti modificate in maniera sostanziale rispetto a quelle originali pubblicate nel 1998 sono scritte in corsivo per rendere più agevole e rapida la lettura a chi desidera approfondire gli aggiornamenti soltanto.

CAPITOLO 1

Introduzione

L'esigenza di produrre linee guida per la diagnosi e la terapia di patologie specifiche scaturisce dall'estrema variabilità dei comportamenti medici che da una parte determina una quota rilevante di decisioni cliniche non appropriate, dall'altra un'utilizzazione inefficiente delle risorse. Una delle cause principali di tali inconvenienti risiede nell'insufficiente comunicazione tra ricerca clinica e pratica clinica quotidiana con la conseguente inadeguata applicazione delle evidenze scientifiche acquisite. La messa a punto di linee guida ha l'obiettivo di sanare questa frattura. Nel campo delle malattie cardiovascolari questa esigenza è particolarmente sentita in relazione alla diagnosi e terapia dell'angina instabile. Infatti una diagnosi e una terapia tempestive offrono la possibilità di attuare una prevenzione estremamente efficace dell'infarto in quanto in circa metà dei pazienti l'infarto miocardico è preceduto da un periodo più o meno prolungato di instabilità. Le linee guida vanno intese come raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo metodologico sistematico, allo scopo di

fornire a medici e pazienti un supporto per scegliere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche.

Definizione di angina instabile

Nello spettro delle manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica l'angina instabile si colloca come una sindrome di gravità intermedia fra quella dell'angina stabile e quella dell'infarto. Il paziente con angina instabile può presentare tre quadri clinici principali riassunti nella tabella I. Nella tabella I e nel resto delle linee guida, la gravità dell'angina sarà definita sulla base di una versione modificata della Canadian Cardiovascular Society che è riportata nella tabella II³.

È importante notare che nei pazienti con angina stabile la presenza di stenosi dinamiche e di alterazioni funzionali del microcircolo possono profondamente modificare la soglia ischemica e determinare, occasionalmente, anche angina a riposo. Tuttavia, nonostante queste oscillazioni, l'andamento dei sintomi rimane stabile, anche se il paziente può presentare "giornate buone", durante le quali la soglia ischemica riflette più fedelmente la gravità delle stenosi organiche, e "giornate cattive", caratterizzate dal sovrapporsi di un aumento

dinamico del tono coronarico a livello della placca aterosclerotica o del microcircolo, in cui la soglia ischemica può ridursi fino ad aversi occasionali episodi a riposo. Nel paziente con angina instabile, al contrario, la limitazione dell'attività fisica è persistente (classe 3 o 4), la presenza di angina a riposo ricorrente e i sintomi tendono ad essere, in generale, ingravescenti.

Definizione degli ambienti di cura

I pazienti con angina instabile possono essere esaminati e seguiti, a seconda della gravità del quadro clinico, nei seguenti ambienti di cura: ambulatorio, corsia cardiologica, unità coronarica.

Ambulatorio. Per ambulatorio si intende uno studio medico, il pronto soccorso di un ospedale od un ambulatorio divisionale dove sia possibile eseguire un elettrocardiogramma (ECG) a 12 derivazioni ed assicurare una via venosa periferica.

Corsia cardiologica. La corsia cardiologica deve essere attrezzata per eseguire immediatamente un ECG a 12 derivazioni e per assicurare una via venosa periferica; deve essere raggiungibile entro pochi minuti da un rianimatore. Il personale infermieristico deve essere in grado di riconoscere un episodio anginoso e capace di eseguire un massaggio cardiaco.

Unità coronarica. L'unità coronarica deve avere un rapporto infermieri/pazienti possibilmente non inferiore a 1:2, deve essere attrezzata per il monitoraggio continuo dell'ECG, della pressione arteriosa e della pressione polmonare. Deve essere in grado di gestire pazienti che necessitano dell'infusione di farmaci vasoattivi, dell'impianto di un pacemaker temporaneo o di ventilazione meccanica. Inoltre, deve poter essere immediatamente raggiunta da un rianimatore. Il personale infermieristico deve essere in grado di riconoscere un episodio anginoso e le aritmie cardiache.

È da notare che non tutte le unità coronariche hanno a disposizione un laboratorio di emodinamica e che

Tabella I. Presentazioni cliniche dell'angina instabile.

Angina di nuova insorgenza (entro gli ultimi 2 mesi)	a) angina di classe CCSC 3 o 4 b) angina a riposo (spesso prolungata) c) a + b
Angina ingravescente (entro gli ultimi 2 mesi)	Aggravamento di un'angina preesistente per la comparsa di episodi anginosi: a) più intensi; b) più prolungati; c) a soglia più bassa; e/o d) a riposo
Angina postinfartuale (entro 2 settimane dopo l'infarto)	a) angina di classe CCSC 3 o 4 b) angina a riposo c) a + b

CCSC = Canadian Cardiovascular Society Classification.

Tabella II. Classificazione modificata dell'angina secondo la Canadian Cardiovascular Society.

Classe 1	L'attività fisica abituale, come camminare o salire le scale non causa angina. L'angina si manifesta tipicamente durante esercizio strenuo, rapido o prolungato durante attività lavorative o ricreative.
Classe 2	Lieve limitazione delle attività abituali. L'angina si manifesta tipicamente: a) camminando o salendo le scale rapidamente oppure camminando in pianura per più di 200 m o salendo più di due piani di scale ad andatura normale ed in condizioni ambientali normali; b) camminando o salendo le scale dopo i pasti, in ambiente freddo o ventoso, c) camminando in salita, d) durante stress emotivo.
Classe 3	Marcata limitazione dell'attività fisica abituale. L'angina si manifesta camminando per meno di 100-200 m o salendo uno o due piani di scale ad andatura normale ed in condizioni ambientali normali.
Classe 4	Incapacità ad eseguire qualsiasi attività fisica senza angina. L'angina può essere presente a riposo.

non tutti i laboratori di emodinamica che eseguono esami diagnostici sono attrezzati per eseguire anche angioplastica coronarica (PTCA). Nonostante ciò il ruolo dell'unità coronarica nella gestione dell'angina instabile ad alto rischio è fondamentale anche nel caso non sia possibile fare riferimento immediato ad un laboratorio di emodinamica. Infatti in almeno il 90% dei pazienti anginosi è possibile stabilizzare i sintomi in unità coronarica ottimizzando la terapia medica, consentendo un ulteriore margine di tempo necessario per un successivo ricovero mirato all'esecuzione dell'angiografia coronarica. Inoltre, per quei pazienti ad alto rischio che necessitano di rivascolarizzazione coronarica immediata l'unità coronarica rappresenta il luogo ideale dove attivare il trasferimento del paziente in strutture sanitarie che possano far fronte a questo tipo d'urgenza o emergenza terapeutica. La creazione di "reti" di unità coronariche basata sull'utilizzazione sempre più efficiente e capillare delle risorse telematiche potrà ulteriormente potenziare questo tipo di collaborazione e quindi migliorare la prognosi dell'angina instabile ad alto rischio.

Definizione del tipo di raccomandazioni

Ogni raccomandazione data in queste linee guida sarà basata su un'evidenza di tipo A, B o C.

Evidenza di tipo A. La raccomandazione è basata su grandi studi clinici randomizzati.

Evidenza di tipo B. La raccomandazione è basata su metanalisi di studi clinici randomizzati, su studi clinici non randomizzati o randomizzati ma in popolazioni piccole.

Evidenza di tipo C. La raccomandazione è basata su un consenso raggiunto dagli autori di queste linee guida.

Introduzione all'angina instabile

Dati epidemiologici. La cardiopatia ischemica è la più importante causa di morbilità e di mortalità nel mondo occidentale. Circa il 10% dei pazienti con cardiopatia ischemica presenta angina instabile come prima manifestazione di malattia, ma la percentuale di pazienti con cardiopatia ischemica che presenta uno o più episodi di instabilità nel corso della loro malattia è molto più alta. Da notare, inoltre, che circa il 50% dei pazienti ricoverati per infarto riferiscono la presenza di episodi anginosi che configurano un quadro di angina instabile nei giorni immediatamente precedenti⁴.

Nonostante la riduzione di mortalità per cardiopatia ischemica osservata negli ultimi 20 anni, il numero di ricoveri per angina instabile è aumentato, almeno negli Stati Uniti, da 130 000 nel 1983 a 570 000 nel 1991⁵.

La ragione di questa apparente contraddizione è probabilmente duplice: da una parte l'affermazione di criteri meno restrittivi per la diagnosi di angina instabile; dall'altra la riduzione di mortalità per cardiopatia ischemica con conseguente aumento del rischio di andare incontro ad una fase di instabilità.

Negli Stati Uniti, circa il 60% dei pazienti con angina instabile come prima manifestazione di malattia è di sesso maschile ed ha più di 60 anni. Con l'aumentare degli anni, la percentuale di pazienti di sesso maschile diminuisce. Più donne che uomini sono ricoverati con diagnosi di angina instabile dopo gli 85 anni; ciò riflette, probabilmente, il maggior numero di donne che raggiungono questa età piuttosto che una variazione nella prevalenza di angina instabile nei due sessi⁶. In Italia, circa un terzo dei pazienti ricoverati per angina instabile è di età > 70 anni⁷.

Patogenesi dell'angina instabile. L'angina instabile, così come l'angina stabile, dovrebbe essere considerata una sindrome, poiché i fattori che causano l'instabilità e la sua evoluzione verso l'infarto possono essere differenti in diversi pazienti. La tendenza ad evolvere verso l'infarto ha determinato il fiorire, con il passare degli anni, di diversi termini descrittivi come "angina preinfartuale", "angina in crescendo", "sindrome coronarica intermedia" o "insufficienza coronarica acuta", finché nel 1971 Conti et al.⁸ proposero il termine "angina instabile". Anche se è stato ripetutamente criticato, questo termine è stato infine accettato universalmente allo scopo di richiamare l'attenzione del medico sul maggior rischio di eventi clinici gravi rispetto all'angina stabile.

Una placca aterosclerotica può diventare instabile (indipendentemente dalla sua gravità emodinamica) attraverso due diversi meccanismi: a) iperreattività del muscolo liscio vascolare che determina spasmo transitorio in risposta a stimoli vasoconstrictori fisiologici; b) formazione di un trombo coronarico reversibile. Il primo meccanismo opera in una percentuale variabile ma piccola di pazienti con angina instabile. Il secondo meccanismo è responsabile dell'instabilità nella maggioranza dei pazienti con angina instabile. Spasmo e trombosi aumentano acutamente la gravità emodinamica della placca aterosclerotica instabile determinando angina di nuova insorgenza a bassa soglia o riduzione della soglia di un'angina preesistente e/o episodi di angina a riposo se l'ostruzione dinamica è talmente grave da ridurre transitoriamente il flusso coronarico basale⁹. In un periodo di tempo variabile ma di solito non superiore ad alcune settimane, l'instabilità della placca aterosclerotica, può progredire verso l'infarto del miocardio (causato da occlusione coronarica persistente) o verso la morte improvvisa (favorita da un'alta suscettibilità miocardica alle aritmie) oppure può evolvere verso una fase di stabilità favorita dalla lisi o dall'organizzazione del trombo (Fig. 1). In quest'ultimo caso la riduzione della riserva coronarica

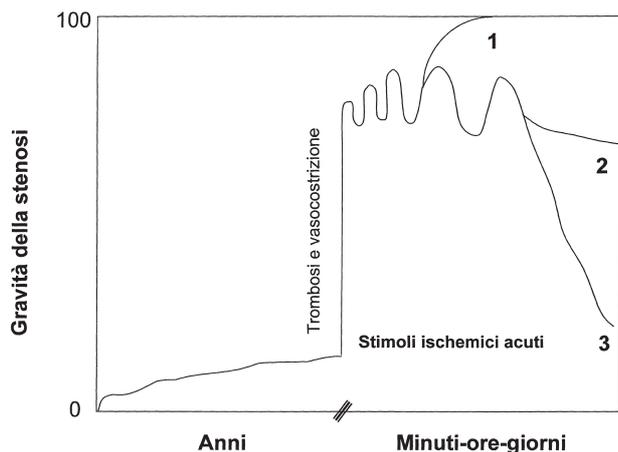


Figura 1. Storia naturale dell'angina instabile. Quest'ultima può evolvere verso l'infarto (1) oppure evolvere verso una fase di stabilità con soglia anginosa ridotta (2) o simile a quella antecedente alla fase di instabilità (3).

causata dall'organizzazione del trombo, se non viene compensata da un adeguato sviluppo del circolo collaterale, determina una riduzione della soglia anginosa durante sforzo.

Le cause primarie dell'iperreattività del muscolo liscio coronarico nei pazienti in cui l'angina instabile è causata da spasmo sono ancora ignote. L'iperreattività non sembra essere causata da un'alterazione di un recettore specifico delle cellule muscolari lisce, in quanto da una parte agonisti di recettori diversi possono causare spasmo nello stesso paziente, dall'altra antagonisti specifici non prevengono lo spasmo. Pertanto, le cause dell'iperreattività risiedono probabilmente in alterazioni post-recettoriali legate alla trasduzione intracellulare dei segnali di membrana¹⁰.

Anche le cause primarie della trombosi coronarica reversibile e le cause dell'evolutive di quest'ultima verso l'infarto sono ancora poco note e probabilmente multiple. Tuttavia, numerosi studi hanno dimostrato che in circa la metà dei casi l'instabilità si associa ad un aumento dei livelli sistemici di proteina C-reattiva¹¹, una proteina di fase acuta sintetizzata dal fegato in risposta a citochine, in particolare l'interleuchina-6, secrete soprattutto da cellule infiammatorie attivate. In questi pazienti, come confermato da studi anatomico-patologici, l'attivazione di cellule infiammatorie a livello della placca aterosclerotica può avere un ruolo fondamentale nel causarne l'instabilità, in quanto può determinare: a) attivazione endoteliale con espressione, fortemente trombogena, di fattore tissutale^{9,12,13}; b) rottura del cappuccio fibroso causato dalla secrezione di metalloproteinasi della matrice intercellulare con l'estrusione del nucleo lipidico fortemente trombogenico¹⁴; c) aumento della sintesi e secrezione di endotelina, un potente vasocostrittore¹⁵⁻¹⁷. Le cause dell'attivazione delle cellule infiammatorie nei pazienti in cui l'instabilità è associata ad un aumento sistemico della proteina C-reattiva sono ancora poco note e probabilmente multiple¹⁸.

Prognosi dell'angina instabile

L'angina instabile rappresenta uno degli estremi delle sindromi coronariche acute che, come è noto, costituiscono un continuum fisiopatologico e di gravità clinica¹⁹. Nell'ambito di questo spettro di manifestazioni, la distinzione tra angina instabile ed infarto miocardico viene di regola effettuata retrospettivamente in base alla presenza o meno di elevazioni caratteristiche dei marcatori di necrosi miocardica nelle ore successive al ricovero. La stratificazione prognostica dei pazienti che si presentano all'ospedale per un episodio di ischemia miocardica acuta riguarda quindi in generale tutti questi soggetti indipendentemente dalla diagnosi definitiva.

Una stima accurata della prognosi dell'angina instabile può essere basata solo sulla conoscenza precisa delle cause dell'instabilità nel singolo paziente. Non avendo ancora questa informazione, possiamo operare una stratificazione prognostica ragionevolmente accurata tenendo presente che quest'ultima è influenzata dal profilo del rischio di base (fattori determinanti cronici) e dalla tendenza alla progressione dell'instabilità coronarica verso l'occlusione coronarica completa e irreversibile (fattori determinanti acuti).

Variazione della prognosi nel tempo. La prognosi dipende dal momento in cui si opera la stratificazione prognostica. Nella maggior parte degli studi quest'ultima è stata valutata non all'insorgenza dei sintomi, ma solo dopo aver stabilito in maniera definitiva la diagnosi di angina instabile. È probabile che la prognosi dei pazienti in cui è già stata ottenuta una diagnosi definitiva di angina instabile sia sensibilmente migliore di quella valutata all'insorgenza dei sintomi in quanto esclude i pazienti a più alto rischio che evolvono rapidamente verso l'infarto o la morte improvvisa. Ciò è chiaramente dimostrato dai risultati del Duke Cardiovascular Databank che descrivono la prognosi di 21 761 pazienti ricoverati dal 1985 al 1992 per cardiopatia ischemica non sottoposti a rivascolarizzazione¹. I pazienti furono raggruppati sulla base della diagnosi al momento dell'ammissione in pazienti con angina stabile, con angina instabile e con infarto. Come dimostrato con estrema chiarezza dalla figura 2, il rischio di morte cardiaca dei pazienti con angina instabile e con infarto raggiunse il valore più alto al momento dell'ammissione per ridursi esponenzialmente nei primi mesi. In seguito il rischio di morte cardiaca risultò simile per le tre popolazioni di pazienti. Questi risultati hanno un'importante implicazione pratica, in quanto dimostrano che a distanza di pochi mesi da un episodio di instabilità, la prognosi del paziente può essere basata sugli stessi criteri utilizzati per i pazienti con angina stabile.

Profilo del rischio di base. La valutazione prognostica si deve basare in primo luogo sul riconoscimento di fat-

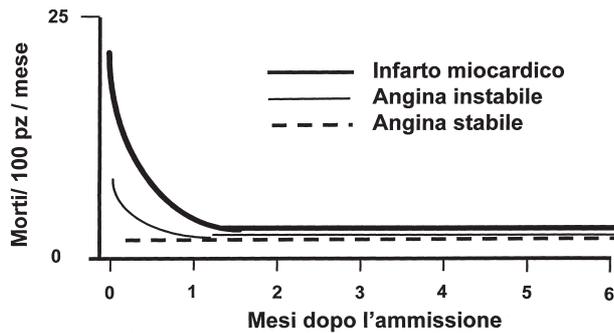


Figura 2. Prognosi di 21 761 pazienti trattati con terapia medica al Duke University Medical Center raggruppati sulla base della diagnosi iniziale.

tori determinanti cronici che influenzano la vulnerabilità del cuore agli stimoli ischemici acuti. Questi sono rappresentati da: la gravità del danno ventricolare preesistente (che rende il cuore più vulnerabile ad ulteriori perdite di miocardio ed alle aritmie indotte dall'ischemia), dalla sede e gravità delle stenosi coronariche (che determinano la quantità di miocardio a rischio di ischemia), e dall'età che determina un aumento esponenziale di mortalità in caso di evoluzione infartuale. Questi indicatori della prognosi hanno un effetto moltiplicativo sui determinanti prognostici acuti.

Tendenza alla progressione della manifestazione iniziale verso l'occlusione coronarica completa e irreversibile. In assenza di cause extracoronariche, la tendenza ad evolvere verso l'infarto è suggerita da variabili cliniche, elettrocardiografiche e biochimiche.

Variabili cliniche. Pochi studi hanno valutato l'impatto prognostico delle caratteristiche della sintomatologia anginosa e delle eventuali conseguenze emodinamiche dell'episodio di ischemia miocardica acuta. In generale è possibile affermare che la prognosi è influenzata da: 1) la presenza di attacchi anginosi a riposo; 2) la breve distanza temporale (< 48 ore) tra l'attacco anginoso e il ricovero ospedaliero; 3) la durata (> 20 min) dell'attacco anginoso²⁰; 4) la refrattarietà alla terapia medica²¹. È inoltre importante ricordare che se l'episodio anginoso si accompagna a sintomi o segni di instabilità emodinamica (presenza o peggioramento di un soffio da rigurgito mitralico, III tono, dispnea parossistica, rantoli polmonari, ipotensione arteriosa) il rischio di eventi cardiaci a breve termine è elevato²².

Variabili elettrocardiografiche. L'ECG registrato al momento del ricovero rappresenta uno strumento potente per stratificare il rischio del paziente con angina instabile. In particolare la presenza o l'assenza, il tipo, la gravità e l'estensione delle alterazioni ischemiche della fase di ripolarizzazione rappresentano un modo semplice e praticabile di valutare la probabilità di evoluzione verso l'infarto miocardico e la morte. I dati disponibili indicano che nell'ECG all'ingresso: 1) l'as-

senza di alterazioni ischemiche o di variazioni rispetto ad ECG precedenti identifica un sottogruppo di pazienti a basso rischio²³; 2) in presenza di alterazioni ischemiche, il tipo di alterazione esprime un gradiente crescente di rischio in quanto i pazienti che mostrano onde T invertite sono a rischio relativamente basso, quelli con sopraslivellamento transitorio del tratto ST sono a rischio intermedio e quelli con sottoslivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistro sono a rischio elevato^{23,24}, in particolare in presenza di sottoslivellamento del tratto ST > 2 mm²⁵ ed in presenza di alterazioni ischemiche in più di 5 derivazioni²⁶. Inoltre un'importante variabile prognostica è rappresentata non solo dalla presenza di alterazioni elettrocardiografiche al momento della prima osservazione, ma anche dalla presenza di alterazioni ischemiche transitorie durante trattamento intensivo. È infatti da tempo noto che il tempo totale di ischemia, rappresentato dagli episodi ischemici transitori sia sintomatici che asintomatici, è un predittore prognostico molto più potente del numero degli episodi anginosi e delle alterazioni elettrocardiografiche iniziali^{27,28}. Questo tipo di valutazione era fino a poco tempo fa limitata nella sua applicabilità clinica dalla retrospettività del dato, legata alla disponibilità della sola tecnica di Holter per il monitoraggio continuo del tratto ST. Il recente sviluppo di sistemi di monitoraggio del tratto ST in tempo reale ha consentito di confermare l'importanza prognostica dell'ischemia silente in epoca di trattamento antitrombotico aggressivo^{29,30}.

