

# **Linee Guida sulla Cardiopatìa Ischemica Acuta**

## **Angina Instabile**

**TASK FORCE**

**Filippo Crea**, Coordinatore

**Augusto Canonico, Vincenzo Cirrincione, Giuseppe Di Pasquale,**

**Francesco Mauri, Maria Penco, Piero Zardini**

con il contributo di

**Corrado Vassanelli**



## CAPITOLO 1

### INTRODUZIONE

#### **Premessa**

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 inappropriate, 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 d'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 d'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 d'assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche.

#### **Metodologia seguita nello sviluppare le linee guida**

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 Uniti d'America<sup>1</sup>. Esse furono basate sui risultati di 1800 studi clinici, fra circa 7.500 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 presenti linee guida ANMCO-SIC per la terapia e la diagnosi dell'angina instabile derivano in gran parte da quelle di Braunwald et al appena citate, ma sono state aggiornate sulla base dei risultati degli studi più recenti e adattate alle caratteristiche culturali e operative del sistema assistenziale italiano.

#### **Definizioni**

*Definizione d'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 d'una versione modificata della Canadian Cardiovascular Society che è riportata nella Tabella II<sup>2</sup>.

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 d'angina a riposo ricorrente e i sintomi tendono ad essere, in generale, ingravescenti.

**Tabella I.** Presentazioni cliniche dell'angina instabile

<b>Angina di nuova insorgenza (entro gli ultimi 2 mesi)</b>	a) angina di classe CCSC 3 o 4 b) angina a riposo (spesso prolungata) c) a) + b)
<b>Angina ingravescente (entro gli ultimi 2 mesi)</b>	Aggravamento di un'angina pre-esistente per la comparsa di episodi anginosi: (i) più intensi; (ii) più prolungati; (iii) a soglia più bassa; e/o (iv) a riposo
<b>Angina post-infartuale (entro 2 settimane dopo l'infarto)</b>	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

<b>Classe 1</b>	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.
<b>Classe 2</b>	Lieve limitazione delle attività abituali. L'angina si manifesta tipicamente: (i) camminando o salendo le scale rapidamente oppure camminando in pianura per più di 200 metri o salendo più di 2 piani di scale ad andatura normale ed in condizioni ambientali normali; (ii) camminando o salendo le scale dopo i pasti, in ambiente freddo o ventoso, (iii) camminando in salita, (iv) durante stress emotivo.
<b>Classe 3</b>	Marcata limitazione dell'attività fisica abituale. L'angina si manifesta camminando per meno 100-200 metri o salendo 1 o 2 piani di scale ad andatura normale ed in condizioni ambientali normali.
<b>Classe 4</b>	Incapacità ad eseguire qualsiasi attività fisica senza angina. L'angina può essere presente a riposo.

*Definizione degli ambienti di cura.* I pazienti con angina instabile possono essere esaminati e seguiti, a secondo 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) 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; deve inoltre essere capace d'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 pace-maker 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 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, ciò che lascia il 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**