Variabili biochimiche. Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi che hanno dimostrato il valore prognostico di diverse variabili biochimiche in grado di esplorare aspetti differenti della fisiopatologia della placca coronarica instabile (indici di danno miocardico³¹, di attivazione del sistema emocoagulativo³² e fibrinolitico³³, e di infiammazione¹¹). Tra queste le troponine (isoforme cardiache della troponina T ed I), indicatori estremamente sensibili e specifici di danno miocardico, hanno dimostrato un'incontrovertibile utilità prognostica e possono pertanto essere impiegate nella pratica clinica per avere informazioni affidabili sull'evoluitività dell'instabilità coronarica. È stato infatti dimostrato che i pazienti con sindromi coronariche acute in generale, ed angina instabile in particolare, che mostrano elevazione delle troponine al momento del ricovero o nelle ore successive, hanno un rischio di morte o infarto miocardico non fatale aumentato di 4-5 volte i primi, e 7-8 volte i secondi, rispetto ai pazienti che non hanno danno miocardico³⁴. A seguito di un episodio di ischemia miocardica acuta di gravità tale da causare danno cellulare, anche di piccole dimensioni, l'innalzamento delle troponine può essere riconosciuto a distanza di 6-16 ore dall'esordio dei sintomi³⁵. L'elevazione delle troponine inoltre persiste per lungo tempo (6-8 giorni nel caso della troponina I³⁶, 10-12 giorni per la troponina T³⁷), consentendo una diagnosi retrospettiva di danno miocardico. La ragione per la quale l'identificazione del danno mio-

cardico ha implicazioni prognostiche così importanti risiede probabilmente nel fatto che l'elevazione delle troponine sottende la presenza di trombosi coronarica e la sua tendenza alla progressione³⁸. Questa informazione prognostica può essere ottenuta in ogni ambiente in cui viene valutato il paziente con angina instabile dal momento che sono disponibili metodi di dosaggio rapido (con disponibilità dei risultati entro 30 min) utilizzabili sia nel laboratorio per urgenze che al letto del paziente mediante sistemi "Point of Care"³⁹⁻⁴⁵. È auspicabile che la misurazione delle troponine entri nella pratica clinica accanto alla misurazione dei marcatori di danno miocardico tradizionali (CK-MB).

Per un corretto utilizzo delle informazioni derivanti dalla misurazione di tali marcatori, è però necessario che: 1) le troponine vengano misurate sia al momento della prima osservazione del paziente (in modo tale da riconoscere immediatamente la gravità di eventuali attacchi ischemici verificatisi nelle ore o nei giorni precedenti) che 6-16 ore dopo (per identificare anche i pazienti con danno miocardico conseguenza dell'episodio che ha portato al ricovero); 2) vengano utilizzati livelli decisionali per individuare il danno miocardico adeguati e validati prospetticamente, in quanto i test disponibili sono numerosi e mostrano caratteristiche analitiche differenti (nel caso della troponina I). Con queste precisazioni, la troponina I e la troponina T devono essere considerate equivalenti da un punto di vista clinico⁴⁶⁻⁵⁰. È inoltre importante sottolineare che le troponine sono indici estremamente sensibili di danno miocardico, per cui è relativamente frequente riscontrare elevazioni anche in contesti clinici differenti (scompenso cardiaco, embolia polmonare, miocardite acuta, ecc.)⁵¹⁻⁵³. Va infine ricordato che nei pazienti con insufficienza renale severa si possono osservare elevazioni delle troponine (più frequentemente della troponina T) in assenza di evidenza clinico-elettrocardiografica di danno miocardico^{54,55}, il cui significato è, al momento, incerto^{56,57}. Il valore prognostico delle elevazioni delle troponine va quindi limitato alla situazione in cui il riscontro di danno miocardico avviene nel contesto clinico-strumentale di ischemia miocardica acuta.

Anche la misurazione della proteina C-reattiva si sta affermando come marcatore bioumorale utile a migliorare, in aggiunta alla misurazione della troponina, la stratificazione di rischio dell'angina instabile. Ciò grazie anche alla recente disponibilità di metodi adatti alla diagnostica rapida, provvisti di sensibilità analitica paragonabile ai più complessi metodi immunoenzimatici⁵⁸. Sebbene il valore prognostico della misurazione isolata della proteina C-reattiva sia limitato⁵⁹⁻⁶² a causa dell'eterogeneità dei meccanismi responsabili della sua elevazione sierica⁶³, è possibile affermare che incrementi della proteina C-reattiva identificano un incremento del rischio di morte o infarto sia nei pazienti (complessivamente a basso rischio) troponina-negativi⁶¹, che un ulteriore aumento del rischio in quelli troponina-positivi⁶⁴ (Tab. III).

Organizzazione delle linee guida

Nel Capitolo 2 verrà proposto un inquadramento iniziale del paziente con presunta diagnosi di angina instabile che consente di stratificare i pazienti in tre gruppi: a) un gruppo a rischio basso; b) un gruppo a rischio intermedio; c) un gruppo a rischio alto. Nel Capitolo 3 verrà esaminato l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti a rischio basso che possono essere seguiti ambulatoriamente. Nel Capitolo 4 verrà esaminato l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti a rischio alto che necessitano di ricovero in unità coronarica. Nel Capitolo 5 verrà esaminato l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti a rischio intermedio ed ai pazienti a rischio alto dopo stabilizzazione in unità coronarica che necessitano di ricovero in corsia cardiologica. Nel Capitolo 6 verranno presi in considerazione gli esami non invasivi da eseguire nei pazienti dopo stabilizzazione dei sintomi. Nel Capitolo 7 verranno prese in considerazione le indicazioni ad eseguire coronarografia e rivascolarizzazione coronarica. Nel Capitolo 8 verrà infine esaminato l'approccio terapeutico al paziente dimesso dopo un episodio di instabilità.

Tabella III. Stratificazione prognostica iniziale dell'angina instabile*.

	Rischio basso	➔	Rischio alto
Sintomi	Angina da sforzo di nuova insorgenza		Angina da sforzo ingravescente Angina a riposo Angina postinfartuale
ECG all'ingresso	Normale o invariato		Alterazioni dell'onda T Blocco di branca sinistro
Marcatori bioumorali	Troponine e PCR non elevate		Troponine o PCR elevate Troponine e PCR elevate

ECG = elettrocardiogramma; PCR = proteina C-reattiva. * il gradiente di rischio è influenzato dai determinanti cronici della prognosi rappresentati dall'età, dalla funzione ventricolare sinistra, dalla quantità di miocardio a rischio di ischemia e dalla suscettibilità miocardica alle aritmie.

CAPITOLO 2

VALUTAZIONE INIZIALE DEL PAZIENTE CON PRESUNTA ANGINA INSTABILE

Introduzione ed obiettivi

Se la conoscenza della fisiopatologia delle sindromi ischemiche acute fornisce la base concettuale delle possibili strategie terapeutiche, l'appropriata applicazione di queste strategie dipende dal grado di accuratezza con cui, sin dall'inizio, vengono valutati i pazienti che si presentano con un quadro clinico di "sospetto di angina instabile".

La valutazione iniziale del paziente con "sospetto di angina instabile" si articola in due momenti principali: **- diagnostico: stima della probabilità di cardiopatia ischemica e, successivamente, di angina instabile;** **- prognostico: valutazione del rischio di eventi ischemici maggiori (morte, infarto non fatale) a breve termine.**

Poiché l'esame clinico-anamnestico ed il tracciato elettrocardiografico (eventualmente completato dal dosaggio dei marcatori di danno miocardico) forniscono gli elementi indispensabili per la formulazione della diagnosi e della prognosi precoce, la valutazione dei pazienti con "sospetto di angina instabile" va fatta in un centro medico ove sia disponibile quanto meno un elettrocardiografo e mai per telefono⁶⁵ (evidenza di tipo B).

I pazienti con instabilità emodinamica o con recente perdita di coscienza dovrebbero preferibilmente essere valutati in un'unità di terapia intensiva o in un pronto soccorso adeguatamente attrezzato, ove sia possibile, se necessario, praticare la rianimazione cardiorespiratoria avanzata (evidenza di tipo C).

Valutazione diagnostica

La stima della probabilità di cardiopatia ischemica e, quindi, di angina instabile viene definita in base a⁶⁶: a) caratteristiche cliniche (tipicità della sintomatologia, andamento clinico recente, esame fisico); b) presenza di segni elettrocardiografici di ischemia nell'ECG di base o in corso di angina; c) dati anamnestici.

Caratteristiche cliniche. Il dolore toracico può schematicamente essere definito: "angina tipica", "angina probabile", "probabilmente non angina"⁶⁷.

"Angina tipica" è quella in cui la sintomatologia con i caratteri ben noti si manifesta a seguito di stress fisico o psichico e cessa prontamente con l'assunzione di nitrati sublinguali o interrompendo lo sforzo fisico. Nell'angina instabile, però, il dolore toracico oltre ad essere spesso più intenso e prolungato si può manifestare esclusivamente a riposo: quindi un dolore toracico a riposo che ha i caratteri dell'angina e cessa prontamente con la somministrazione sublinguale di nitrati va considerato come angina tipica.

In alcuni pazienti il dolore non è localizzato alla parete toracica anteriore ma in altra sede (braccia, mani, nuca, mandibola, epigastrio, ecc.): se la sintomatologia ha stretta correlazione con lo stress fisico o psichico e cessa prontamente con l'assunzione perlinguale di nitrati va considerata come "angina probabile". Più difficile è l'interpretazione di questi disturbi quando essi si manifestano solo a riposo, come può accadere nell'angina instabile.

Va sottolineato che una sintomatologia non tipica di angina, o più precisamente un dolore toracico di tipo pleurítico o accentuantesi alla digitopressione non esclude con certezza l'origine ischemica: infatti in alcuni studi si è osservato che fino al 10% di pazienti che si erano presentati con un dolore che poteva essere definito "probabilmente non angina", presentavano in realtà ischemia miocardica acuta⁶⁸.

Infine la sintomatologia causata da ischemia miocardica acuta si può manifestare non come dolore al torace o in altra sede, ma come critica, inedita dispnea a riposo, o come aggravamento della dispnea da sforzo o con altro corteo sintomatologico (sudorazione, nausea, vomito, palpitazioni, lipotimia, vertigini, marcata astenia, ecc.). Tali manifestazioni cliniche possono essere considerate come "equivalenti anginosi" in presenza di segni elettrocardiografici di ischemia; si dovrà comunque sospettare la loro origine ischemica nei pazienti con storia di cardiopatia ischemica, anche in assenza di nuovi segni di ischemia documentati.

Il riscontro all'esame obiettivo del cuore di un III tono o di un IV tono o di insufficienza mitralica in corso di dolore toracico rende la diagnosi di angina instabile altamente probabile. Anche la presenza di soffi vascolari periferici aumenta la probabilità di angina instabile.

Dati elettrocardiografici. L'ECG fornisce informazioni cruciali per la diagnosi di angina instabile⁶⁹. Alterazioni elettrocardiografiche che si sviluppano durante un episodio di dolore toracico e si risolvono quando il dolore cessa indirizzano decisamente verso l'origine ischemica della sintomatologia. Va ricordata però la possibilità di falsi negativi elettrocardiografici in circa il 5% dei pazienti con ischemia miocardica acuta: pertanto la normalità del tracciato elettrocardiografico durante dolore non esclude la diagnosi di angina instabile ma indica solamente una minor probabilità di sviluppare eventi cardiaci a breve termine⁷⁰.

Il riscontro di alterazioni elettrocardiografiche al di fuori dell'episodio sintomatico non sempre aiuta nell'interpretazione della sindrome clinica, specie se non è disponibile un precedente tracciato di riferimento. Comunque, nel tracciato di base alterazioni quali sopra o sottoslivellamento del tratto ST > 1 mm o la presenza di onde T negative profonde a branche simmetriche in molte derivazioni, in assenza di segni di ipertrofia ventricolare sinistra, di blocchi di branca, di preeccitazione ventricolare o di digitale, aumentano la probabilità

di ischemia miocardica. Da notare che il sopraslivellamento del tratto ST si può riscontrare anche nella pericardite (in cui di solito è presente in quasi tutte le derivazioni ed è associato a dolore di tipo pericarditico più che stenocardico) oppure si può riscontrare, specialmente nel giovane, come variante normale.

Il sottoslivellamento del segmento ST < 1 mm, onde T negative < 1 mm in derivazioni con R dominanti e alterazioni non specifiche del segmento ST e dell'onda T sono associati ad una probabilità bassa/intermedia di cardiopatia ischemica^{68,71}.

Dati anamnestici. Nei pazienti asintomatici all'atto della presentazione, con esame obiettivo normale e senza chiari segni elettrocardiografici di ischemia, la probabilità di angina instabile va valutata anche in base ai criteri anamnestici (storia di cardiopatia ischemica, fattori di rischio coronarico, altre localizzazioni della malattia aterosclerotica, età, sesso). In particolare, la storia di cardiopatia ischemica suggerisce che la probabilità che i disturbi recenti/attuali siano da riferire ad angina instabile è alta. La probabilità di cardiopatia ischemica e quindi di angina instabile aumenta inoltre proporzionalmente all'età; a parità di età, l'uomo ha probabilità di cardiopatia ischemica maggiore rispetto alla donna fino alla menopausa. Tra i fattori di rischio coronarico, il diabete mellito è quello maggiormente correlato alla probabilità di ischemia miocardica.

Probabilità di angina instabile

In base ai criteri clinici, elettrocardiografici e anamnestici prima esposti i pazienti con sospetto di angina instabile, nel corso della valutazione iniziale, possono essere schematicamente catalogati in sottogruppi a probabilità alta, intermedia o bassa di cardiopatia ischemica. La misurazione delle troponine non è utile a definire la probabilità di angina, dal momento che possono riscontrarsi elevazioni in presenza di danno miocardico di eziologia diversa dall'ischemia miocardica acuta e che, al contrario, non si osservano elevazioni nel 70% circa dei pazienti con angina instabile (evidenza di tipo C).

La maggior parte dei pazienti con vera angina instabile saranno identificati nell'ambito di quelli a probabilità alta/intermedia di cardiopatia ischemica.

È bene sottolineare che il percorso diagnostico seguito nella valutazione iniziale deve tenere conto di molte variabili e non si presta a semplici schematizzazioni. La presenza di angina tipica o "equivalenti anginosi" che si protraggono oltre 30 min, con segni elettrocardiografici di ischemia acuta, indirizza verso la diagnosi di infarto miocardico probabile più che di angina instabile. Tra i pazienti nei quali si sospetta la diagnosi di angina instabile, si va da quelli con segni elettrocardiografici transitori di ischemia miocardica nei quali la diagnosi può considerarsi certa, a quelli in

cui manca la documentazione elettrocardiografica durante dolore nei quali la probabilità della diagnosi è più o meno alta in rapporto alla tipicità delle manifestazioni cliniche ed ai criteri anamnestici prima ricordati. Peraltro la diagnosi ipotizzata nella fase iniziale può variare con il trascorrere delle ore in rapporto all'acquisizione di dati strumentali o ematochimici o all'evoluzione clinica: per esempio un'angina instabile considerata tipica può rivelarsi un infarto miocardico non Q, in presenza di aumento dei marcatori di danno miocardico; di converso un'angina instabile considerata poco probabile, sulla base dei sintomi, può diventare molto probabile se in corso di un nuovo episodio anginoso compaiono segni elettrocardiografici di ischemia.

Un tipo particolare di angina instabile è l'angina vasospastica che dal punto di vista elettrocardiografico è caratterizzata da episodi di sopraslivellamento transitorio del tratto ST, talvolta accompagnati da aritmie ventricolari. Dal punto di vista clinico, soprattutto nei pazienti che non presentano stenosi critiche, l'angina vasospastica è caratterizzata dalla presenza di dolori anginosi a riposo che sono spesso notturni ed "a grappolo" e, talvolta, accompagnati da palpitazioni, con tolleranza allo sforzo ben preservata.

Nei pazienti con probabilità bassa di cardiopatia ischemica, ma con disturbi protratti, resistenti al trattamento iniziale, e senza chiari segni elettrocardiografici di ischemia, dovrà essere valutata, con estrema urgenza, mediante un riesame clinico-anamnestico e ulteriori indagini strumentali, la possibile esistenza, in alternativa alla patologia ischemica, di altre gravi affezioni (dissezione aortica, embolia polmonare, pneumotorace, tamponamento cardiaco, rottura o ischemia di organi intraddominali, ecc.). In questi pazienti vanno prese in considerazione anche altre possibili diagnosi, quali ulcera peptica, malattie acute della colecisti e delle vie biliari, malattia da reflusso gastroesofageo, spasmo esofageo, patologia muscolo-scheletrica, ecc.

Quanto detto in questo paragrafo è riassunto nella tabella IV.

Valutazione prognostica

Nella valutazione iniziale del paziente con angina instabile, in assenza di fattori precipitanti extracoronarici quali anemia, febbre, infezioni, ipotensione, ipertensione non controllata, tachiaritmie, tireotossicosi od ipossiemia secondaria ad insufficienza respiratoria, i fattori dei quali va tenuto conto per la previsione del rischio a breve termine di eventi maggiori sono quelli clinici riassunti nella tabella V. È inoltre opportuno prendere in considerazione:

- dati strumentali rapidamente disponibili sullo stato della funzione ventricolare sinistra (da ottenere all'ingresso);
- anatomia coronarica (ovviamente se disponibile).

Tabella IV. Probabilità di cardiopatia ischemica, e quindi di angina instabile, basata su caratteri del dolore toracico, elettrocardiogramma (ECG) ed anamnesi.

Probabilità alta	Probabilità intermedia	Probabilità bassa
<i>Almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>	<i>Assenza di fattori di probabilità alta e almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>	<i>Assenza di fattori di probabilità alta o intermedia:</i>
Angina tipica o "equivalenti anginosi" tipici	Angina probabile	Dolore toracico considerato probabilmente non angina
Angina probabile in uomini > 60 anni o donne > 70 anni con almeno due fattori di rischio* o anamnesi positiva per cardiopatia ischemica e/o per vasculopatia periferica	Dolore toracico considerato probabilmente non angina in pazienti con almeno due fattori di rischio* o anamnesi positiva per cardiopatia ischemica	
Angina probabile in pazienti con sotto o soprasslivellamento del tratto ST > 1 mm od onde T negative profonde nelle derivazioni precordiali in assenza di digitalizzazione e senza segni di ipertrofia, difetti di conduzione o preeccitazione all'ECG	Dolore toracico considerato probabilmente non angina in pazienti con sottoslivellamento del tratto ST > 0.05 mm e < 1 mm od onde T negative non profonde in derivazioni con onda R	
Alterazioni ischemiche transitorie dell'ECG		

* fattori di rischio: diabete, ipertensione, fumo, ipercolesterolemia, anamnesi familiare di cardiopatia ischemica < 50 anni. La stima della probabilità di angina instabile è un processo complesso e condizionato da numerose variabili che non possono essere facilmente schematizzate in una semplice tabella. Pertanto, la tabella non può offrire indicazioni rigide e va interpretata in maniera flessibile.

Tabella V. Rischio a breve termine di infarto o di morte in pazienti con angina instabile.

Rischio alto	Rischio intermedio	Rischio basso
<i>Almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>	<i>Assenza di criteri d'alto rischio e almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>	<i>Assenza di rischio alto o intermedio e almeno una delle seguenti caratteristiche:</i>
Angina a riposo nell'ultimo giorno, in particolare se protratta (> 20 min) e/o ricorrente	Angina a riposo nelle ultime 2 settimane	Angina da sforzo di nuova insorgenza
Angina a riposo nelle ultime 2 settimane accompagnata da: a) <i>sintomi o segni di instabilità emodinamica e/o elettrica</i> , b) alterazioni marcate e diffuse della ripolarizzazione (in particolare sottoslivellamento del tratto ST), e/o c) <i>elevazione della troponina indicativa di danno miocardico in atto o recente (specie se associata ad elevazione della proteina C-reattiva, in assenza di malattie infiammatorie o neoplastiche)</i>	Riduzione della soglia anginosa in pazienti con angina preesistente e: a) infarto pregresso; b) segni di scompenso cardiaco; c) onde Q patologiche; d) sottoslivellamento del tratto ST > 1 mm od onde T negative profonde nelle derivazioni precordiali; o e) precedenti interventi di rivascularizzazione miocardica	Riduzione della soglia anginosa in pazienti con angina preesistente
Infarto miocardico acuto nelle ultime 2 settimane seguito da episodi ricorrenti di angina		

La stima del rischio a breve termine di infarto o morte nell'angina instabile è un processo complesso e condizionato da numerose variabili che non possono essere facilmente schematizzate in una semplice tabella. Pertanto, la tabella non può offrire indicazioni rigide e va interpretata in maniera flessibile.

Per quanto riguarda i criteri clinici già ricordati, gli indicatori principali di prognosi infausta a breve-medio termine sono la durata e frequenza degli episodi anginosi e la presenza di angina a riposo recente⁷². Nei pazienti in cui l'instabilità clinica si è manifestata in corso di terapia antischemica ed antiaggregante è più pro-

babile che risulti inefficace anche il trattamento medico intensivo intraospedaliero.

Tra i criteri elettrocardiografici, ulteriori indicatori prognostici negativi sono: alterazioni transitorie marcate e diffuse della ripolarizzazione durante angina⁷³; alterazioni marcate della ripolarizzazione persistenti do-

po cessazione del dolore⁷⁴; alterazioni indicative di malattia dell'arteria discendente anteriore prossimale (onde T negative profonde e simmetriche nelle derivazioni precordiali che si normalizzano durante angina)⁷⁵.

Tra i criteri bioumorali l'elevazione della troponina³⁴ e della proteina C-reattiva⁶² rappresentano un importante indice prognostico negativo.

Come già ricordato, l'esame obiettivo può evidenziare segni di scompenso cardiaco (turgore giugulare, edemi declivi ed epatomegalia, segni di stasi polmonare) o segni di rigurgito mitralico che possono accentuarsi durante crisi anginosa, associati ad una prognosi peggiore. È tuttavia auspicabile una pronta valutazione ecocardiografica, in quanto la funzione ventricolare sinistra può essere gravemente compromessa anche in assenza di segni di scompenso cardiaco. Se il paziente ha eseguito in precedenza una coronarografia, è importante prenderne in considerazione il risultato.

Va sottolineato, tuttavia, che non sono ancora disponibili studi di stratificazione del rischio ben condotti, che, tenendo conto delle molteplici variabili prognostiche, consentano di definire un grado di rischio applicabile con buona approssimazione al singolo paziente. Gli schemi classificativi finora proposti mancano in parte di una validazione clinica basata su studi osservazionali prospettici e tengono conto, peraltro, solo di poche variabili prognostiche. Va inoltre osservato che la stima del rischio di eventi ischemici maggiori a breve termine, cui si perviene inizialmente in base ad alcuni parametri clinici ed elettrocardiografici e bioumorali, può avere validità limitata nel tempo: cioè nel prosieguo del decorso clinico della malattia, eventi sopraggiunti (per esempio la ricorrenza di ischemia) o l'acquisizione di nuovi dati (per esempio lo stato della funzione ventricolare sinistra) implicano un aggiornamento ed una ridefinizione della prognosi.

I dati clinici, elettrocardiografici e bioumorali generalmente disponibili al momento della prima osservazione del paziente sulla base dei quali è possibile effettuare una prima stratificazione di rischio e basare le decisioni circa la necessità ed il tipo del ricovero sono schematizzati nella tabella V.

Necessità e modalità del ricovero sulla base della valutazione diagnostica e stratificazione prognostica

La valutazione prognostica iniziale si embrica cronologicamente con la valutazione diagnostica; quindi si può riferire, specie nelle fasi molto iniziali, non solo a pazienti con probabilità alta di cardiopatia ischemica la cui diagnosi finale potrà però essere di infarto acuto del miocardio invece che di angina instabile, ma anche a pazienti con probabilità bassa o intermedia di cardiopatia ischemica, tra i quali sono compresi anche pazienti la cui diagnosi finale sarà di malattia non ischemica. Nel tentativo di fornire linee guida di facile applicabilità, si

corre, a volte, il rischio di semplificare eccessivamente. Pertanto le linee guida proposte per definire la necessità e la modalità del ricovero di pazienti con sospetto di angina instabile rappresentano un punto di partenza valido, ma generale che non necessariamente può essere schematicamente applicato ad ogni singolo paziente.

Facendo riferimento agli schemi classificativi proposti e, più in generale, alle informazioni disponibili ad oggi sulla prognosi a breve termine dell'angina instabile, sembra opportuno, per un approccio clinico razionale, tentare di identificare, già in fase di valutazione iniziale, un gruppo di pazienti a "probabilità alta" di cardiopatia ischemica che vanno poi distinti in pazienti a "rischio alto" che necessitano di ricovero immediato in unità coronarica per ottenere un monitoraggio continuo dell'ECG e, se necessario, emodinamico e pazienti a "rischio basso" che non necessitano di ricovero e possono essere seguiti ambulatoriamente. I pazienti invece con "probabilità alta" di cardiopatia ischemica che presentano "rischio intermedio" necessitano di ricovero in una corsia cardiologica dove sia possibile eseguire gli opportuni esami diagnostici e l'ECG a 12 derivazioni durante dolore. I pazienti con "probabilità intermedia" di cardiopatia ischemica possono essere inizialmente valutati in ambulatorio dove possono essere ristratificati sulla base del rischio qualora la diagnosi di angina instabile dovesse essere confermata. Infine i pazienti con "probabilità bassa" di cardiopatia ischemica escono dalle linee guida sull'angina instabile e necessitano di un approccio individuale (Fig. 3) (evidenza di tipo C).

Trattamento iniziale

Gli obiettivi del trattamento iniziale sono: la stabilizzazione clinica e la limitazione dell'incidenza di eventi ischemici maggiori a breve termine.

La valutazione iniziale del paziente con angina instabile deve prevedere la ricerca sistematica di tutte quelle condizioni cliniche (diabete non compensato, febbre, anemia, ipertiroidismo, aritmie ad alta frequenza ventricolare, ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata, valvulopatia aortica, cardiomiopatia ipertrofica) che, aumentando il consumo miocardico di ossigeno o riducendone l'apporto, sono in grado di provocare o esacerbare l'ischemia miocardica, specie in presenza di aterosclerosi coronarica ostruttiva.

La scelta del trattamento da praticare, i tempi di intervento, la sede in cui iniziare il trattamento variano a seconda della presentazione clinica e del profilo prognostico del paziente. Le modalità di impiego e le ragioni dell'uso dei singoli farmaci verranno descritti in dettaglio nel Capitolo 4. L'esposizione che segue riguarda la strategia terapeutica immediata da adottare dopo aver operato la suddetta valutazione diagnostica e stratificazione prognostica.

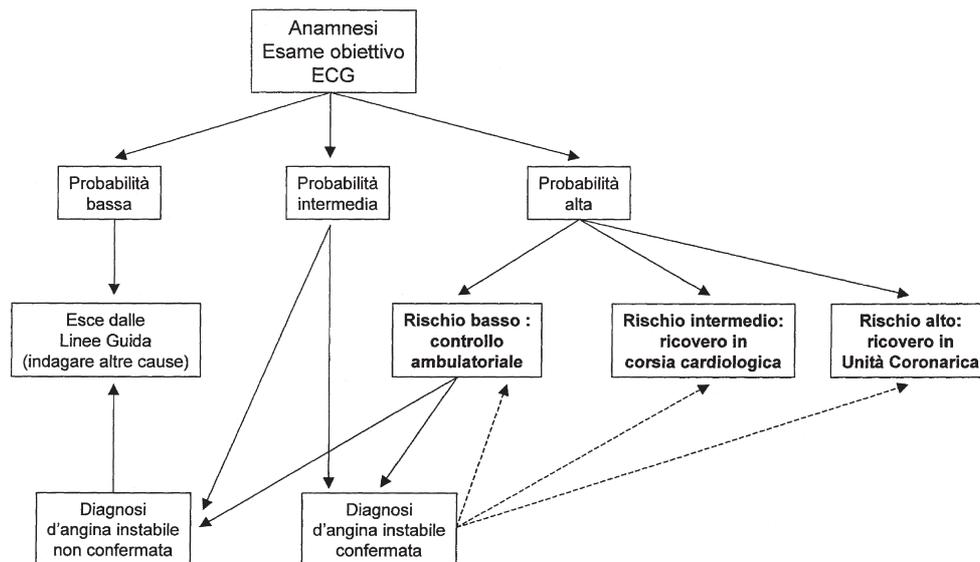


Figura 3. Valutazione iniziale del paziente con sospetto di angina instabile. Le frecce tratteggiate si riferiscono al caso in cui, se la diagnosi di angina instabile è confermata, il paziente a probabilità alta ma a rischio basso e il paziente a probabilità intermedia possono essere gestiti in diversi ambienti di cura (ambulatoriale od ospedaliero) in relazione all'andamento clinico e al risultato degli esami non invasivi (vedere anche Fig. 4).

I pazienti con probabilità alta di angina instabile e rischio basso, che saranno seguiti ambulatoriamente, dovrebbero ricevere terapia antianginosa per via orale ed aspirina a meno che non vi sia una chiara controindicazione, quale un'emorragia maggiore in atto, una condizione fortemente predisponente ad un'emorragia maggiore (ad esempio, una coagulopatia grave congenita o acquisita, un sanguinamento recente d'ulcera peptica o una malattia infiammatoria cronica intestinale in fase attiva), o ipersensibilità all'aspirina (evidenza di tipo A). In questi casi si può somministrare ticlopidina (evidenza di tipo B) o clopidogrel (evidenza di tipo B). Una controindicazione all'uso di farmaci antiplastrinici in generale è rappresentata da piastrinopenie e piastrinopatie gravi (vedere Capitolo 3).

I pazienti con probabilità alta di angina instabile ed a rischio alto oltre all'aspirina dovrebbero ricevere trattamento con eparina non frazionata o a basso peso molecolare ed essere trasferiti immediatamente in unità coronarica (evidenza di tipo A). La somministrazione di ossigeno è indicata solo nei pazienti con cianosi e ipossiemia documentata (evidenza di tipo C) (vedere Capitolo 4).

I pazienti con probabilità alta di angina instabile e rischio intermedio potrebbero ricevere, oltre all'aspirina, eparina non frazionata o a basso peso molecolare sulla base delle caratteristiche individuali del paziente ed essere trasferiti immediatamente in una corsia cardiologica (evidenza di tipo C) (vedere Capitolo 5).

Nella maggior parte dei pazienti con angina instabile i sintomi ed i segni di ischemia regrediscono o si riducono sensibilmente con il trattamento medico intensivo nell'arco di 20-30 min.

Se la sintomatologia persiste per periodi maggiori di 30 min dopo aver iniziato il trattamento medi-

co intensivo bisogna valutare la possibilità di alternative diagnostiche:

1. in presenza di persistenti segni elettrocardiografici di ischemia è probabile l'evoluzione verso l'infarto acuto del miocardio; in tal caso l'angina deve essere considerata refrattaria e trattata di conseguenza (vedere Capitolo 4);
2. in assenza di segni elettrocardiografici di ischemia bisogna sospettare la presenza di altre gravi patologie (dissezione aortica, embolia polmonare, pneumotorace, tamponamento cardiaco, rottura o ischemia di organi intraddominali, ecc.).

Durata della valutazione iniziale

La valutazione iniziale che comprende non solo i momenti diagnostico e prognostico, ma anche la decisione circa la strategia terapeutica da adottare inizialmente, dovrebbe essere completata nel più breve tempo possibile.

Informazioni da fornire al paziente

Al termine della valutazione iniziale il paziente ed i suoi familiari debbono essere informati della probabile diagnosi cui si è pervenuti, del decorso prevedibile della malattia, delle possibilità di recupero e di reinserimento nel tessuto sociale, dei presupposti razionali che giustificano di volta in volta le scelte terapeutiche. Un buon livello di comunicazione attenua lo stato d'ansia che colpisce quasi sempre un paziente con un problema cardiaco acuto e che spesso è accentuato dal fatto che il paziente non conosce il medico o il gruppo di medici cui è affidata la sua salute.

CAPITOLO 3

LINEE GUIDA PER PAZIENTI CHE NON NECESSITANO DI RICOVERO

Introduzione

I pazienti con angina instabile a rischio basso (Tab. V) non necessitano di ricovero (evidenza di tipo C).

La valutazione di questi pazienti va completata entro 72 ore e deve comprendere, oltre agli esami diagnostici cardiologici non invasivi finalizzati a confermare la diagnosi di cardiopatia ischemica e a stratificarne il rischio, anche la ricerca sistematica dei fattori precipitanti cardiaci e non cardiaci che, aumentando il consumo miocardico di ossigeno, possano spiegare l'insorgenza o il peggioramento della sintomatologia anginoso. In ogni paziente andranno pertanto sempre ricercate, nel tempo più breve possibile, le seguenti situazioni cliniche e patologie concomitanti: ipertensione, anemia, ipertiroidismo, aritmie, ipertensione arteriosa, cardiomiopatia ipertrofica, stenosi aortica, incremento dello stress fisico e/o psichico, scarsa compliance nell'assunzione della terapia eventualmente in corso.

Obiettivi

Gli obiettivi da perseguire di fronte ad un paziente con diagnosi di angina instabile giudicata a basso rischio e trattata ambulatoriamente sono:

- **inizio di una terapia medica (o potenziamento di una terapia già in corso) adeguata a controllare la sintomatologia e a ridurre il rischio di eventi cardiaci gravi;**
- **ristratificazione del rischio dopo le misure terapeutiche adottate per valutare eventuali indicazioni alla coronarografia ed alla rivascolarizzazione coronarica.**

Terapia ambulatoriale

La terapia ambulatoriale dei pazienti con angina instabile si basa principalmente sulle seguenti categorie di farmaci: antiaggreganti, nitroderivati, betabloccanti, calcioantagonisti, statine.

Le ragioni dell'uso dei singoli farmaci verranno descritte in dettaglio nel Capitolo 4.

Antiaggreganti. La terapia con aspirina alla dose di 80-160 mg/die deve essere sempre adottata in tutti i pazienti con angina instabile che non presentino controindicazioni assolute (grave piastrinopenia o piastrinopatia, ipersensibilità al farmaco o sanguinamento o rischio di sanguinamento gastrointestinale importante) (evidenza di tipo A).

In coloro nei quali non può essere utilizzata l'aspirina e non presentano piastrinopenia o piastrino-

patia grave è consigliabile l'inizio di terapia con ticlopidina alla dose di 250 mg 2 volte al dì (evidenza di tipo B) o di clopidogrel 75 mg/die (evidenza di tipo B).

Betabloccanti. L'impiego dei betabloccanti è indicato in tutti i pazienti con angina instabile che non presentano controindicazioni al loro uso (evidenza di tipo B).

La scelta del farmaco, non essendoci dimostrazioni di diversa efficacia fra i vari componenti della classe, deve essere basata sulla consuetudine del medico con i vari betabloccanti e sulla risposta individuale.

Nitroderivati. I pazienti con angina instabile, in particolare quelli con angina all'esordio devono essere adeguatamente istruiti sull'uso dei nitroderivati per via sublinguale sia per risolvere la crisi in atto, sia per prevenirle nelle situazioni di stress psico-fisico non evitabili (evidenza di tipo C).

L'utilizzazione dei nitrati ad azione prolungata o transdermica è limitata dal problema della tolleranza. Pertanto è meglio usarli in associazione a betabloccanti a meno che non esistano controindicazioni all'uso dei betabloccanti (evidenza di tipo C).

Per limitare il problema della tolleranza il trattamento farmacologico con nitroderivati ad azione prolungata deve essere eseguito utilizzando una finestra terapeutica di almeno 8 ore quotidiane, così da ripristinare la sensibilità al farmaco. Nella maggior parte dei pazienti, che presentano di solito episodi diurni, è opportuno somministrare le compresse di nitrati ad azione prolungata (20-40 mg) al mattino ed al pomeriggio, evitando la dose serale (cosiddetta somministrazione asimmetrica). Se è usato il cerotto (5-15 mg) è opportuno metterlo al mattino e rimuoverlo alla sera.

Calcioantagonisti. I calcioantagonisti non diidropiridinici possono essere impiegati in associazione quando i sintomi non rispondono a dosi adeguate di betabloccanti e nitrati o come prima scelta nei pazienti che non tollerano tali farmaci (evidenza di tipo C).

La nifedipina può essere impiegata quando i sintomi non rispondono a dosi adeguate di betabloccanti e nitrati, ma sempre in associazione a betabloccanti (evidenza di tipo A).

I calcioantagonisti rappresentano il farmaco di prima scelta, insieme ai nitrati, nei soggetti con angina vasospastica (evidenza di tipo B).

Statine. Le statine sono particolarmente raccomandate nei pazienti con angina instabile e colesterolo LDL > 125 mg/dl (evidenza di tipo A).

Le statine sono efficaci nel ridurre il rischio di infarto e di mortalità sia coronarica che totale nei pazienti che hanno superato un episodio coronarico acuto. L'effetto è particolarmente significativo per livelli di colesterolo LDL > 125 mg/dl⁶.

Autovalutazione dei sintomi

La gestione ambulatoriale dell'angina instabile deve coinvolgere in maniera attiva il paziente che deve imparare a riconoscere il sintomo angina e a differenziarlo da altri dolori toracici derivanti da patologie diverse concomitanti. È inoltre necessario che egli sia educato ad essere un attento osservatore della propria sintomatologia annotando il numero degli episodi anginosi, i fattori scatenanti, la variazione di intensità e di durata del dolore, la risposta ai nitrati sublinguali e l'insorgenza di nuovi sintomi di accompagnamento. Il paziente deve sapere che la comparsa di crisi più prolungate e intense e/o a riposo e/o meno sensibili ai nitrati sublinguali e l'eventuale concomitanza di dispnea o palpitazioni devono indurlo a contattare rapidamente il centro cardiologico di riferimento. La mancata regressione della sintomatologia anginosa dopo l'assunzione di 3 compresse di nitrati sublinguali, a distanza di 5 min l'una dall'altra, deve indurre il paziente a rivolgersi nel più breve tempo possibile al pronto soccorso.

La mancata capacità da parte del paziente ad effettuare una corretta autovalutazione dei sintomi, sia per ragioni intellettive che per motivi socio-culturali e la non raggiungibilità in tempi brevi di una struttura cardiologica adeguata sono importanti controindicazioni alla gestione ambulatoriale dell'angina instabile.

Informazioni da fornire al paziente

L'attuazione di un corretto stile di vita è fondamentale per il trattamento e dell'angina instabile e per la prevenzione di eventi cardiaci gravi nel futuro. L'abolizione del fumo di sigaretta ed il controllo del peso corporeo sono obiettivi che devono essere perseguiti da tutti i pazienti con coronaropatia. Nell'angina instabile il riposo sia fisico che psichico costituiscono una condizione indispensabile allo scopo di ridurre il più possibile il lavoro del cuore e quindi il consumo di ossigeno miocardico. Il paziente deve pertanto essere invitato ad abbandonare momentaneamente il suo lavoro, ad evitare condizioni di stress emotivo, a trascorrere gran parte della giornata a riposo e a consumare pasti leggeri. L'assunzione di tè e caffè non è sconsigliata se fatta con moderazione. Un bicchiere di vino a pasto non solo non è controindicato, almeno in pazienti che non presentano ipertensione o scompenso gravi, ma è addirittura raccomandabile. È necessario spiegare al paziente che l'attuazione di questi accorgimenti, insieme alla scrupolosa assunzione della terapia medica, può consentire il superamento della fase critica della malattia in poche settimane e quindi la ripresa di una vita normale in tempi brevi. Qualora la personalità del paziente o situazioni stressanti contingenti ed inevitabili facciano presupporre livelli d'ansia elevati, può essere utile una blanda terapia ansiolitica.

Pianificazione dei controlli successivi

Dopo la prima visita che ha consentito di porre la diagnosi il paziente va rivalutato in tempi molto brevi (in genere entro 7 giorni) per potere, in base alla sintomatologia e agli eventuali effetti collaterali presentati, ottimizzare la posologia dei farmaci prescritti, riservando il ricovero ai pazienti che dovessero presentare peggioramento dei sintomi anginosi nonostante la terapia somministrata. Nei pazienti che non necessitano di ricovero il controllo successivo va programmato 2-3 settimane dopo l'aggiornamento della terapia. In questa occasione, è opportuno eseguire una nuova stratificazione del rischio avvalendosi, se necessario, di esami diagnostici non invasivi (evidenza di tipo C) (vedere Capitolo 6).

La gestione ambulatoriale dell'angina instabile deve prevedere una serie di controlli ravvicinati allo scopo di verificare le condizioni del paziente e l'efficacia e la tollerabilità della terapia farmacologica. Qualora le condizioni cliniche del paziente siano considerate soddisfacenti (assenza di angina o sintomi lievi e ben tollerati dal paziente, prova da sforzo negativa o solo debolmente positiva ad alto carico, buona funzione ventricolare) si potrà proseguire con la sola terapia medica ed evitare il ricovero (Fig. 4).

CAPITOLO 4

LINEE GUIDA PER PAZIENTI RICOVERATI IN UNITÀ CORONARICA

Introduzione

L'unità coronarica per l'intensità dell'osservazione e la solerzia con cui possono essere presi i provvedimenti diagnostici e terapeutici anche più impegnativi deve essere utilizzata per il ricovero dei pazienti considerati a rischio alto di morte o di infarto (Tab. V).