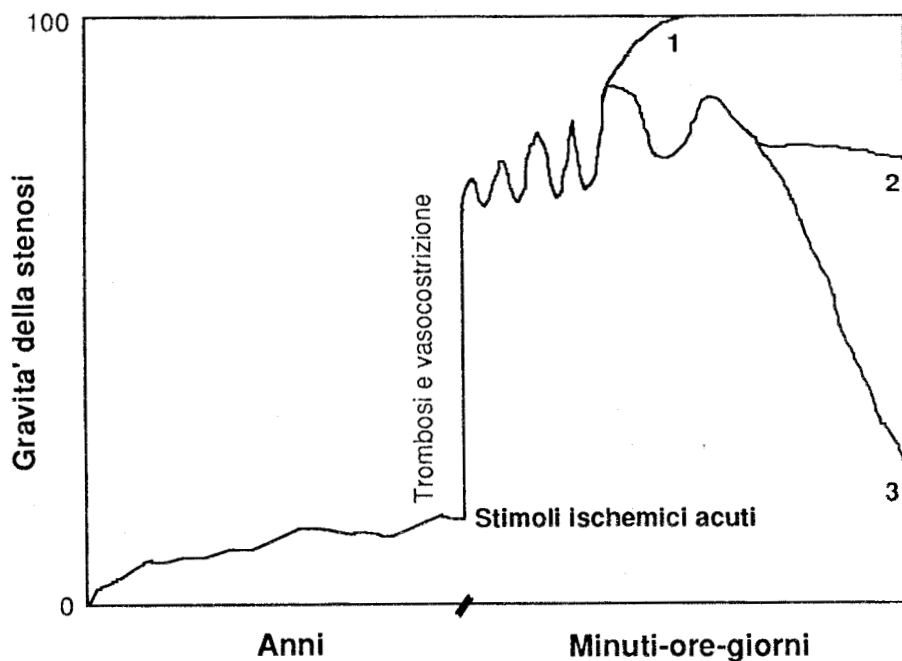
*Dati epidemiologici.* La cardiopatia ischemica è la più importante causa di morbilità e di mortalità nel mondo occidentale. Circa il 10% dei pazienti con cardiopatia ischemica presenta angina instabile come prima manifestazione di malattia, ma la percentuale di pazienti con cardiopatia ischemica che presenta uno o più episodi d'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 d'episodi anginosi che configurano un quadro d'angina instabile nei giorni immediatamente precedenti<sup>3</sup>.

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 1991<sup>4</sup>. La ragione di questa apparente contraddizione è probabilmente duplice: da una parte l'affermazione di criteri meno restrittivi per la diagnosi d'angina instabile; dall'altra la riduzione di mortalità per cardiopatia ischemica con conseguente aumento del rischio d'andare incontro ad una fase d'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, tuttavia, il maggior numero di donne che raggiungono questa età piuttosto che una variazione nella prevalenza d'angina instabile nei due sessi<sup>5</sup>.

*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 diversi in diversi pazienti. La tendenza ad evolvere verso l'infarto ha determinato il fiorire, col passare degli anni, di diversi termini descrittivi come "angina pre-infartuale", "angina in crescendo", "sindrome coronarica intermedia" o "insufficienza coronarica acuta", finché nel 1971 Conti et al proposero il termine "angina instabile"<sup>6</sup>). Anche se è stato ripetutamente criticato, questo termine è stato infine accettato universalmente allo scopo d'allertare il medico circa il maggior rischio d'eventi clinici gravi rispetto all'angina stabile.

L'angina instabile è causata dall'instabilità di una stenosi (spesso non critica) che determina trombosi e vasocostrizione; queste ultime aumentano acutamente la gravità della stenosi preesistente determinando angina di nuova insorgenza a bassa soglia o riduzione della soglia di un'angina preesistente; aggravamenti transitori della trombosi e/o della vasocostrizione possono causare angina a riposo<sup>7</sup>. In un periodo di tempo variabile ma di solito non superiore ad alcune settimane, l'instabilità della placca aterosclerotica può progredire verso 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 (Figura 1). In quest'ultimo caso la riduzione



**Fig. 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 d'instabilità (3).

della riserva coronarica 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 della trombosi reversibile e della vasocostrizione transitoria responsabili degli episodi ischemici transitori che caratterizzano l'angina instabile e le cause dell'evolutive di quest'ultima verso l'infarto sono ancora poco note e probabilmente multiple. Tuttavia, esiste una serie di dati angiografici, autoptici e clinici, riportati sinteticamente nei paragrafi successivi, che rappresentano un importante punto di partenza nella ricerca dell'eziologia dell'angina instabile<sup>8</sup>.