Obiettivi degli interventi

Gli obiettivi degli interventi devono essere finalizzati:

- alla rimozione del dolore toracico se ancora presente ed alla regressione di eventuali altri sintomi;
- alla prevenzione totale o alla riduzione della frequenza e della durata degli episodi di ischemia miocardica transitoria, anche se asintomatici;
- al tempestivo riconoscimento e alla terapia delle complicanze emodinamiche;
- alla definizione della strategia diagnostica e terapeutica più appropriata.

Nel bagaglio terapeutico dell'angina instabile rientrano tutti gli interventi in grado di interferire sull'eziopatogenesi e sulla fisiopatologia dell'ischemia miocardica e perciò capaci di inibire la formazione del trombo su una placca instabile, di prevenire lo spasmo corona-

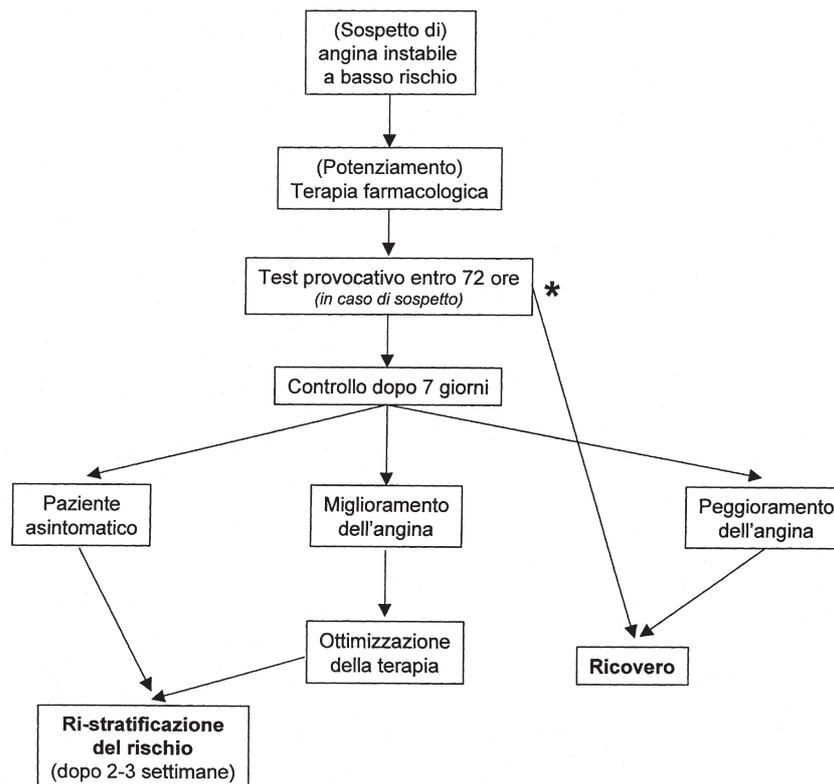


Figura 4. Valutazione del paziente con angina instabile che inizialmente non necessita il ricovero (ovvero il paziente a probabilità alta ma a rischio basso e il paziente a probabilità intermedia). È necessario ricoverare in ambiente cardiologico (per stabilizzare i sintomi e/o procedere ad accertamenti invasivi) i pazienti che mostrano caratteristiche di rischio intermedio-alto al test provocativo eseguito per confermare la diagnosi (vedere Capitolo 6) e coloro che mostrano peggioramento dei sintomi nonostante terapia farmacologica adeguata. * se il test indica rischio intermedio-alto.

rico ed infine di ridurre il lavoro del cuore. Si dà per scontato che siano state esplorate e si sia proceduto alla rimozione di eventuali cause di angina secondaria a sovraccarichi di pressione o volume da vizio valvolare, ad anemia grave, a grave disfunzione ormonale.

Una volta conseguita la risoluzione dell'attacco ischemico eventualmente in atto bisogna informare il paziente sulla causa della malattia in atto e definire le strategie diagnostiche e terapeutiche necessarie.

Trattamento farmacologico (Tab. VI)

Aspirina. L'aspirina deve essere somministrata 1 volta al giorno alla dose di 300 mg il primo giorno e, successivamente, di 80-160 mg in tutti i pazienti che non presentino controindicazioni assolute (grave piastrinopenia o piastrinopatia, ipersensibilità al farmaco o sanguinamento o rischio di sanguinamento gastrointestinale importante) (evidenza di tipo A).

L'azione dell'aspirina deve essere fondamentale attribuita alla sua capacità di inibire l'aggregazione piastrinica. La sua efficacia è ben documentata da trial di medie e grandi dimensioni sia nell'angina instabile che nell'infarto miocardico acuto⁷⁷. Deve essere proseguita a tempo indeterminato. Deve essere posta attenzione all'insorgenza degli effetti collaterali più comuni (disturbi ed emorragie gastrointestinali).

Ticlopidina e clopidogrel. I soggetti con controindicazioni all'uso dell'aspirina che non presentano piastrinopenia o piastrinopatia grave devono essere trattati con ticlopidina alla dose di 250 mg 2 volte al dì (evidenza di tipo B) o con clopidogrel alla dose di 75 mg/die (evidenza di tipo B).

La ticlopidina è un farmaco antiplastrinico che inibisce l'aggregazione attraverso il blocco del recettore per l'ADP presente sulla membrana piastrinica. L'effetto del farmaco è evidenziabile solo dopo 48 ore dall'inizio della sua somministrazione e pertanto non è utile quando è richiesta un'azione rapida. Nei pazienti con angina instabile la ticlopidina è più efficace del placebo nel ridurre morte ed infarto a 6 mesi⁷⁸. La ticlopidina ha due importanti effetti collaterali: la neutropenia (che compare di solito dopo alcune settimane di trattamento), e la porpora trombotica trombocitopenica. Inoltre, alle dosi consigliate, è scarsamente tollerata a livello gastrico.

Il clopidogrel è derivato dalla tienopiridina analogo della ticlopidina. Ha lo stesso meccanismo d'azione (blocco del recettore per l'ADP), ma è associato ad una minore incidenza degli effetti collaterali gravi della ticlopidina. Anche il profilo farmacocinetico appare più favorevole in quanto l'effetto antiplastrinico compare più rapidamente. Il farmaco viene utilizzato alla dose di 75 mg/die. In pazienti stabili il clopidogrel è lievemente superiore all'aspirina nel prevenire infarto o ictus⁷⁹.

Tabella VI. Modalità di somministrazione dei farmaci nei pazienti con angina instabile ricoverati in unità coronarica.

Farmaco	Indicazione	Controindicazioni	Dosi
Aspirina	Sempre	Grave piastrinopenia, ipersensibilità, emorragie gastrointestinali recenti	Dose iniziale: 300 mg per os Mantenimento 80-160 mg/die per os
Inibitori del recettore piastrinico dell'ADP	Controindicazioni all'aspirina	Grave piastrinopenia	<u>Ticlopidina</u> : 250 mg per os ogni 12 ore <u>Clopidogrel</u> : 75 mg/die per os
Inibitori non competitivi della GP IIb/IIIa (abciximab)	Pazienti per i quali è programmata la rivascularizzazione percutanea entro 24 ore*	Come eparina non frazionata (potenziamento dell'effetto emorragico) o piastrinopenia grave	Bolo: 0.25 mg/kg Infusione: 0.125 µg/kg/min per 24 ore
Inibitori competitivi della GP IIb/IIIa	Pazienti refrattari o ad alto rischio (tropicina elevata) Pazienti per i quali è programmata coronarografia seguita da eventuale rivascularizzazione miocardica	Come eparina non frazionata (potenziamento dell'effetto emorragico) o piastrinopenia grave	<u>Eptifibatide</u> : Bolo: 180 µg/kg Infusione: 2.0 µg/kg/min per almeno 48 ore (in generale 72 ore) <u>Tirofiban</u> : Bolo: 0.4 µg/kg/min per 30 min Infusione: 0.10 µg/kg/min per almeno 48 ore (in generale 72 ore)
Eparina non frazionata	Sempre (oppure: eparine a basso peso molecolare)	Emorragia in atto o alto rischio emorragico, ictus recente, storia di trombocitopenia indotta da eparina	Dose iniziale: 5000 UI Mantenimento: 800-1000 UI/ora, modificare in seguito così da mantenere l'aPTT tra 1.5 e 2.5 volte quello del plasma di riferimento Durata del trattamento: almeno 48-72 ore
Eparine a basso peso molecolare	Sempre (oppure: eparina non frazionata)	Come eparina non frazionata	<u>Enoxaparina</u> ** 100 UI/kg 2 volte/die s.c. (eventualmente preceduta da bolo di 3000 UI e.v.) <u>Dalteparina</u> : 120 UI/kg 2 volte/die s.c. <u>Nadroparina</u> : 87 UI/kg 2 volte/die s.c. Durata del trattamento: 6 giorni circa
Betabloccanti	Sempre con l'eccezione dei pazienti con angina vasospastica	BAV II-III; frequenza cardiaca < 60 b/min; pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg; insufficienza cardiaca	<u>Metoprololo</u> : Dose iniziale: 5 mg e.v. in 1-2 min ripetuti ogni 5 min fino 15 mg Mantenimento: 25-50 mg per os a partire da 1-2 ore dopo il carico, ogni 6-8 ore <u>Propranololo</u> : Dose iniziale: 0.5-1 mg e.v. lentamente Mantenimento: 40-80 mg per os a partire da 1-2 ore dal carico ogni 6-8 ore <u>Esmololo</u> : Dose iniziale: 0.1-0.5 mg/kg e.v. in 4-5 min Mantenimento: 0.1 mg/kg/min e.v. seguita da incrementi di 0.05 mg/kg/min ogni 10-15 min fino a 0.20 mg/kg/min <u>Atenololo</u> : Dose iniziale: 5 mg e.v. in 2-5 min, seguiti da altri 5 mg dopo 5 min Mantenimento: 25-100 mg/die per os a partire da 1-2 ore dopo il carico
Nitrati	Angina vasospastica. Negli altri casi quando i sintomi non sono ben controllati dalla terapia con eparina ed aspirina (o ticlopidina o clopidogrel) e da betabloccanti	Pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg	Dose iniziale: <u>nitroglicerina</u> 0.35 mg o <u>isosorbide dinitrato</u> 5 mg s.l. ripetuti ogni 5-10 min se persiste angina oppure un bolo e.v. di 0.25-0.5 mg o 2 mg, rispettivamente Mantenimento: 5-10 µg/min e.v. di <u>nitroglicerina</u> o 15-30 µg/min e.v. di <u>isosorbide dinitrato</u> con incrementi di 10 µg/min ogni 10 min fino al conseguimento di una riduzione della pressione arteriosa dal 10 al 30%, comunque non < 90 mmHg
Calcioantagonisti	Angina vasospastica. Negli altri casi quando i sintomi non sono ben controllati dalla terapia con eparina ed aspirina (o ticlopidina o clopidogrel) e da betabloccanti	BAV II-III; frequenza cardiaca < 60 b/min; pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg; insufficienza cardiaca	<u>Verapamil</u> o <u>diltiazem</u> : Dose iniziale: 0.1 mg/kg e.v. Mantenimento: 1.5 µg/kg/min e.v. oppure 60-80 mg per os ogni 6 ore <u>Nifedipina</u> : 20 mg per os ogni 8-12 ore in preparazioni ad azione protratta

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivata; BAV = blocco atrioventricolare. * da preferire agli inibitori competitivi della GP IIb/IIIa; ** da preferire in attesa di studi di confronto diretto tra le varie molecole.

Inibitori del recettore piastrinico GP IIb/IIIa. Questa nuova classe di farmaci trova la sua indicazione ottimale, in aggiunta al trattamento antitrombotico convenzionale, nei pazienti con angina instabile che vengono sottoposti nel periodo della loro somministrazione a procedure di ricanalizzazione coronarica percutanea (evidenza di tipo A), anche se l'effetto benefico potrebbe essere limitato ai pazienti con livelli elevati di troponina (evidenza di tipo B).

Gli antagonisti dei recettori IIb/IIIa possono migliorare la prognosi anche in pazienti con angina instabile che non vengono immediatamente sottoposti a procedure di rivascolarizzazione coronarica percutanea: 1) in pazienti ad alto rischio, in particolare per la presenza di valori elevati di troponina (evidenza di tipo B); 2) in pazienti, che pur avendo angina refrattaria (vedi in seguito), non possono essere immediatamente sottoposti ad interventi percutanei per ragioni logistiche (o comorbidità) (evidenza di tipo C).

Il recettore GP IIb/IIIa rappresenta la via finale comune dell'aggregazione piastrinica; pertanto la sua inibizione farmacologica permette di impedire l'accumulo delle piastrine nelle sedi di danno vascolare. L'effetto finale della sua inibizione è la riduzione della superficie della membrana piastrinica disponibile a sostenere il processo della coagulazione; ciò determina un effetto antitrombotico potente e completo.

I farmaci attualmente disponibili per l'uso clinico sono rappresentati da:

1. abciximab (capostipite della categoria), un anticorpo monoclonale chimerico (murino ed umano) che inibisce irreversibilmente il recettore⁸⁰;
2. eptifibatide, un eptapeptide ciclico che si lega al recettore ed è provvisto di breve emivita⁸¹;
3. tirofiban, un composto non peptidico di piccole dimensioni, anch'esso provvisto di emivita breve⁸².

Eptifibatide e tirofiban simulano la sequenza RGD (arginina-glicina-acido aspartico) o KGD della catena α del fibrinogeno, una delle sequenze riconosciute dal recettore GP IIb/IIIa. Questi farmaci agiscono pertanto come antagonisti competitivi del fibrinogeno. Al momento attuale non esistono studi di confronto diretto tra le diverse molecole disponibili.

Nei pazienti con sindromi coronariche acute in generale, ed angina instabile in particolare, trattati con aspirina ed eparina non frazionata perlopiù secondo una strategia di rivascolarizzazione aggressiva, l'aggiunta di abciximab⁸³, eptifibatide⁸⁴ o tirofiban⁸⁵ riduce significativamente l'incidenza di morte o (re)infarto non fatale: a) durante il periodo di somministrazione del farmaco o fino all'intervento percutaneo del 44% (odds ratio-OR 0.66; intervallo di confidenza-IC 95% 0.54-0.81)⁸⁶; b) nelle 48 ore successive all'intervento percutaneo (nei pazienti che in questi studi sono stati così trattati) del 41% (OR 0.59; IC 95% 0.44-0.81)⁸⁶; c) a 30 giorni (indipendentemente dalla strategia di rivascolarizzazione scelta) del 12% (OR 0.88; IC 95% 0.81-0.97)⁸⁷. In questi studi si osserva anche un trend

verso la riduzione della mortalità, anche se non significativo.

Gli inibitori del recettore GP IIb/IIIa possono pertanto essere considerati un modo efficace per ridurre gli eventi acuti e per stabilizzare i pazienti con angina instabile. I dati disponibili indicano, tuttavia, che l'effetto favorevole a medio termine è certo e particolarmente intenso nei pazienti che vengono sottoposti a procedure di rivascolarizzazione percutanea precoce soprattutto se hanno valori elevati di troponina⁸⁸, mentre è incerto e, comunque, lieve nei pazienti trattati con strategia conservativa⁸⁹. Per quanto riguarda i primi, bisogna sottolineare che la somministrazione degli inibitori della GP IIb/IIIa deve essere iniziata prima della procedura (18-24 ore l'abciximab, 48-72 ore l'eptifibatide e il tirofiban) e che, seppure non esistano confronti diretti tra le diverse molecole, l'effetto benefico sembra maggiore quando viene utilizzato l'abciximab^{83,90,91} rispetto a quando vengono impiegati gli inibitori recettoriali competitivi^{92,93}. Per quanto riguarda invece i secondi, è verosimile che i pazienti che possono trarre un beneficio rilevante dalla somministrazione di questi farmaci siano quelli con il più elevato profilo di rischio (elevazione della troponina, ischemia ricorrente, instabilità emodinamica o aritmica, angina post-infartuale precoce, sottoslivellamento del tratto ST). Di questi indicatori, quello che finora sembra identificare i pazienti che traggono sicuro e cospicuo vantaggio dall'uso degli inibitori della GP IIb/IIIa è l'elevazione della troponina riscontrata al momento del ricovero del paziente⁹⁴.

In generale l'aggiunta di questi farmaci è associata ad un lieve incremento delle emorragie maggiori (non intracraniche) rispetto al trattamento con sola aspirina ed eparina non frazionata⁹⁵. Per i composti non anticorpali (escreti principalmente per via renale) è necessaria una riduzione della dose in presenza di insufficienza renale significativa. Nel caso dell'abciximab sono possibili reazioni allergiche e trombocitopenia.

Eparina non frazionata. La somministrazione dell'eparina viene di solito iniziata immediatamente, soprattutto in pazienti che hanno presentato angina a riposo recente nonostante terapia antischemica, e deve essere proseguita per 2-5 giorni o fino a quando non sia stata espletata la procedura di rivascolarizzazione, quando ritenuta necessaria⁹⁶ (evidenza di tipo A).

L'interruzione del trattamento con eparina deve essere fatta con cautela in quanto si può associare ad una ripresa dell'instabilità coronarica⁹⁷ (evidenza di tipo B).

La dose di carico deve essere di 70 UI/kg (o 5000 UI) in bolo e.v., mentre il mantenimento può essere iniziato alla dose di 15 UI/kg/ora (oppure 800 UI/ora per i pazienti di peso < 80 kg, 1000 UI/ora per quelli di peso superiore). Il dosaggio deve essere riaggiustato ogni 6 ore sulla base del valore dell'aPTT che deve

rimanere tra 50 e 75 s (prolungamento di circa 1.5-2.5 volte rispetto al siero di riferimento). Durante il trattamento devono essere verificati quotidianamente i valori dell'ematocrito, dell'emoglobina e delle piastrine. In caso di importanti variazioni dei primi due devono essere attentamente cercate possibili emorragie.

Una grave piastrinopenia può verificarsi nell'1-2% dei pazienti trattati ed è più frequente con le eparine di origine porcina. Una complicanza rara (incidenza 0.2%) del trattamento con eparina è rappresentata dalla piastrinopenia con trombosi. Quando si verificano queste gravi complicanze la terapia deve essere interrotta immediatamente.

Eparine a basso peso molecolare. Le eparine a basso peso molecolare (in particolare l'enoxaparina) sono una valida alternativa all'eparina non frazionata nei pazienti con angina instabile. Rispetto a quest'ultima hanno il vantaggio di una minore incidenza di piastrinopenia ed una più facile modalità di somministrazione in quanto possono essere date a una dose fissa (basata sul peso corporeo) e non necessitano di monitoraggio dell'aPTT (evidenza di tipo A).

Le eparine a basso peso molecolare⁹⁸ vengono prodotte mediante depolimerizzazione chimica o enzimatica dell'eparina non frazionata, che porta alla formazione di catene saccaridiche di varia lunghezza ma con peso molecolare di circa 5000 D. Queste catene brevi contengono la sequenza pentasaccaridica necessaria per l'inibizione del fattore Xa. A differenza dell'eparina non frazionata hanno una proporzione variabile, ma sempre minore, di catene di 18 saccaridi necessarie per la formazione del complesso ternario eparina-antitrombina-trombina che inibisce l'attività trombinica. Le eparine a basso peso molecolare sono pertanto provviste di una capacità di inibizione del fattore Xa in confronto di quella della trombina nettamente superiore a quella dell'eparina standard non frazionata. In confronto a quest'ultima, le eparine a basso peso molecolare possiedono una serie di vantaggi:

1. la modalità di somministrazione è più semplice (sottocutanea 2 volte al giorno, essendo provviste di elevata biodisponibilità);
2. inibiscono sia la generazione di trombina che la sua attività manifestando un'azione antitrombotica più completa;
3. il legame con le proteine plasmatiche è scarso, per cui l'effetto è prevedibile. Per tale motivo non necessitano di controlli di laboratorio;
4. l'incidenza di trombocitopenia è ridotta.

Le eparine a basso peso molecolare sono state confrontate con l'eparina non frazionata in studi clinici riguardanti pazienti con sindromi coronariche acute: l'enoxaparina, la dalteparina⁹⁹ e la nadroparina¹⁰⁰. Le tre molecole differiscono tra loro per il rapporto anti-Xa/anti-IIa (superiore per enoxaparina e nadroparina

rispetto a dalteparina). La somministrazione di enoxaparina è associata ad una minore incidenza a breve termine di eventi coronarici maggiori (morte, infarto non fatale e ischemia refrattaria) rispetto all'eparina non frazionata (19.8 vs 23.3% nello studio ESSENCE¹⁰¹ e 12.4 vs 14.5% nello studio TIMI 11B¹⁰²). La metanalisi dei dati dell'ESSENCE e del TIMI 11B indica una riduzione degli eventi "duri" (morte ed infarto miocardico non fatale) del 20% a medio termine¹⁰³. Nel TIMI 11B la prognosi non è stata ulteriormente migliorata da un trattamento prolungato (fino a 6 settimane) mentre si è osservato un aumento degli effetti collaterali dell'enoxaparina. L'effetto benefico della dalteparina e della nadroparina sembra invece essere equivalente a quello dell'eparina non frazionata^{104,105}.

Tuttavia non esistono studi di confronto diretto tra le varie eparine non frazionate; pertanto non è possibile stabilire in modo definitivo se una sia superiore alle altre. Inoltre non è stata ancora studiata l'efficacia e la sicurezza di questi composti in associazione agli inibitori della GP IIb/IIIa.

Betabloccanti. Il trattamento con betabloccanti, in assenza di controindicazioni, deve essere intrapreso per via endovenosa nei soggetti a rischio particolarmente elevato (episodi anginosi molto frequenti e/o accompagnati da aritmie gravi); negli altri pazienti si può iniziare con la somministrazione per via orale. Non sembra rilevante il tipo di farmaco (evidenza di tipo B).

Se vi sono timori circa la possibilità di effetti collaterali per esempio nei soggetti broncopneumopatici, o con disfunzione ventricolare sinistra, o a rischio di ipotensione o con grave bradicardia è opportuno ricorrere come somministrazione iniziale a farmaci con durata d'azione breve, come il metoprololo a basso dosaggio (2.5 mg e.v. o 12.5 mg per os), o brevissima, come l'esmololo, piuttosto che rinunciare alla somministrazione (evidenza di tipo C).

L'effetto benefico dei betabloccanti è mediato dal blocco dei recettori beta-1, presenti nelle cellule miocardiche e alla conseguente riduzione del lavoro cardiaco dovuto ad una riduzione della contrattilità e della frequenza cardiaca.

La dimostrazione della loro efficacia clinica poggia su trial ben condotti in pazienti con infarto miocardico acuto che hanno dimostrato una riduzione della mortalità di circa il 20%. I trial condotti nell'angina instabile hanno documentato una riduzione del 13% della progressione verso l'infarto miocardico¹⁰⁶.

La scelta del farmaco si basa fondamentalmente sulle caratteristiche del paziente da trattare e sulla presenza di eventuali controindicazioni. Vantaggi e svantaggi collegati con la somministrazione di farmaci con attività simpaticomimetica intrinseca non sono ancora così ben definiti da determinare una scelta specifica.

In conclusione, l'evidenza dei benefici del trattamento con betabloccanti nell'angina instabile deriva da

trial di limitate dimensioni, da considerazioni fisiopatologiche e dall'estrapolazione di dati provenienti da studi in pazienti con infarto acuto.

Nitrati. L'utilità dei nitrati sublinguali nel risolvere il dolore anginoso è fuori discussione. Nei pazienti che non presentano ipotensione si può arrivare alla somministrazione sublinguale di 3 perle di nitroglicerina o di 3 compresse di isosorbide dinitrato (5 mg) in successione per ottenere la remissione dell'angor. In alternativa si possono utilizzare boli endovenosi di nitroglicerina (0.25-0.5 mg) o di isosorbide dinitrato (1-2 mg) quando esista un accesso venoso già in sede. *Nei pazienti che non rispondono a terapia con eparina ed aspirina (o ticlopidina o clopidogrel) e a dosi adeguate di betabloccanti, o nei pazienti che non tollerano betabloccanti, il trattamento endovenoso può essere proseguito alla dose di 5-10 µg/min di nitroglicerina o di 15-30 µg/min di isosorbide dinitrato, da aumentare di 10 µg/min ogni 10 min fino alla risoluzione dell'ischemia o alla riduzione della pressione arteriosa sistolica del 10% nei normotesi e del 20-30% negli ipertesi ed a valori comunque non inferiori a 90 mmHg (evidenza di tipo C).*

Il trattamento con nitrati ai dosaggi più elevati può indurre tolleranza precoce (anche dopo 24 ore di infusione). Pertanto in presenza di crisi anginose recidivanti nonostante alte dosi di nitrati è improbabile che si possano ottenere risultati migliori aumentando ulteriormente le dosi (evidenza di tipo C).

Conseguita la stabilizzazione del paziente e l'assenza di crisi anginose per almeno 24 ore si può passare al trattamento transdermico o con preparati orali a lento rilascio, tenendo ben presente che per evitare la tolleranza, che è dose e durata-dipendente, è necessaria una finestra terapeutica della durata di circa 8 ore^{107,108} (evidenza di tipo B).

I nitrati hanno effetti periferici e coronarici. Aumentano la capacità del sistema venoso, riducendo il precarico e conseguentemente le dimensioni del volume diastolico del ventricolo sinistro e lo stress parietale. L'effetto di vasodilatazione arteriosa periferica, che riduce il postcarico, è presente solo ai dosaggi più elevati. Inoltre i nitrati determinano vasodilatazione a livello delle stenosi e aumentano il flusso ematico proveniente dal circolo collaterale, così migliorando la perfusione miocardica. Infine prevengono lo spasmo coronarico nell'angina vasospastica¹⁰⁹.

La maggior parte degli studi sull'uso dei nitrati nell'angina instabile sono piccoli e non controllati. Di conseguenza il razionale sull'uso dei nitrati nell'angina instabile poggia su principi di fisiopatologia e, soprattutto, sull'esperienza clinica.

Calcioantagonisti. I calcioantagonisti non diidropiridinici possono essere utilizzati in associazione nei pazienti in cui i sintomi e gli episodi di ischemia transitoria non sono ben controllati dalla terapia

con eparina ed aspirina (o ticlopidina o clopidogrel) e da dosi adeguate di betabloccanti, o nei pazienti che non tollerano betabloccanti (evidenza di tipo C).

Devono essere evitati nei soggetti con importante disfunzione ventricolare. La scelta del farmaco deve essere dettata dalle condizioni emodinamiche, dall'insorgenza di eventuali effetti collaterali come scompenso cardiaco o blocco atrioventricolare e dalla familiarità del clinico con l'uso del farmaco scelto (evidenza di tipo C).

La nifedipina può essere impiegata quando i sintomi non rispondono a dosi adeguate di betabloccanti e nitrati somministrati per via endovenosa, ma sempre in associazione a betabloccanti (evidenza di tipo A).

I calcioantagonisti rappresentano il farmaco di prima scelta, insieme ai nitrati, nei soggetti con angina vasospastica (evidenza di tipo B).

Non ancora ben definito appare il ruolo delle nuove diidropiridine a più lunga durata d'azione (evidenza di tipo C).

La riduzione del flusso del calcio all'interno della cellula riduce la contrattilità delle fibre miocardiche e la contrattilità delle cellule muscolari lisce vascolari e la conduzione atrioventricolare. L'effetto benefico è pertanto dovuto alla riduzione di contrattilità e del postcarico ed alla dilatazione della stenosi responsabile dell'instabilità con aumento del flusso coronarico. Tuttavia, in pazienti con insufficienza cardiaca i calcioantagonisti possono causare un peggioramento dei segni di scompenso con ipotensione e blocco atrioventricolare.

Studi clinici di piccole dimensioni hanno documentato la loro capacità di migliorare i sintomi anginosi. Uno studio clinico controllato di maggiori dimensioni ha invece documentato un incremento del rischio di infarto con la nifedipina da sola; mentre invece si è osservata una riduzione del rischio di infarto con il metoprololo o con l'associazione di nifedipina e metoprololo¹¹⁰. La metanalisi di tutti i trial con calcioantagonisti non ha fatto emergere alcun beneficio prognostico¹¹¹. Da queste osservazioni derivano alcune cautele nel loro uso. Va tuttavia ricordato che essi rappresentano il trattamento di scelta, insieme ai nitrati, nei pazienti con angina vasospastica. In questo caso la dose di calcioantagonisti va aumentata fino ad ottenere remissione degli episodi ischemici transitori; a tale scopo si può arrivare fino a una dose di 800-900 mg/die di verapamil o diltiazem e di 80-100 mg/die di nifedipina associati a nitrati ad alte dosi¹¹². Queste dosi vanno somministrate a pazienti ricoverati sotto stretta sorveglianza medica.

Ossigenoterapia. L'ossigenoterapia è indicata in pazienti che presentano ipossiemia. La sua utilizzazione routinaria è invece controindicata in quanto non migliora l'ossigenazione dei tessuti e può causare ansia al paziente (evidenza di tipo C).

Morfina e sedativi. Allorché gli episodi anginosi si dimostrino resistenti alla terapia somministrata, soprattutto se il paziente è irrequieto ed ansioso, è consigliabile il ricorso alla somministrazione di 2-5 mg e.v. di morfina solfato, a meno che non esistano controindicazioni (ipotensione o intolleranza al farmaco). Nel caso la morfina sia data nel corso di un episodio anginoso prolungato, la sua somministrazione può essere ripetuta a distanza di 5-30 min (evidenza di tipo C).

La morfina ha un potente effetto analgesico e ansiolitico oltre ad effetti emodinamici favorevoli di riduzione del pre e postcarico. La meperidina può sostituire la morfina nei soggetti con marcato ipertono vagale. In caso di ipotensione si può ricorrere alla somministrazione di succedanei del plasma. Il 20% dei pazienti presenta nausea e vomito; se questi ultimi dovessero essere particolarmente fastidiosi o se, eventualmente rara, si dovesse osservare una marcata depressione del centro del respiro, pericolosa soprattutto in soggetti con insufficienza respiratoria preesistente, è opportuno ricorrere al naloxone, un antagonista specifico della morfina.

Fibrinolitici. I farmaci fibrinolitici non sono indicati nei pazienti con angina instabile (evidenza di tipo A).

Possono tuttavia essere utilizzati in soggetti con angor di durata > 30 min e con sopraslivellamento del tratto ST, segni fortemente indicativi di una progressione verso l'infarto miocardico acuto (evidenza di tipo C).

La dimostrazione dell'importante ruolo patogenetico della trombosi intracoronarica sembrerebbe un forte presupposto logico per un effetto favorevole della terapia fibrinolitica. Tuttavia nell'angina instabile, a differenza dell'infarto miocardico acuto, in cui esiste un trombo ostruttivo da lisare, donde il razionale dell'utilità dei trombolitici, la trombosi coronarica è transitoria, per cui diventa importante la prevenzione della trombosi piuttosto che la fibrinolisi. Studi randomizzati multicentrici hanno confermato che la somministrazione di farmaci fibrinolitici non migliora la prognosi dei pazienti con angina instabile¹¹³.

Valutazioni strumentali e di laboratorio

Gli esami strumentali e di laboratorio nella fase acuta devono mirare a determinare: a) l'evolutivezza del processo ischemico e l'eventuale presenza di necrosi miocardica; b) la contrattilità globale e regionale; c) lo stato di compenso emodinamico.

È pertanto raccomandabile che vengano eseguiti (oltre agli esami bioumorali principali e possibilmente un'emogasanalisi), secondo i tempi e le modalità di seguito descritte: ECG; marcatori cardiaci (CK-MB e troponina); ecocardiogramma; radiografia del torace.

Elettrocardiogramma. Dopo l'ECG iniziale è raccomandabile ripetere un ECG di controllo ogni 24 ore onde sorvegliare l'evoluzione del processo ischemico e ogni qualvolta il paziente ha sintomi o modificazioni dello stato clinico. È opportuno verificare le modificazioni del tracciato sia all'insorgenza dell'angina, sia dopo che il dolore si è risolto (evidenza di tipo C).

La registrazione dell'ECG permette un inquadramento prognostico basato sulla gravità ed estensione delle modificazioni transitorie del tratto ST, dei disturbi di conduzione e delle aritmie durante angina. Sembrano estremamente utili per la definizione del rischio del paziente anche le modificazioni del tratto ST rilevabili con registrazione dell'ECG dinamico o con i nuovi sistemi di monitoraggio, che permettono di quantificare anche il numero e la durata degli attacchi ischemici silenti.

Marcatori bioumorali. I livelli ematici di CK-MB devono essere misurati (preferibilmente come massa proteica) al momento dell'accettazione del paziente, dopo 6-9 ore e dopo 12-24 ore allo scopo di escludere infarto miocardico non Q. Il CK-MB deve essere misurato con lo stesso schema anche dopo ogni attacco ischemico che si protrae oltre i 20 min. I valori del CK-MB cominciano ad innalzarsi circa 6 ore dall'inizio dei sintomi, raggiungono il picco in 10-18 ore e si normalizzano dopo 48-96 ore¹¹⁴. In base ai criteri stabiliti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la diagnosi di infarto miocardico viene posta in presenza di elevazioni del CK-MB che superano di più di 2 volte il limite superiore di riferimento adottato^{115,116}. Questi criteri sono tuttavia attualmente oggetto di revisione¹¹⁷. La specificità del CK-MB per il miocardio è solo relativa^{118,119}.

Agli stessi tempi è altresì utile misurare i livelli di troponina (I o T) la cui elevazione permette di svelare la presenza di danno miocardico in circa il 30% dei pazienti con sindrome coronarica acuta in cui l'infarto miocardico è stato escluso in base ai criteri OMS^{31,120} (evidenza di tipo A).

La lunga persistenza della troponina nel sangue (1-2 settimane circa) permette una diagnosi retrospettiva di danno miocardico³⁶. Come discusso in precedenza, i pazienti con danno miocardico definito in base alle elevazioni della troponina hanno una prognosi peggiore e verosimilmente si giovano di un trattamento antitrombotico più aggressivo^{88,94}. La specificità della troponina per il miocardio è molto elevata; bisogna tuttavia ricordare che si possono osservare elevazioni in pazienti con insufficienza renale^{55,57,121-123}, il cui significato è ancora incerto, e in tutte le condizioni in cui si ha danno miocardico in assenza di ischemia miocardica acuta⁵².

La misurazione della CK totale, delle transaminasi e dell'LDH è da ritenersi obsoleta a causa dell'assenza di miocardio-specificità di questi marcatori enzimatici.

Valutazione della funzione cardiaca. Un'accurata valutazione strumentale non invasiva della funzione ventricolare sinistra va eseguita precocemente (possibilmente entro 24 ore dal ricovero) in tutti i pazienti con angina instabile degenti in unità coronarica (evidenza di tipo C).

La frazione di eiezione è il miglior indice prognostico sinora individuato nei soggetti con cardiopatia ischemica. Il metodo di indagine (ecocardiografia bidimensionale o ventricolografia radioisotopica) dipende dalla disponibilità strumentale. Tuttavia, l'ecocardiografia oltre ad essere più economica ed a fornire, almeno nei pazienti con una buona finestra, un'accurata valutazione della frazione di eiezione, offre anche informazioni aggiuntive importanti sull'anatomia delle pareti, la contrattilità segmentaria e la funzione delle valvole.

Radiografia del torace. La radiografia del torace, anche al letto del paziente se non è possibile altrimenti, deve essere effettuata immediatamente, soprattutto in soggetti con segni di scompenso cardiaco o instabilità emodinamica. Essa può essere poi ripetuta per controllare l'efficacia del trattamento (evidenza di tipo C).

Nei soggetti con segni e sintomi di insufficienza cardiaca o rilevante cardiomegalia la radiografia del torace è importante per valutare l'adeguatezza della terapia medica, soprattutto diuretica.

Valutazione dell'efficacia della terapia antischemica

L'angina instabile va considerata refrattaria alla terapia medica (evidenza di tipo C) quando dopo aver iniziato trattamento con aspirina (o ticlopidina o clopidogrel), eparina (non frazionata o a basso peso molecolare), betabloccanti, nitrati e calcioantagonisti a dosi pienamente terapeutiche:

- i sintomi anginosi persistono per oltre 30 min dall'inizio della terapia massimale;
- si manifesta un episodio anginoso di durata > 20 min o associato ad ipotensione, edema polmonare o comparsa di soffio grave da insufficienza mitralica, anche se nelle prime 24 ore dall'inizio della terapia;
- i sintomi anginosi recidivano dopo le prime 24 ore dall'inizio della terapia.

La percentuale di refrattarietà alla terapia medica non è superiore al 5-10%¹²⁴.

È estremamente importante che gli obiettivi terapeutici vengano raggiunti velocemente nelle prime ore dal momento del ricovero, riaggiustando le dosi dei farmaci sulla base di controlli frequenti dei seguenti indici:

- aPTT ogni 6 ore (per i pazienti trattati con eparina non frazionata);
- frequenza cardiaca e pressione arteriosa ogni 30-60 min.

La veloce stabilizzazione della sintomatologia del paziente con adeguato trattamento è importante perché fa evitare il ricorso precoce a indagini e trattamenti aggressivi che comportano rischi maggiori di complicanze.

Riconoscimento e trattamento delle principali complicanze dell'attacco ischemico

Le principali complicanze dell'attacco ischemico acuto sono rappresentate da: evoluzione infartuale, edema polmonare, comparsa di insufficienza mitralica grave, shock cardiogeno, aritmie ventricolari maligne e blocco atrioventricolare completo. Tali complicanze richiedono trattamenti farmacologici specifici e talvolta monitoraggio emodinamico con catetere di Swan-Ganz o supporti circolatori esterni come la contropulsazione aortica.

Cateterismo cardiaco destro con catetere di Swan-Ganz. L'insorgenza di complicanze emodinamiche durante trattamento o in coincidenza con crisi di angina può richiedere una conoscenza diretta e pronta del quadro emodinamico completo (pressioni di riempimento del ventricolo sinistro e delle sezioni destre, portata cardiaca) mediante catetere di Swan-Ganz, allo scopo di poter riaggiustare la terapia vasoattiva e diuretica nel modo più adeguato possibile (evidenza di tipo C).

Nel caso si debba procedere a rivascolarizzazione d'urgenza, il monitoraggio emodinamico con catetere di Swan-Ganz può guidare la terapia in maniera appropriata anche nel postintervento.

Va comunque osservato che la possibilità di ottenere le pressioni polmonari mediante esame eco-Doppler e le informazioni derivanti dall'esame obiettivo e dalla radiografia del torace, tendono a rendere l'utilizzazione del catetere di Swan-Ganz sempre meno frequente.

Contropulsazione aortica. La contropulsazione aortica può essere messa in atto nei soggetti refrattari alla terapia medica massimale e con segni di instabilità emodinamica per favorire la stabilizzazione clinica del paziente in attesa di coronarografia, in particolare se quest'ultima non può essere eseguita immediatamente (evidenza di tipo C).

Dalla procedura devono essere esclusi i soggetti con grave arteriopatia periferica, insufficienza aortica, aneurisma aortico, fibrillazione atriale ad alta frequenza ventricolare, extrasistolia che non consenta un adeguato triggering, malattia dell'asse aortoiliaco. Gli effetti positivi della contropulsazione aortica consistono in una significativa riduzione del postcarico, in un modesto incremento dell'indice cardiaco (10-20%) e in un significativo aumento della pressione di perfusione coronarica durante la diastole.

Si stima che la necessità di uso della contropulsazione aortica non sia superiore all'1-2% dei soggetti ammessi in unità coronarica con la diagnosi di angina instabile.

Non esistono studi controllati sull'uso della contropulsazione aortica. I centri che ne fanno un uso sistematico dichiarano una pronta stabilizzazione dei sintomi nei soggetti sottoposti a trattamento. L'incidenza delle complicanze vascolari è approssimativamente del 10-15%. Pertanto deve essere usata con un adeguato trattamento anticoagulante con eparina e per il più breve tempo possibile.

Coronarografia e rivascolarizzazione d'urgenza o d'emergenza. Devono essere avviati alla coronarografia con criterio d'urgenza tutti i soggetti refrattari alla terapia medica massimale, in base ai criteri definiti in precedenza (ossia: angina presente all'ingresso che non risponde alla terapia massimale entro 30 min, singolo episodio di angina con segni di compromissione emodinamica entro le prime 24 ore, angina persistente dopo 24 ore di terapia massimale) (evidenza di tipo A).

I pazienti refrattari alla terapia medica che presentano segni di instabilità emodinamica, prima di eseguire la coronarografia possono trarre vantaggio dall'instaurazione di contropulsazione aortica (evidenza di tipo C).

I pazienti refrattari alla terapia che presentano dolore di durata > 30 min con segni elettrocardiografici di ischemia transmurale (ST sopraslivellato), vanno sottoposti a terapia ripercussiva (trombolisi sistemica o rivascolarizzazione percutanea in base alla situazione logistica e alla presenza di eventuali controindicazioni assolute alla fibrinolisi) dato che è

molto probabile che sia in corso un infarto del miocardio (evidenza di tipo C).

La rivascolarizzazione d'emergenza è indicata nei soggetti con angor accompagnato da segni di instabilità emodinamica in cui la coronarografia abbia mostrato aterosclerosi ostruttiva; la rivascolarizzazione d'urgenza è indicata nei rimanenti pazienti refrattari a terapia medica massimale (evidenza di tipo C).

Il cateterismo cardiaco e la coronarografia, che in situazione d'urgenza o d'emergenza comportano un rischio aggiuntivo, devono essere eseguiti solo quando si ha l'intenzione e la possibilità di avviare il paziente ad una procedura di rivascolarizzazione d'urgenza o d'emergenza (Fig. 5).

Preparazione e trasferimento in terapia subintensiva

Il trattamento per via endovenosa con nitrati, betabloccanti e/o calcioantagonisti deve essere trasformato in trattamento per via orale dopo 24 ore di stabilità clinica ed emodinamica (evidenza di tipo C).