Dati angiografici. In media pazienti con angina instabile all'angiografia coronarica presentano stenosi coronariche più complesse, ma non emodinamicamente più gravi, ed una maggiore prevalenza di trombi rispetto ai pazienti con angina stabile<sup>9</sup>. È degno di nota, inoltre, che circa il 60% dei 1473 pazienti con angina instabile arruolati nello studio TIMI IIIB avevano coronarie angiograficamente normali o appena malattia di 1 vaso coronarico e solo il 15% presentava malattia di 3 vasi<sup>10</sup>. L'instabilità dell'angina si associa ad una progressione della gravità dell'aterosclerosi coronarica nel 75% dei pazienti<sup>11</sup>. Non esistono comunque alterazioni angiografiche che si possano considerare patognomiche dell'angina instabile.

Dati autoptici. Il dato anatomico-patologico più tipico in pazienti che muoiono d'angina

instabile è la presenza d'un trombo murale a livello della placca aterosclerotica instabile, con occasionale embolizzazione piastrinica a valle. Una percentuale variabile dal 50 al 75% dei pazienti con sindromi coronariche acute presentano fissurazione della placca al di sotto d'un trombo murale<sup>12, 13, 14</sup>. Tuttavia, placche fissurate si osservano anche nel 10% dei pazienti che muoiono di cause non cardiache, percentuale che arriva al 20% in presenza di fattori di rischio coronarico<sup>12</sup>. Pertanto, ne' la fissurazione della placca aterosclerotica ne' altri reperti istopatologici, come la presenza d'infiltrati infiammatori e d'iperplasia neointimale, sembrano essere specifici dell'angina instabile<sup>15, 16</sup>.

Attivazione endoteliale. Un importante concetto maturato negli ultimi anni è che l'endotelio può essere attivato dalle citochine secrete da cellule infiammatorie attivate anche in assenza di fissurazione della placca. L'endotelio attivato, a sua volta, sintetizza potenti vasocostrittori, molecole d'adesione per i leucociti e molecole pro-coagulanti, quali fattore tissutale e PAI<sup>17</sup>. L'endotelio attivato, pertanto, trasforma le sue proprietà vasodilatatrici e anti-coagulanti in vasocostrittive e pro-coagulanti. Studi clinici hanno inoltre dimostrato che in un'alta percentuale dei pazienti con angina instabile le cellule responsabili della risposta infiammatoria (linfociti, granulociti e monociti) mostrano un livello d'attivazione maggiore di quello osservato nei pazienti con angina stabile<sup>18, 19, 20</sup>. L'attivazione delle cellule infiammatorie potrebbe essere una semplice conseguenza dell'ischemia-riperfusion, anche se studi iniziali sembrano negarlo<sup>21, 22</sup>, oppure potrebbe essere espressione d'una causa primaria d'instabilità di natura infettiva<sup>23</sup> o auto-immunitaria. Qualunque ne sia la causa l'attivazione endoteliale causata dalle citochine sintetizzate da cellule infiammatorie attivate potenzia gli effetti devastanti d'una placca instabile e può contribuire a determinarne la rottura attraverso la secrezione d'enzimi proteolitici.

Iperreattività del muscolo liscio. Nei pazienti con angina instabile si può osservare un'iperreattività del muscolo liscio coronarico a stimoli vasocostrittori. Nei pazienti con angina variante, caratterizzata da soprasslivellamento del tratto ST durante angina, e con assenza di stenosi critiche l'iperreattività non specifica di un segmento coronarico a stimoli vasocostrittori rappresenta l'alterazione fondamentale responsabile dell'instabilità in quanto causa spasmo occlusivo. In questi pazienti l'iperreattività non sembra essere legata ad 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<sup>24</sup>. Pertanto, le cause dell'iperreattività risiedono probabilmente in alterazioni post-recettoriali legate alla trasduzione intracellulare dei segnali di membrana. Non è chiaro se le cause dell'iperreattività del muscolo liscio coronarico nell'angina variante con coronarie indenni da stenosi ostruttive siano simili a quelle responsabili dell'iperreattività osservata in pazienti con angina instabile e stenosi ostruttive<sup>25</sup>. Ancora da definire nella patogenesi dell'angina instabile e nel determinare l'evoluzione verso l'infarto è il ruolo giocato dalla vasocostrizione dei vasi coronarici distali<sup>26</sup>.