L'eparina non frazionata può essere interrotta dopo almeno 2-3 giorni di trattamento e dopo almeno 1 giorno di totale asintomaticità (evidenza di tipo C). *Le eparine a basso peso molecolare, che possono essere somministrate in ogni ambiente di cura, devono essere proseguite per almeno 6 giorni.*

Dopo sospensione della terapia infusione la via di infusione endovenosa può essere rimossa. A questo punto i pazienti possono essere mobilizzati, ma istruiti ad avvertire il personale infermieristico circa un'eventuale, anche se lieve, recidiva del dolore anginoso.

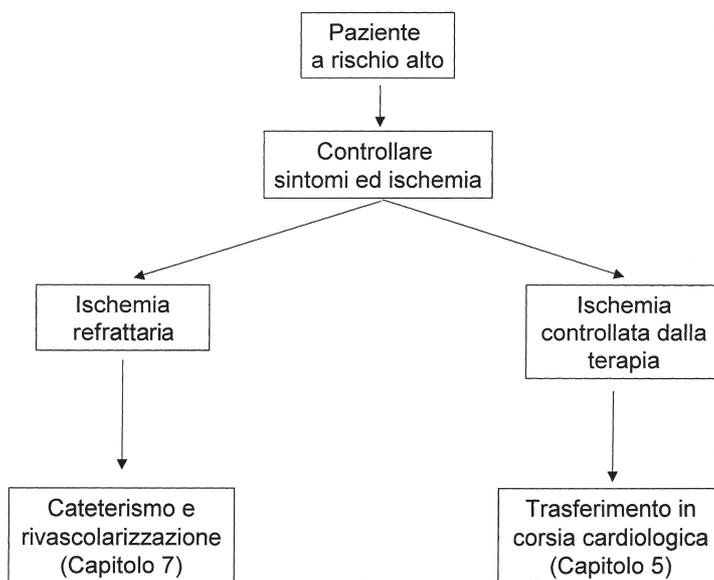


Figura 5. Gestione del paziente ricoverato in unità coronarica.

Informazioni da fornire al paziente

Al paziente con angina instabile devono essere offerti:
- idonea assistenza psicologica, che miri a eliminare lo stato d'ansia, spesso presente in questo tipo di malattia, con corrette informazioni circa lo stato di salute e rimozione, per quanto possibile, di eventuali stimoli esterni;
- chiarimenti tempestivi circa il programma diagnostico e terapeutico.

Di fronte a persistente stato d'ansia è opportuno ricorrere anche a trattamento farmacologico con ansiolitici (evidenza di tipo C).

CAPITOLO 5

LINEE GUIDA PER PAZIENTI RICOVERATI IN CORSIA CARDIOLOGICA

Introduzione

La maggior parte dei pazienti con angina instabile considerati inizialmente a rischio intermedio (Tab. V) possono essere ricoverati direttamente nella corsia cardiologica, possibilmente con il supporto del monitoraggio telemetrico nelle prime 24 ore. Vanno inoltre trasferiti in corsia dall'unità coronarica i pazienti inizialmente a rischio alto, ma asintomatici da almeno 24 ore ed emodinamicamente stabili (evidenza di tipo C).

Obiettivi

Consistono nel mettere a punto la terapia medica più idonea per evitare la riattivazione dell'ischemia a

breve termine e nel definire la strategia diagnostico-terapeutica più idonea a ridurre il rischio di eventi clinici gravi (morte improvvisa, infarto e recidiva di angina instabile) a breve-medio termine (Fig. 6).

Terapia medica

In questa sede la terapia antiaggregante va continuata secondo le modalità (vedere Capitolo 4) con cui è stata già iniziata (evidenza di tipo A).

L'opportunità di continuare la somministrazione di eparina (secondo le modalità illustrate nel Capitolo 4) va valutata individualmente (evidenza di tipo C).

La terapia antischemica può essere somministrata *per os*. L'opportunità di somministrare nitrati per via endovenosa (secondo le modalità illustrate nel Capitolo 4) va valutata individualmente (evidenza di tipo C).

I pazienti debbono essere istruiti a riferire immediatamente all'infermiere l'eventuale comparsa di dolore toracico o di altri disturbi evocanti l'equivalente anginoso ad essi noto. L'infermiere deve avvisare immediatamente il medico e nel frattempo registrare un ECG a 12 derivazioni. In caso di angina di durata > 20 min (e/o con altri indizi di gravità come sincope, dispnea o palpitazioni) il paziente dovrà essere (ri)trasferito in unità coronarica *iniziando o riprendendo un trattamento antitrombotico più aggressivo (inibitori della GP IIb/IIIa)* e prenotato per coronarografia in tempi brevi. Se la recidiva di angina risponde prontamente ai nitrati sublinguali il trasferimento in unità coronarica non è necessario ma si dovrà rivalutare la terapia. Un'ulteriore recidiva entro 24 ore comporterà però il trasferimento in unità coronarica.

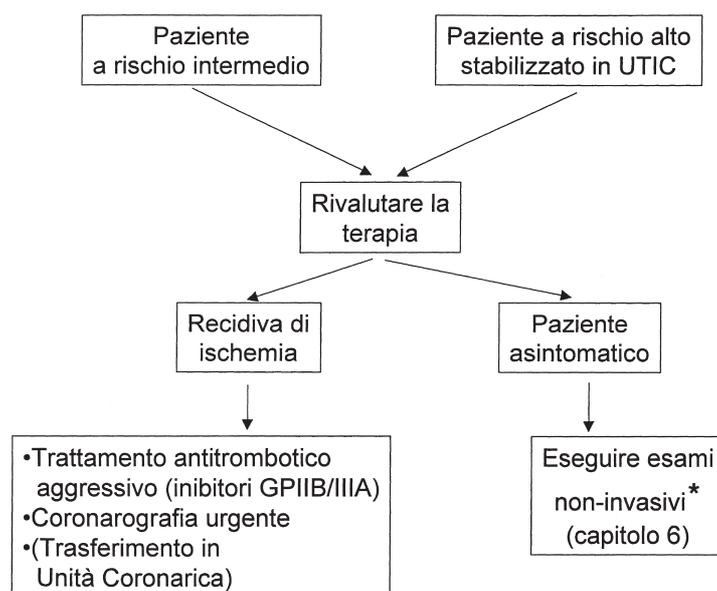


Figura 6. Gestione del paziente ricoverato in corsia cardiologica. * eccetto instabilità emodinamica/aritmica, infarto miocardico acuto recente, pregressa rivascolarizzazione.

Strategia diagnostico-terapeutica

Nei pazienti con angina instabile inizialmente a rischio intermedio, o a rischio alto ma poi stabilizzati e trasferiti in corsia, vengono considerate due strategie diagnostico-terapeutiche ulteriori, tra loro alternative: una aggressiva con coronarografia a tutti entro 48-72 ore dalla presentazione (a meno di specifiche controindicazioni), e una conservativa con coronarografia solo per coloro a rischio *intermedio-alto* di eventi gravi (vedere Capitoli 6 e 7).

Informazioni da fornire al paziente

Durante il periodo di ricovero non intensivo, il paziente, sotto stretta osservazione medica, deve gradualmente recuperare la capacità di svolgere la propria attività quotidiana, compatibilmente con le restrizioni imposte dal ricovero ospedaliero (evidenza di tipo C).

In questa fase sia il paziente che i suoi familiari debbono essere informati dell'importanza della correzione dei fattori di rischio coronarico e istruiti sulle modalità per attuarla (evidenza di tipo C).

La preparazione del paziente alla dimissione viene intrapresa in questa fase e comprende consigli sulla dieta, sull'attività fisica, sulla ripresa delle relazioni sessuali, dell'attività lavorativa e delle altre attività abituali, inclusa la guida. Inoltre, devono essere condotte discussioni dettagliate con il paziente e la famiglia sugli eventi che si sono verificati sin dalla loro presentazione e sul loro significato, sullo stato attuale della malattia, sulle opzioni diagnostico-terapeutiche e sulla prognosi.

Il ritmo più lento di questo periodo di ospedalizzazione, in contrasto con la terapia intensiva delle prime ore, permette una più attenta educazione sanitaria sulla cardiopatia ischemica. Infatti, durante la fase acuta della malattia, il paziente, a causa del dolore, della sedazione o dell'ansia, può non comprendere appieno le informazioni che gli vengono date, mentre, immediatamente prima della dimissione il paziente può essere distratto dalla preparazione per il ritorno a casa.

CAPITOLO 6

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSTICA NON INVASIVA

Introduzione

L'intero processo di trattamento dei pazienti con angina instabile richiede un'accurata stratificazione del rischio. Molte informazioni di valore prognostico derivano dalla valutazione iniziale e dal decorso clinico successivo del paziente oltre i primi giorni di trattamento.

Nei pazienti stabilizzati dalla terapia medica i risultati degli esami non invasivi costituiscono un supporto essenziale nella valutazione del rischio. Tuttavia alcuni

pazienti, come quelli con angina e segni di scompenso, hanno già di per sé un'alta probabilità di eventi avversi e gli esami non invasivi non aggiungono informazioni clinicamente rilevanti. Inoltre, alcuni pazienti non sono propensi a prendere in considerazione la rivascolarizzazione coronarica, o hanno malattie concomitanti gravi o sono molto anziani, per cui l'indicazione ad eseguire rivascolarizzazione preceduta da coronarografia non può essere posta a prescindere dai risultati degli esami non invasivi.

In tutti i pazienti che non cadono nelle suddette categorie la stratificazione del rischio e, quindi, l'indicazione ad eseguire coronarografia e rivascolarizzazione miocardica è principalmente basata sull'esito degli esami non invasivi.

Obiettivi

Lo scopo degli esami non invasivi in un paziente con angina instabile che si è recentemente stabilizzato è quello di stimare la prognosi a breve-medio termine valutando la funzione ventricolare sinistra e l'estensione del miocardio a rischio di ischemia allo scopo di definire la condotta diagnostica e terapeutica più adeguata. Per quanto riguarda la valutazione della funzione ventricolare sinistra il metodo più utilizzato nella maggior parte dei pazienti è la misurazione della frazione di eiezione mediante ecocardiografia bidimensionale (vedere Capitolo 4); la selezione dei test per la valutazione dell'estensione del miocardio a rischio di ischemia è discussa nel paragrafo seguente.

Selezione dei test per la valutazione dell'estensione del miocardio a rischio di ischemia (Fig. 7)

I test da sforzo o da stress farmacologico costituiscono la base della valutazione nei pazienti con angina instabile a basso rischio trattati ambulatoriamente, in quelli a rischio intermedio ricoverati in corsia cardiologica ed in quelli ad alto rischio stabilizzati, dopo trasferimento dall'unità coronarica in corsia (evidenza di tipo C).

La scelta del test iniziale dovrebbe essere basata su un'attenta valutazione dell'ECG a riposo, sulla capacità di lavoro del paziente, sull'esperienza degli operatori locali e sulle tecnologie disponibili. In generale, l'ECG da sforzo dovrebbe costituire il test standard da usare nei pazienti con ECG normale che non prendono digitalici. Pazienti con sottoslivellamento diffuso del tratto ST a riposo (> 1 mm), alterazioni del tratto ST secondarie a digossina, ipertrofia ventricolare sinistra, blocco di branca sinistro o preccitazione ventricolare, o complessi da elettrostimolazione, dovrebbero essere valutati utilizzando il test da sforzo associato ad una modalità di imaging. I pazienti inabili all'esercizio per limita-

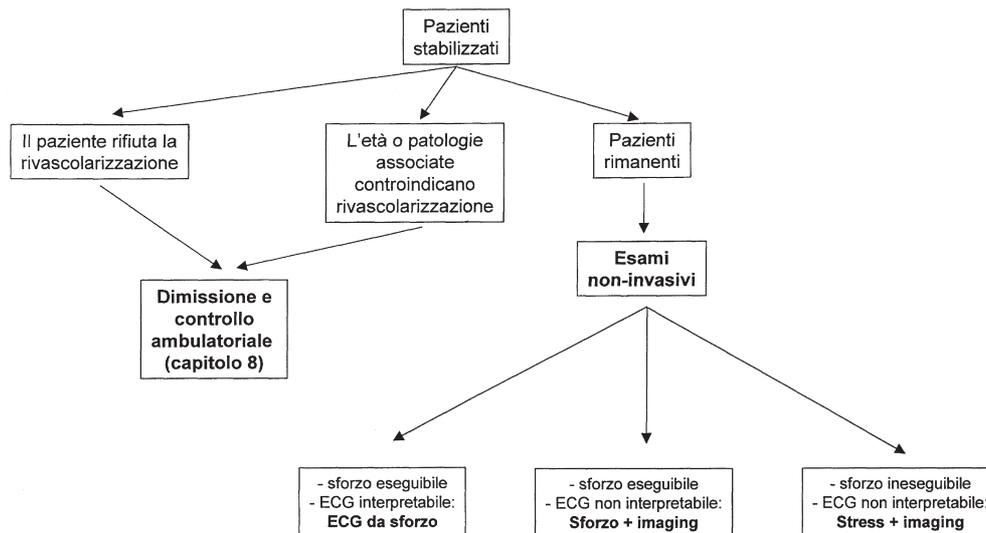


Figura 7. Indicazioni per l'esecuzione di esami diagnostici non invasivi.

zioni fisiche (per esempio artrite, amputazioni, grave arteriopatía ostruttiva periferica, grave bronco-pneumopatia cronica ostruttiva, o complessivamente debilitati) dovrebbero essere sottoposti a test da stress farmacologico associato ad una modalità di imaging (evidenza di tipo C).

La scelta tra le differenti modalità di imaging che possono essere usate in combinazione con l'esercizio o lo stress farmacologico dovrebbe essere basata prioritariamente sull'esperienza degli operatori locali nell'effettuare e interpretare i risultati dello studio (evidenza di tipo C).

I test da sforzo o da stress farmacologico sono basati sull'utilizzazione dell'esercizio o di farmaci in grado di indurre ischemia o disomogeneità della perfusione miocardica in presenza di malattia coronarica. Il test da sforzo consiste nel far eseguire al paziente uno stress fisiologico progressivo (usualmente utilizzando il tappeto rotante o il cicloergometro) in grado di aumentare il lavoro cardiaco e la domanda di ossigeno, utilizzando simultaneamente una metodica in grado di rilevare la presenza di ischemia (ECG, ecocardiogramma, ventricolografia isotopica) o di una disomogeneità della perfusione miocardica (scintigrafia perfusionale con tallio²⁰¹ o MIBI marcato con tecnezio⁹⁹).

Lo stress farmacologico diventa necessario in pazienti inabili all'esercizio. Il test al dipiridamolo o all'adenosina consiste nella somministrazione endovenosa di vasodilatatori del microcircolo coronarico in grado di diminuire la resistenza vascolare coronarica e quindi di aumentare il flusso. Ove sussista una stenosi significativa di un ramo coronarico epicardico, l'aumento di flusso è limitato ai segmenti miocardici riforniti dalle arterie non ostruite. Questa disomogeneità è usualmente valutata con la scintigrafia perfusionale. Questi agenti oltre che disomogeneità possono produrre vera e propria ischemia (che può essere rilevata mediante ECG, ecocardiogramma o ventricolografia iso-

topica) causata da un furto ematico transmurale dall'endocardio all'epicardio con diminuzione della perfusione sottoendocardica nel territorio della coronaria stenotica e/o furto intercoronarico in pazienti con malattia multivasale. Il test alla dobutamina ad alte dosi aumenta il consumo miocardico di ossigeno, similmente a ciò che succede durante test da sforzo, così determinando, in presenza di stenosi coronariche critiche, ischemia miocardica e disomogeneità della perfusione miocardica.

Il test eco-dobutamina a basse dosi è utile nell'identificazione di regioni miocardiche acinetiche ma vitali (stordite o ibernante), con ripresa di cinesi durante infusione di dobutamina, diversamente da quello che si verifica nelle regioni miocardiche necrotiche. Le regioni miocardiche ibernante possono anche essere identificate mediante scintigrafia con tallio²⁰¹, eseguendo una scintigrafia tardiva; infatti, mentre il tallio inizialmente si distribuisce proporzionalmente alla perfusione regionale, tardivamente si distribuisce similmente in tutte le regioni vitali, anche se ibernante.

In sintesi l'ECG da sforzo per la sua semplicità di esecuzione e di interpretazione è il test più utile per la stratificazione prognostica dei pazienti con angina instabile. L'utilizzazione di uno stress farmacologico è necessaria in pazienti inabili all'esercizio¹²⁵; tuttavia, non aggiunge informazioni prognostiche clinicamente rilevanti in pazienti che possono eseguire prova da sforzo. Similmente, le tecniche di imaging sono estremamente utili in pazienti in cui l'ECG non è interpretabile; tuttavia non forniscono informazioni prognostiche aggiuntive clinicamente rilevanti in pazienti in cui l'ECG è interpretabile. Per quanto concerne la scelta della tecnica di imaging non esiste nessuna evidenza che lo studio della cinetica parietale ventricolare sinistra durante stress fisico o farmacologico mediante ecocardiografia o tecniche scintigrafiche fornisca informazioni prognostiche diverse da quelle ottenute mediante

studio della perfusione miocardica; tuttavia, il costo minore e la più ampia disponibilità della metodica ecocardiografica ne rendono più agevole l'uso.

Valore prognostico dell'ECG da sforzo

Durante ECG da sforzo l'induzione di ischemia a basso carico di lavoro è associata ad una prognosi peggiore (evidenza di tipo B).

Il RISC Study Group ha valutato l'uso dell'ECG da sforzo predimissione in 740 uomini ricoverati con angina instabile (51%) o infarto non Q (49%)¹²⁶. L'analisi multivariata dimostrò che l'estensione del sottoslivellamento del tratto ST (numero di derivazioni con segni di ischemia) e un basso carico di lavoro erano predittori indipendenti di mortalità a 1 anno. Sono stati eseguiti altri studi di questo tipo, ma in nessuno è stato arruolato un numero sufficientemente alto di pazienti dopo stabilizzazione dell'angina instabile tale da poter sviluppare e verificare l'accuratezza di un'equazione multivariata¹²⁷.

Solo studi in pazienti con angina stabile hanno consentito di mettere a punto nomogrammi in grado di convertire i risultati di un test non invasivo in rischio di eventi cardiaci nel tempo. Benché la patogenesi dell'ischemia possa essere differente è probabile che l'uso di nomogrammi prognostici derivati da studi in pazienti con angina stabile, possa anche essere esteso anche a pazienti con recente angina instabile stabilizzata. In particolare per l'ECG da sforzo è stato ottenuto un nomogramma in grado di predire la prognosi sulla base di tre parametri facilmente ottenibili durante il test: a) gravità del sottoslivellamento del tratto ST; b) presen-

za di angina; c) durata della prova da sforzo (Fig. 8). Anche se l'uso di questo nomogramma può forse sottostimare il rischio in pazienti con angina instabile rispetto a quelli con angina stabile, questo approccio fornisce informazioni clinicamente più utili di una semplice lettura qualitativa (normale/anormale) della prova da sforzo¹²⁸.

Tempo di esecuzione dei test non invasivi

Nella maggior parte dei casi il test dovrebbe essere effettuato, preferibilmente sotto terapia, entro 72 ore dalla presentazione clinica nei pazienti con angina instabile a basso rischio ed almeno dopo 48 ore dall'ultimo episodio anginoso nei pazienti a rischio alto o intermedio stabilizzati (evidenza di tipo B).

In uno studio eseguito in 189 pazienti con angina instabile o infarto non Q, il valore prognostico di una prova da sforzo limitata dai sintomi eseguita da 3 a 7 giorni dopo l'evento acuto risultò simile a quello di una prova eseguita 1 mese dopo; tuttavia, il test più precoce aiutò a predire eventi cardiaci che si verificarono nel primo mese e che rappresentarono circa la metà di tutti gli eventi durante il primo anno¹²⁹. Questo studio illustra l'importanza del test non invasivo precoce per la stratificazione del rischio dei pazienti con angina instabile. Il timore diffuso circa il rischio di una prova da sforzo o da stress farmacologico precoce non è giustificato né dai risultati degli studi eseguiti, né dalla considerazione che i meccanismi responsabili di ischemia durante sforzo o stress sono sostanzialmente diversi da quelli responsabili di ischemia durante la fase di instabilità.

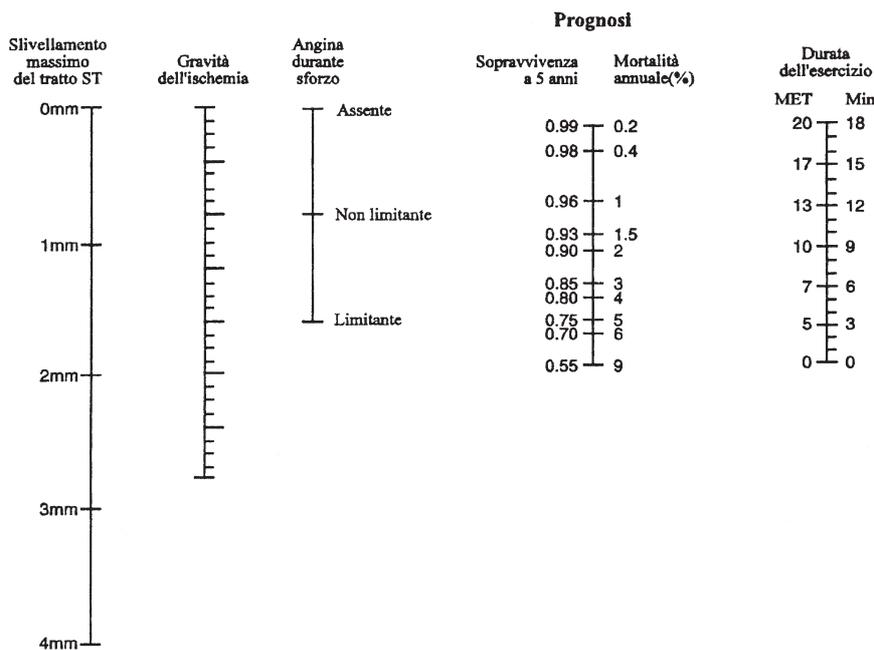


Figura 8. Nomogramma relativo al contenuto prognostico di una prova da sforzo.

I test non invasivi nelle donne

Fino a quando non saranno riportati dati certi per chiarire questo problema, è ragionevole usare i test prognostici non invasivi nelle donne così come negli uomini, tenendo però presente l'influenza del sesso sulla probabilità pretest di cardiopatia ischemica (evidenza di tipo C).

La strategia ottimale degli esami non invasivi nelle donne è meno ben definita che negli uomini. La predittività diagnostica di questi esami è minore nelle donne che negli uomini. Almeno in parte la minore predittività deriva da una più bassa probabilità pretest di cardiopatia ischemica nelle donne rispetto agli uomini, soprattutto prima della menopausa. La predittività prognostica degli esami non invasivi nelle donne non è stata ancora adeguatamente studiata.

Interpretazione dei test non invasivi

Rischio basso. I test non invasivi consentono di identificare una popolazione di pazienti a basso rischio con mortalità annua < 1% caratterizzati da: 1) prova da sforzo negativa o solo lievemente positiva (sottoslivellamento < 1 mm) ad alto carico (> 6 METS) in assenza di aritmie ventricolari gravi o in cui i test di imaging sono negativi o mostrano un'area limitata di ipoperfusione miocardica o di disfunzione contrattile reversibili durante stress; 2) buona frazione di eiezione (> 45%) (evidenza di tipo B).

Rischio intermedio o alto. Il rischio di eventi a medio-lungo termine aumenta progressivamente con l'aumentare della quantità di miocardio a rischio di ischemia, della gravità della disfunzione ventricolare sinistra e della suscettibilità del miocardio alle aritmie gravi.

È ovvio che questa stratificazione prognostica basata sulla funzione ventricolare, sulla quantità di miocardio a rischio di ischemia e sulla suscettibilità alle aritmie è ancora del tutto insoddisfacente. Ciò deriva dal fatto che i parametri su cui è basata la stratificazione prognostica forniscono un fotogramma della gravità dell'aterosclerosi e della risposta miocardica al danno ischemico, ma non forniscono nessuna informazione sull'evoluitività dell'aterosclerosi coronarica. Infatti, mentre il risultato della prova da sforzo è determinato dalla presenza delle stenosi esistenti, eventuali eventi coronarici acuti futuri sono determinati molto frequentemente dalla rapida progressione di irregolarità parietali non ostruttive. D'altra parte finché non saranno disponibili marcatori in grado di dare un'informazione accurata sull'evoluitività delle placche aterosclerotiche, l'informazione prognostica su cui operare le scelte cliniche, ancorché imperfetta, non può che essere basata sul livello di compromissione della funzione ventricolare sinistra e sulla quantità di miocardio a rischio di ischemia.

Informazioni da fornire al paziente

I risultati dei test non invasivi dovrebbero essere riferiti al paziente, o alla sua famiglia, in un linguaggio comprensibile e dovrebbero essere utilizzati dal paziente e dal medico per determinare insieme l'opportunità di eseguire una coronarografia e per ottimizzare i comportamenti.

CAPITOLO 7

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSTICA INVASIVA E LA RIVASCOLARIZZAZIONE

Introduzione

Le osservazioni coronarografiche effettuate in soggetti con angina instabile hanno dimostrato^{130,131}: malattia monovasale nel 10-20%, bivasale nel 25-30%, trivasale nel 20-25%, malattia del tronco comune nel 5-10%, assenza di stenosi significative nel 10-20%. In soggetti con angina instabile di recente insorgenza e senza precedenti anamnestici di infarto miocardico o di angina stabile da sforzo, i reperti coronarografici mostrano un'incidenza di malattia monovasale ancora maggiore. Nello studio TIMI IIIB il 38% dei pazienti sottoposti a coronarografia entro 18-48 ore dall'esordio dei sintomi (strategia aggressiva) mostrò malattia monovasale, il 43% malattia bi-trivasale, il 4% malattia del tronco comune, il 19% assenza di stenosi significative¹¹³. Le lesioni coronariche nell'angina instabile sono, più frequentemente di quelle nell'angina stabile, eccentriche con bordi irregolari e difetti di riempimento, rilievi riferibili a placche aterosclerotiche complicate con presenza di trombi parzialmente lisati e associati ad un maggiore rischio di infarto miocardico e morte improvvisa. Questi dati, nel loro complesso, dimostrano l'estrema variabilità della compromissione anatomica coronarica nei soggetti con angina instabile, talvolta imprevedibile sulla base dei rilievi clinici e strumentali non invasivi.

Obiettivi

Lo studio invasivo emodinamico e coronarografico fornisce informazioni sulla localizzazione ed estensione delle stenosi coronariche, sull'entità della disfunzione ventricolare sinistra, regionale e globale e sulla presenza e gravità di malattie valvolari o congenite coesistenti.

Lo studio morfologico dell'albero coronarico non fornisce, tuttavia, informazioni sulle alterazioni funzionali del circolo coronarico. In casi selezionati in cui sia stata messa in evidenza una scarsa compromissione anatomica dei rami coronarici epicardici, può essere utile eseguire, al termine della coronarografia, test volti a valutare alterazioni funzionali a livello delle arterie

epicardiche e del microcircolo coronarico. Tra tutti il più usato rimane il test all'ergometrina, che consiste nel valutare la risposta, clinica, elettrocardiografica ed angiografica alla somministrazione di 0,4 mg di ergometrina. La documentazione di spasmo coronarico focale o, meno frequentemente, diffuso, accompagnato da dolore e sopraslivellamento del tratto ST, conferma la diagnosi di angina vasospastica ed indica la necessità di terapia con calcioantagonisti e nitrati, a dosi sufficientemente alte da ottenere una risoluzione completa della sintomatologia anginosa (vedere Capitolo 4). Talvolta, la risposta all'ergometrina può essere caratterizzata da vasocostrizione distale, dolore e sottoslivellamento lieve e diffuso del tratto ST; ciò può suggerire una disfunzione del microcircolo coronarico la cui terapia è ancora empirica.

Strategia diagnostico-terapeutica

In considerazione della relativa carenza di ospedali dotati di emodinamica e di cardiocirurgia, e dei dati non univoci presenti in letteratura, sembra opportuno continuare a privilegiare in Italia una strategia conservativa.

Le indicazioni ad eseguire una coronarografia nei pazienti con angina instabile rimangono tuttora controverse. I risultati di due studi sistematici di confronto tra strategia aggressiva di rivascolarizzazione sistematica e strategia conservativa di rivascolarizzazione solo in presenza di caratteristiche cliniche basali di alto rischio e di ischemia ricorrente o provocata^{113,132} hanno evidenziato un'equivalenza tra le due strategie per quanto riguarda l'incidenza di morte ed infarto miocardico non fatale sia a breve che a lungo termine. Tale equivalenza è stata confermata anche in studi osservazionali come il registro del trial OASIS¹³³. Tuttavia da questi studi emerge che i pazienti assegnati alla strategia conservativa restano ricoverati più a lungo, presentano più frequentemente recidiva di angina instabile, richiedono più farmaci e soprattutto necessitano più frequentemente di nuovi ricoveri.

Le strategie di trattamento aggressivo dei pazienti con sindrome coronarica acuta appaiono in questo momento in rapida evoluzione per la disponibilità dei nuovi farmaci antitrombotici e l'uso frequente degli stent durante le procedure di rivascolarizzazione percutanea. È lecito attendersi dai primi, in particolare dagli inibitori della GP IIb/IIIa, un miglior controllo della dinamica della trombosi coronarica e, dal secondo, la prevenzione più efficace delle recidive ischemiche a medio termine. Bisogna inoltre considerare che l'equivalenza tra le due strategie si basa su studi in cui il trattamento antitrombotico non era ottimale (vedi l'uso del rt-PA nel TIMI IIIB), la rivascolarizzazione veniva effettuata spesso chirurgicamente (vedi l'elevata incidenza di infarto miocardico perioperatorio nei pazienti del VANQ-WISH sottoposti a bypass aortocoronarico) e l'uso del-

lo stent era solo occasionale. Recentemente sono stati pubblicati i risultati dello studio FRISC II¹³⁴, condotto su più di 3000 pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST arruolati entro 48 ore dall'inizio dei sintomi e trattati con aspirina e dalteparina per almeno 5 giorni. La strategia aggressiva di rivascolarizzazione (eseguita in media dopo 6 giorni di intenso trattamento antitrombotico nel 71% dei pazienti) è risultata associata ad un'incidenza di morte ed infarto miocardico non fatale a 6 mesi del 9,4%, rispetto ad un'incidenza del 12,1% osservata nei pazienti randomizzati alla strategia conservativa (riduzione del rischio relativo del 22%; $p = 0.031$). Ad 1 anno la mortalità da sola è risultata significativamente meno frequente nei pazienti trattati aggressivamente¹³⁵. Il numero di pazienti con recidiva di angina e il numero di ricoveri successivi è stato dimezzato dal trattamento aggressivo. I risultati di questo studio sembrano suggerire, per la prima volta, che una strategia aggressiva può migliorare la prognosi dei pazienti con sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST rispetto alla terapia conservativa. È però necessario sottolineare che in qualunque studio di confronto tra strategia invasiva e non invasiva la differenza di eventi osservata dipende in misura sostanziale dalla percentuale di pazienti assegnata al braccio aggressivo che vengono effettivamente rivascolarizzati e dalla percentuale di soggetti randomizzati al braccio conservativo che vengono inviati alla rivascolarizzazione successivamente. Quest'ultima è a sua volta condizionata ampiamente dalla selettività dei criteri di diagnostica non invasiva utilizzati per decidere l'invio del paziente alla coronarografia e all'eventuale procedura di rivascolarizzazione. Negli studi ricordati in precedenza la percentuale di pazienti rivascolarizzati nel braccio aggressivo e in quello conservativo è risultata assai variabile. È perciò assai difficile concludere per una superiorità "a priori" di una strategia rispetto all'altra sulla base dei dati in questo momento disponibili.

Indicazioni per l'esecuzione della coronarografia (Fig. 9)

Nell'ambito di una strategia conservativa, fra i pazienti con angina instabile è necessario innanzitutto identificare il sottogruppo a maggiore rischio, in cui la coronarografia deve essere effettuata d'emergenza o d'urgenza (vedere Capitolo 4). Nei rimanenti pazienti l'indicazione ad uno studio invasivo può essere rinviata e subordinata al profilo di rischio di base, all'evoluzione clinica nella fase successiva ed al risultato degli esami non invasivi (vedere Capitolo 6).

In generale la coronarografia è comunque consigliata¹¹³ (evidenza di tipo C):
- nei pazienti con angina instabile postinfartuale precoce;

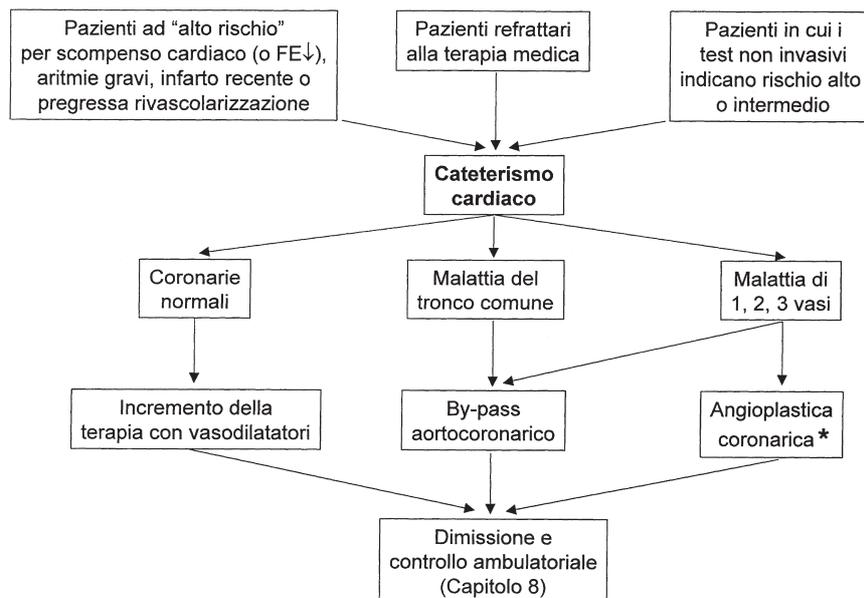


Figura 9. Indicazioni per l'esecuzione di angiografia coronarica e rivascolarizzazione. FE = frazione di eiezione. * con inibitore GP IIb/IIIa se eseguita in fase acuta.

- nei pazienti che hanno presentato segni di instabilità emodinamica;
- nei pazienti con evidenza di aritmie ventricolari maligne;
- nei pazienti con pregressa PTCA, bypass aortocoronarico (in cui l'indicazione all'esame invasivo deve essere però presa in considerazione tenendo presenti anche i rilievi dei precedenti esami coronarografici);
- nei pazienti in cui la terapia medica massimale, adeguatamente condotta, non consente di ottenere la remissione della sintomatologia (angina refrattaria o ricorrente) (vedere Capitolo 4);
- nei pazienti con angina instabile stabilizzata in cui gli esami non invasivi indicano rischio alto o intermedio di eventi gravi a medio-lungo termine (vedere Capitolo 6);
- nei pazienti con patologie cardiovascolari associate che possono fortemente condizionare l'evoluzione clinica successiva (valvulopatia mitralica o aortica, cardiomiopia ipertrofica, ecc.).

In tutti i casi l'indicazione deve essere esaminata attentamente nel singolo paziente e valutata anche sulla base:

- dell'eventuale presenza di gravi patologie concomitanti con limitata aspettativa di vita (ad esempio, tumori metastatizzati con modesta aspettativa di vita, patologia intracranica con controindicazione alla terapia anticoagulante, grave epatopatia con ipertensione portale sintomatica, grave insufficienza renale, ecc.);
- della scelta del paziente (particolare importanza deve essere data ad un'adeguata informazione del paziente e della famiglia sui rischi della procedura e sui vantaggi che essa offre allo scopo di migliorare la prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*).

Indicazioni per la rivascolarizzazione miocardica

La rivascolarizzazione miocardica è indicata nei pazienti con angina resistente al trattamento medico (vedere Capitolo 4) dopo documentazione di malattia ostruttiva coronarica (intervento d'emergenza o d'urgenza) (evidenza di tipo A).

Nei pazienti stabilizzati con terapia medica ma sottoposti a coronarografia per uno dei motivi esposti in precedenza (rischio elevato di eventi maggiori a breve-medio termine), la rivascolarizzazione miocardica è indicata nei seguenti casi:

- malattia del tronco comune (stenosi > 50%) o di 2 o 3 vasi (stenosi > 70%) (evidenza di tipo A);
- malattia isolata della discendente anteriore con stenosi critica (stenosi > 70%) prossimale (evidenza di tipo B).

Nei pazienti rimanenti i risultati del trattamento medico e della rivascolarizzazione, sia con bypass sia con PTCA, sono sostanzialmente sovrapponibili dal punto di vista prognostico (evidenza di tipo A).

Nei pazienti in cui non si rilevano caratteristiche di rischio elevato, la strategia terapeutica è individuale e condizionata soprattutto dalle scelte del paziente. Ad esempio, a pazienti considerati a basso rischio ma che dopo stabilizzazione con intensa terapia medica hanno una qualità di vita insoddisfacente, può essere proposta la rivascolarizzazione coronarica, dopo adeguate informazioni sui rischi e sui possibili benefici della procedura. Infatti, la rivascolarizzazione coronarica ha una probabilità molto maggiore della terapia medica di migliorare la qualità della vita, anche in quei pazienti in cui non sembra aumentare la sopravvivenza¹³⁶.

Da notare che le scelte terapeutiche del medico in questo campo sono guidate da informazioni emerse da trial eseguiti in pazienti con angina instabile¹³⁷⁻¹⁴⁰, o da trial, più numerosi, eseguiti in pazienti con angina stabile^{67,141,142}, di confronto fra terapia chirurgica e terapia medica, che attualmente non riflettono necessariamente i consistenti miglioramenti apportati sia alla chirurgia coronarica (utilizzo di condotti arteriosi, protezione miocardica con soluzioni cardioplegiche, tecniche anestesilogiche) sia al trattamento medico. Inoltre questi trial non tenevano conto della PTCA.

Va tuttavia tenuto presente che disponiamo anche di informazioni aggiornate sui meriti rispettivi delle diverse procedure di rivascolarizzazione e della terapia medica, provenienti da studi non randomizzati ma comunque di eccellente qualità, che sembrano sostanzialmente confermare quanto emerso in precedenza negli studi randomizzati¹⁴³.

Scelta del tipo di rivascolarizzazione

Sulla scorta dei risultati disponibili la strategia di rivascolarizzazione può essere così riassunta (evidenza di tipo A):

- indicazione al bypass: malattia del tronco comune;
- indicazione al bypass o alla PTCA: malattia mono, bi o trivasale.

I pazienti con angina instabile sottoposti ad interventi percutanei di rivascolarizzazione miocardica in fase acuta dovrebbero essere pretrattati con antagonisti dei recettori della GP IIb/IIIa (evidenza di tipo A) (vedere Capitolo 4 e Fig. 9). Nei pazienti pretrattati con farmaci inibitori della GP IIb/IIIa in cui si ottiene risultato angiografico ottimale l'impianto di stent non sembra ridurre ulteriormente il rischio di complicanze a breve termine, anche se potrebbe essere associato ad una migliore prognosi a medio termine (evidenza di tipo A).

Nei pazienti con angina instabile stabilizzata l'indicazione a completare la procedura con impianto di stent può essere basata sugli stessi criteri adottati nei pazienti con angina stabile (vedere le linee guida per la diagnosi e terapia dell'angina stabile).

Per quello che riguarda la scelta della strategia di rivascolarizzazione (PTCA o chirurgia), le evidenze emerse da recenti studi di confronto¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ sembrano far concludere per un'equivalenza tra le due procedure dal punto di vista prognostico. Tuttavia, la PTCA, anche se meno indaginata, dà un risultato meno stabile a causa del rischio di ristenosi; di converso, la scelta chirurgica è inizialmente più impegnativa per il paziente, ma fornisce un risultato terapeutico più stabile. Pertanto, quando ambedue i tipi di rivascolarizzazione sono proponibili è necessario coinvolgere in questa scelta il paziente, spiegando con chiarezza i vantaggi e gli svantaggi delle due scelte terapeutiche.

Per quanto riguarda i pazienti con angina instabile sottoposti a rivascolarizzazione miocardica percutanea

un recente studio randomizzato di medie dimensioni ha dimostrato che il miglioramento della prognosi a breve termine dipende dall'utilizzazione di inibitori del recettore IIb/IIIa piuttosto che dal tipo di rivascolarizzazione percutanea; infatti, l'incidenza di morte, infarto non fatale e rivascolarizzazione ad 1 mese fu significativamente più alta in pazienti randomizzati a stent e placebo che in pazienti randomizzati ad angioplastica e abciximab o stent e abciximab (10.8 vs 6.9 e 5.3%)¹⁴⁷. Al follow-up ad 1 anno l'incidenza di morte e infarto fu 13.1, 8.9 e 6.8% rispettivamente¹⁴⁸.

Informazioni da fornire al paziente

Il dialogo con il paziente è estremamente importante e la responsabilità del medico è quella di fornire al paziente e alla sua famiglia un adeguato supporto nell'espone i benefici e i rischi della diagnostica invasiva e degli interventi di rivascolarizzazione. È importante evitare che si creino false e illusorie aspettative sui risultati dell'intervento di rivascolarizzazione ed esporre nei dettagli le varie fasi della procedura.

CAPITOLO 8

LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI DIMESSI

Introduzione

La fase acuta dell'angina instabile si risolve in genere in poche settimane e la sua storia naturale comprende la progressione verso l'infarto o la sua risoluzione con ritorno ad una fase di stabilità.

La durata del ricovero ospedaliero dipende dal tempo e dalle modalità con le quali viene ottenuto il controllo dei sintomi e/o il passaggio ad una categoria di rischio inferiore. I tempi di degenza saranno più brevi per i pazienti che hanno risposto bene alla sola terapia medica, rispetto a coloro per i quali è stato necessario ricorrere alla coronarografia ed alle successive procedure di rivascolarizzazione.

Una volta ottenuto il controllo della sintomatologia anginosa è necessario procedere ad una nuova stratificazione del rischio mediante test non invasivi prima di dimettere il paziente (vedere Capitolo 6) per identificare i pazienti che necessitano di coronarografia e rivascolarizzazione miocardica (Capitolo 7).

È opportuno in questa fase integrare i risultati dei test non invasivi con i dati bioumorali ottenuti nella fase acuta (troponina e proteina C-reattiva): infatti i pazienti che, pur in assenza di test provocativi ad "alto rischio", hanno presentato elevati livelli di troponina¹⁴⁹ o di proteina C-reattiva durante l'episodio acuto hanno un'incidenza di eventi a breve termine sensibilmente elevata. Non esistono studi prospettici randomizzati che consentano di stabilire la modalità terapeutica più idonea a migliorare la prognosi in pazienti con queste

caratteristiche che, comunque, devono essere sottoposti a controlli clinici e strumentali più frequenti ed attenti.

Obiettivi

Dopo la dimissione gli obiettivi da perseguire sono:

- reinserimento del paziente nel modo più completo possibile nella propria vita sociale e lavorativa;
- adeguamento della terapia iniziata durante il ricovero a questa nuova situazione.

Terapia ambulatoriale

La terapia con farmaci antiplastrinici deve essere continuata indefinitamente in tutti i pazienti per i già documentati effetti prognostici favorevoli sulla malattia coronarica (evidenza di tipo A).

La terapia con statine, in quei pazienti in cui è indicata (vedere Capitolo 3), deve essere continuata indefinitamente (evidenza di tipo A).

La terapia con ACE-inibitori va intrapresa in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 45% e/o con segni di scompenso) (evidenza di tipo A). I risultati di uno studio recente dimostrano un vantaggio prognostico nei pazienti con almeno un fattore di rischio coronarico anche se la funzione ventricolare sinistra è preservata (evidenza di tipo A)¹⁵⁰.

Nei pazienti che durante la degenza sono stati sottoposti con successo ad una procedura di rivascolarizzazione miocardica e non presentano al momento della dimissione segni o sintomi di ischemia miocardica residua, potrebbe essere opportuno continuare temporaneamente la terapia antischemica, da sospendere eventualmente sulla base dei controlli effettuati successivamente (evidenza di tipo C).

Tutti gli altri pazienti, sia quelli gestiti con terapia medica che quelli sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione solo parzialmente efficace, devono continuare a domicilio il trattamento antischemico iniziato in regime di ricovero (evidenza di tipo C).

Autovalutazione dei sintomi

Dopo il periodo di degenza spesso breve, il paziente, opportunamente istruito dal personale medico, deve imparare a valutare da solo i propri sintomi e a dare loro il giusto significato. La ricomparsa di dolore toracico simile per caratteristiche a quello anginoso deve indurre il paziente ad interrompere l'attività in corso, a sedersi ed assumere il nitroderivato sublinguale.

Qualora ricompaia una sintomatologia anginosa o simil-anginosa, anche se di breve durata, il pa-

ziente dovrà comunque mettersi in contatto con il proprio cardiologo per concordare insieme le strategie terapeutiche più opportune. La mancata regressione della sintomatologia nonostante l'assunzione di 3 compresse di nitrati sublinguali a distanza di 5 min deve imporre di raggiungere con urgenza o il centro cardiologico di riferimento o il pronto soccorso (evidenza di tipo C).

Un aiuto concreto per favorire una corretta autovalutazione dei sintomi potrebbe essere fornito da accessi preferenziali anche solo telefonici tra struttura cardiologica di riferimento e paziente.

Informazioni da fornire al paziente

È indispensabile che il paziente corregga le abitudini di vita che costituiscono fattori di rischio per la malattia coronarica. A questo scopo è utile spiegare chiaramente i vantaggi in termini di sopravvivenza e di qualità della vita derivanti dalla sospensione del fumo, dal controllo del peso corporeo, dall'attuazione di una dieta corretta e dallo svolgimento di una moderata attività fisica quotidiana. Adeguatamente informato, il paziente può raggiungere con maggiore determinazione uno stile di vita più idoneo alla propria condizione clinica (evidenza di tipo C).

Al momento della dimissione il paziente deve essere anche informato, in maniera dettagliata, in base all'età, alle condizioni cliniche e alle sue caratteristiche psico-fisiche su come riprendere la propria vita normale. Devono essere specificate le attività consentite e quelle sconsigliate e programmato il tempo per la ripresa della guida dell'auto e dell'attività sessuale.

Pianificazione dei controlli successivi

La pianificazione dei controlli successivi dipende dalla categoria di rischio alla quale appartiene il paziente al momento della dimissione. I pazienti a basso rischio, come quelli che hanno superato senza complicanze la fase di instabilità e rimangono asintomatici in terapia medica o quelli sottoposti con successo ad intervento di rivascolarizzazione possono essere rivalutati ambulatoriamente dopo circa 1 mese. Qualora risultino ancora asintomatici dopo tale periodo potranno essere trattati come pazienti con angina stabile da ricontrollare periodicamente; se invece dovessero essere ancora sintomatici diventa necessario valutare l'opportunità di un nuovo ricovero.

I pazienti più ad alto rischio come quelli che presentano scompenso cardiaco o aritmie ventricolari in cui non è stato possibile eseguire intervento di rivascolarizzazione coronarica dovrebbero essere rivalutati entro 1 settimana.

Bibliografia

- Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
- Crea F, Canonico A, Cirrione V, et al. Linee guida sulla cardiopatia ischemica acuta: angina instabile. In: ANMCO-SIC, eds. *Linee guida cliniche*. Padova, Roma: Piccin-CEPI, 1998: 3-60.
- Campeau L. Grading of angina pectoris. (letter) *Circulation* 1976; 54: 522-3.
- Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-63.
- Graves EJ. National hospital discharge survey: annual summary, 1991. *Vital Health Stat* 13 1993: 1-62.
- Feinleib M, Havlik R, Gillum R, Pokras R, McCarthy E, Moien M. Coronary heart disease and related procedures. National Hospital Discharge Survey data. *Circulation* 1989; 79: I13-I18.
- Schweiger C, De Vita C, Langiano T, et al. EARISA. Studio sulla epidemiologia e sull'assorbimento di risorse di ischemia, scompenso e aritmie. *G Ital Cardiol* 1997; 27 (Suppl 2): 1-54.
- Conti C, Greene B, Pitt B, et al. Coronary surgery in unstable angina pectoris. (abstr) *Circulation* 1971; 44: II-154.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
- Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986; 74: 1255-65.
- Liuzzo G, Biasucci L, Gallimore J, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
- Fuster V, Fayad ZA, Badimon JJ. Acute coronary syndromes: biology. *Lancet* 1999; 353 (Suppl 2): SII5-SII9.
- Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
- Qiu S, Theroux P, Marcil M, Solymoss B. Plasma endothelin-1 levels in stable and unstable angina. *Cardiology* 1993; 82: 12-9.
- Wieczorek I, Haynes W, Webb D, Ludlam C, Fox K. Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome. *Br Heart J* 1994; 72: 436-41.
- Zeiger A, Goebel H, Schachinger V, Ihling C. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to the mechanism of increased vasoactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 941-7.
- Crea F, Biasucci LM, Buffon A, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 10E-16E.
- Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
- van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
- Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-63.
- Galvani M, Marzaloni M, Bologna F, Pavesi PC, Violi E. Validazione prospettica della classificazione di Braunwald dell'angina instabile: risultati dell'indagine "AI-CARE". (abstr) *G Ital Cardiol* 1996; 26 (Suppl I): 29.
- Cannon C, McCabe C, Stone P, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40.
- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
- Cohen M, Hawkins L, Greenberg S, Fuster V. Usefulness of ST-segment changes in greater than or equal to 2 leads on the emergency room electrocardiogram in either unstable angina pectoris or non-Q-wave myocardial infarction in predicting outcome. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1368-73.
- Holmvang L, Clemmensen P, Wagner G, Grande P. Admission standard electrocardiogram for early risk stratification in patients with unstable coronary artery disease not eligible for acute revascularization therapy: a TRIM substudy. *Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction*. *Am Heart J* 1999; 137: 24-33.
- Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-9.
- Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A, Ruggeri A, Puddu P, Maseri A. Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 597-604.
- Andersen K, Eriksson P, Dellborg M. Ischaemia detected by continuous on-line vectorcardiographic monitoring predicts unfavourable outcome in patients admitted with probable unstable coronary disease. *Coron Artery Dis* 1996; 7: 753-60.
- Andersen K, Dellborg M. Heparin is more effective than inogatran, a low-molecular weight thrombin inhibitor in suppressing ischemia and recurrent angina in unstable coronary disease. *Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia (TRIM) Study Group*. *Am J Cardiol* 1998; 81: 939-44.
- Hamm C, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
- Ardissino D, Merlini P, Gamba G, et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9.
- Moss AJ, Goldstein RE, Marder VJ, et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999; 99: 2517-22.
- Ottani F, Galvani M, Nicolini F, et al. Quantification of the prognostic role of cardiac troponins through a cumulative meta-analysis of the available clinical trials. *Am Heart J* 2000, in press.
- Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, et al. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 1998; 98: 1853-9.
- Adams JE III, Schechtman K, Landt Y, Ladenson J, Jaffe A. Comparable detection of acute myocardial infarction by creatine kinase MB isoenzyme and cardiac troponin I. *Clin Chem* 1994; 40: 1291-5.
- Katus HA, Rempis A, Neumann FJ, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 902-12.
- Heeschen C, van der Brand M, Hamm C, Simoons M, for the CAPTURE Investigators. Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. *Circulation* 1999; 104: 1509-14.
- Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid

- bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273: 1279-82.
40. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
 41. Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH, Hamm CW. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1998; 44: 1925-30.
 42. Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, et al. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999; 45: 1002-8.
 43. Panteghini M, Cuccia C, Pagani F, Turla C. Comparison of the diagnostic performance of two rapid bedside biochemical assays in the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 1998; 21: 394-8.
 44. Schouten Y, de Winter RJ, Gorgels JP, Koster RW, Adams R, Sanders GT. Clinical evaluation of the CARDIAC STATus, a rapid immunochromatographic assay for simultaneous detection of elevated concentrations of CK-MB and myoglobin in whole blood. *Clin Chem Lab Med* 1998; 36: 469-73.
 45. Sylvén C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J* 1998; 135: 677-83.
 46. Tucker J, Collins R, Anderson A, Hauser J, Kalas J, Apple F. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med* 1997; 4: 13-21.
 47. Swaanenburg JC, Klaase JM, DeJongste MJ, Zimmerman KW, ten Duis HJ. Troponin I, troponin T, CKMB-activity and CKMB-mass as markers for the detection of myocardial contusion in patients who experienced blunt trauma. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 171-81.
 48. Ottani F, Galvani M, Ferrini D, et al. Direct comparison of early elevations of cardiac troponin T and I in patients with clinical unstable angina. *Am Heart J* 1999; 137: 284-91.
 49. Dati F, Panteghini M, Apple FS, Christenson RH, Mair J, Wu AH. Proposals from the IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage (C-SMCD): strategies and concepts on standardization of cardiac marker assays. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 113-23.
 50. Luscher M, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L. Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. TRIM Study Group. Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1997; 96: 2578-85.
 51. La Vecchia L, Mezzena G, Ometto R, et al. Detectable serum troponin I in patients with heart failure of nonmyocardial ischemic origin. *Am J Cardiol* 1997; 80: 88-90.
 52. Lauer B, Niederau C, Kuhl U, et al. Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1354-9.
 53. Missov E, Calzolari C, Pau B. Circulating cardiac troponin I in severe congestive heart failure. *Circulation* 1997; 96: 2953-8.
 54. Collinson P, Stubbs P, Rosalki S. Cardiac troponin T in renal disease. *Clin Chem* 1995; 41: 1671-3.
 55. Ooi DS, House AA. Cardiac troponin T in hemodialyzed patients. *Clin Chem* 1998; 44: 1410-6.
 56. Porter GA, Norton T, Bennett WB. Troponin T, a predictor of death in chronic haemodialysis patients. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl N): 34-7.
 57. Van Lente F, McErlean ES, DeLuca SA, Peacock WF, Rao JS, Nissen SE. Ability of troponins to predict adverse outcomes in patients with renal insufficiency and suspected acute coronary syndromes: a case-matched study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 471-8.
 58. Rifai N, Tracy R, Ridker P. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C-reactive protein assay. *Clin Chem* 1999; 45: 2136-41.
 59. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 845-50.
 60. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1997; 80: 1002-6.
 61. Rebuffi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1998; 82: 715-9.
 62. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation* 1997; 96: 4204-10.
 63. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102.
 64. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
 65. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog N, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993; 39: 131-42.
 66. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
 67. CASS Group. Coronary Surgery Artery Study (CASS). *Circulation* 1981; 63 (Suppl I): 1-81.
 68. Lee T, Cook E, Weisberg M, Sargent R, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 65-9.
 69. Rouan G, Lee T, Cook E, Brand D, Weisberg M, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-92.
 70. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB, Selker HP. Missed diagnoses of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-82.
 71. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WBJ. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 1273-8.
 72. Califf RM, Mark DB, Harrell FEJ, et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 20-6.
 73. Karlsson BW, Herlitz J, Pettersson P, Hallgren P, Strombom U, Hjalmarson A. One-year prognosis in patients hospitalized with a history of unstable angina pectoris. *Clin Cardiol* 1993; 16: 397-402.
 74. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift

- in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-502.
75. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657-65.
 76. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
 77. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy. I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ* 1994; 308: 81-106.
 78. Balsano F, Rizzon P, Violi F, et al. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. A controlled multicenter clinical trial. The Studio della Ticlopidina nell'Angina Instabile Group. *Circulation* 1990; 82: 17-26.
 79. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
 80. Collier B, Anderson K, Weisman H. The anti-GPIIb-IIIa agents: fundamental and clinical aspects. *Haemostasis* 1996; 26 (Suppl 4): 285-93.
 81. Phillips D, Scarborough R. Clinical pharmacology of eptifibatid. *Am J Cardiol* 1997; 80: 11B-20B.
 82. McClellan KJ, Goa KL. Tirofiban. A review of its use in acute coronary syndromes. *Drugs* 1998; 56: 1067-80.
 83. The CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
 84. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
 85. The PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
 86. Boersma E, Akkerhuis M, Théroux P, Califf R, Topol E, Simoons M. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes. Early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-8.
 87. Kong DF, Califf RM, Miller DP, et al. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 98: 2829-35.
 88. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, et al. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
 89. Galvani M, Nicolini F, Ferrini D, Ottani F. La gestione delle sindromi coronariche acute. *Nuovi approcci farmacologici. G Ital Cardiol* 1999; 29 (Suppl 4): 23-7.
 90. The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. The EPIC Investigation. *N Engl J Med* 1994; 330: 956-61.
 91. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
 92. The IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
 93. The RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
 94. Heeschen C, Hamm C, Goldmann B, et al. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. *Lancet* 1999; 354: 1757-62.
 95. Mahaffey KW, Harrington RA, Simoons ML, et al. Stroke in patients with acute coronary syndromes: incidence and outcomes in the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina. Receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 1999; 99: 2371-7.
 96. Theroux P, Ouimet H, McCans J, et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
 97. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-8.
 98. Weitz J. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-98.
 99. Dunn C, Sorkin E. Dalteparin sodium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs* 1996; 52: 276-305.
 100. Davis R, Faulds D. Nadroparin calcium. A review of its pharmacology and clinical use in the prevention and treatment of thromboembolic disorders. *Drugs Aging* 1997; 10: 299-322.
 101. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
 102. Antman E, McCabe C, Gurfinkel E, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
 103. Antman E, Cohen M, Radley D, et al. Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis. *Circulation* 1999; 100: 1602-8.
 104. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-8.
 105. The FRAX.I.S Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in

- the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
106. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
107. Thadani U, Hamilton SF, Olson E, et al. Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris. Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. *Ann Intern Med* 1986; 105: 485-92.
108. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 5-9.
109. Distanto A, Maseri A, Severi S, Biagini A, Chierchia S. Management of vasospastic angina at rest with continuous infusion of isosorbide dinitrate. A double crossover study in a coronary care unit. *Am J Cardiol* 1979; 44: 533-9.
110. Lubsen J, Tijssen J. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
111. Held P, Yusuf S, Furberg C. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187-92.
112. Parodi O, Maseri A, Simonetti I. Management of unstable angina at rest by verapamil. A double-blind cross-over study in coronary care unit. *Br Heart J* 1979; 41: 167-74.
113. The TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
114. Adams JI, Abendschein D, Jaffe A. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88: 750-63.
115. Gillum R, Fortmann S, Prineas R, Kottke T. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; 108: 150-8.
116. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouvel P, Arveiler D, Rajakangas A, Pajak Aobot W. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
117. Jaffe A, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
118. Adams J III, Bodor G, Davila-Roman V, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-6.
119. Trask R, Billadello J. Tissue-specific distribution and developmental regulation of M and B creatine kinase mRNAs. *Biochim Biophys Acta* 1990; 1049: 182-8.
120. Galvani M, Ottani F, Ferrini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997; 95: 2053-9.
121. Li D, Keffer J, Corry K, Vasquez M, Jialal I. Nonspecific elevation of troponin T levels in patients with chronic renal failure. *Clin Biochem* 1995; 28: 474-7.
122. Li D, Jialal I, Keffer J. Greater frequency of increased cardiac troponin T than increased cardiac troponin I in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1996; 42: 114-5.
123. McLaurin MD, Apple FS, Voss EM, Herzog CA, Sharkey SW. Cardiac troponin I, cardiac troponin T, and creatine kinase MB in dialysis patients without ischemic heart disease: evidence of cardiac troponin T expression in skeletal muscle. *Clin Chem* 1997; 43: 976-82.
124. Grambow D, Topol E. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 577-81.
125. Zhu YY, Chung WS, Botvinick EH, et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy: the experience with its application in one hundred seventy patients with known or suspected unstable angina. *Am Heart J* 1991; 121: 33-43.
126. Nyman I, Larsson H, Areskog M, Areskog N, Wallentin L. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992; 123: 324-31.
127. Amanullah A, Bevegard S, Lindvall K, Herlitz E. Early exercise thallium-201 single photon emission computed tomography in unstable angina: a prospective study. *Clin Physiol* 1992; 12: 607-17.
128. Mark DB, Shaw L, Harrell FEJ, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-53.
129. Larsson H, Areskog M, Areskog N, et al. Should the exercise test (ET) be performed at discharge or one month later after an episode of unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction? *Int J Card Imaging* 1991; 7: 7-14.
130. Ahmed WH, Bittl JA, Braunwald E. Relation between clinical presentation and angiographic findings in unstable angina pectoris, and comparison with that in stable angina. *Am J Cardiol* 1993; 72: 544-50.
131. Sharma G, Deupree R, Khuri S, Parisi A, Luchi R, Scott S. Coronary bypass surgery improves survival in high-risk unstable angina. Results of a Veterans Administration Cooperative study with an 8-year follow-up. Veterans Administration Unstable Angina Cooperative Study Group. *Circulation* 1991; 84: III260-III267.
132. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, for the Veterans Affairs Non-Q Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Outcome in patients with acute non-Q wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative strategy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
133. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
134. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
135. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 9-16.
136. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease. Veterans Affairs ACME Investigators. *N Engl J Med* 1992; 326: 10-6.
137. Unstable angina pectoris: National Cooperative Study Group to Compare Surgical and Medical Therapy. *Am J Cardiol* 1978; 42: 839-48.
138. McCormick J, Schick EC J, McCabe C, Kronmal R, Ryan T. Determinants of operative mortality and long-term survival in patients with unstable angina. The CASS experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 89: 683-8.
139. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977-84.

140. Scott S, Luchi R, Deupree R. Veterans Administration Cooperative Study for treatment of patients with unstable angina. Results in patients with abnormal left ventricular function. *Circulation* 1988; 78: I113-I121.
141. The VA Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. Eighteen-year follow-up in the Veterans Affairs Cooperative Study of Coronary Artery Bypass Surgery for stable angina. *Circulation* 1992; 86: 121-30.
142. Varnauskas E. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European Coronary Surgery Study. *N Engl J Med* 1988; 319: 332-7.
143. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, et al. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease. Initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-25.
144. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA) trial. *Lancet* 1993; 341: 573-80.
145. Hamm CW, Reimers J, Ischinger T, Rupprecht HJ, Berger J, Bleifeld W. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. German Angioplasty Bypass Surgery Investigation (GABI). *N Engl J Med* 1994; 331: 1037-43.
146. King SB, Lembo NJ, Weintraub WS, et al. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-50.
147. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIb/IIIa blockade. The EPICSTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
148. Topol EJ, Mark D, Lincoff A, et al. Outcomes at 1 year and economic implications of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade in patients undergoing coronary stenting: results from a multicentre randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 2019-24.
149. Lindahl B, Andren B, Ohlsson J, Venge P, Wallentin L. Risk stratification in unstable coronary artery disease. Additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. FRISK Study Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 762-70.
150. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.