Fattori di rischio sistemici. Numerosi studi hanno documentato la presenza d'un aumento sistemico della reattività piastrinica<sup>27</sup> e della generazione di trombina<sup>28</sup> ed una riduzione dell'attività fibrinolitica<sup>29</sup> in pazienti con sindromi coronariche acute. Questi fattori di rischio sistemici hanno la potenzialità di rendere le placche aterosclerotiche più suscettibili a stimoli trombogeni e vasocostrittori locali.

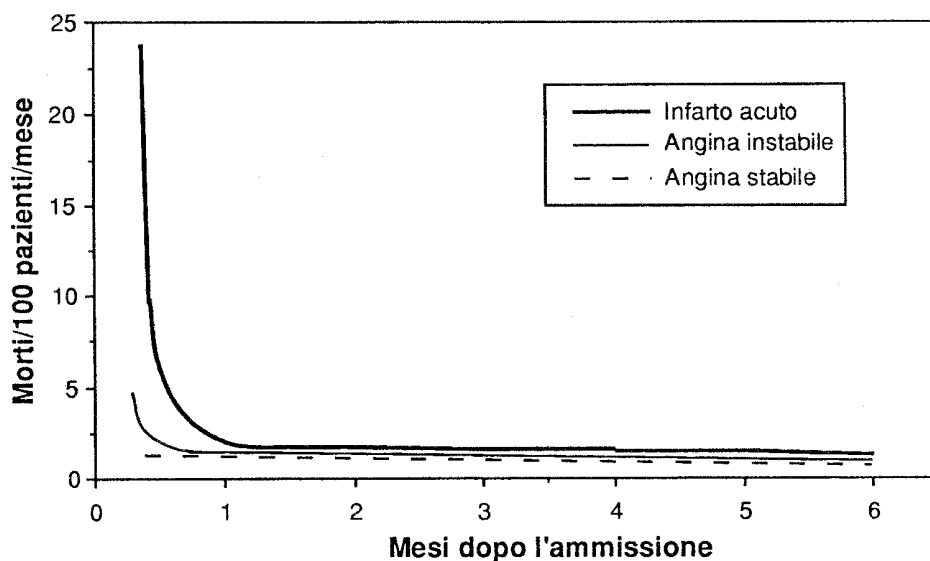
**In sintesi, le cause primarie della trombosi coronarica transitoria, che è nella maggioranza dei casi direttamente responsabile dell'angi-**

**na instabile, sono ancora ignote. La rottura di placca, che può essere favorita da metallo-proteinasi secrete da cellule infiammatorie attivate, può contribuire a determinare l'instabilità, ma non è specifica di questa sindrome. Le cause responsabili dell'attivazione delle cellule infiammatorie sono ancora poco note, ma sono probabilmente multiple. Un'iperreattività del muscolo liscio coronarico, le cui cause sono ancora ignote, può contribuire a modulare la gravità dell'ostruzione causata dalla trombosi coronarica. Nei pazienti con angina variante e assenza di stenosi ostruttive tale iperreattività rappresenta l'alterazione predominante. Infine, l'instabilità d'una placca aterosclerotica può essere favorita da alterazioni sistemiche del sistema emocoagulativo.**

*Prognosi dell'angina instabile.* 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 da tre fattori: 1) l'intervallo di tempo intercorso dall'insorgenza dei sintomi; 2) la gravità della cardiopatia ischemica pre-esistente; 3) l'intensità degli stimoli ischemici acuti responsabili dell'instabilità.

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 d'angina instabile. È probabile che la prognosi dei pazienti in cui è già stata ottenuta una diagnosi definitiva d'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 rivascolarizzazione (riportato nella voce bibliografica 1). 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 d'instabilità, la prognosi del paziente può essere basata sugli stessi criteri utilizzati per i pazienti con angina stabile.

Determinanti cronici della prognosi. I determinanti cronici della prognosi che influenzano la vulnerabilità del cuore agli stimoli ischemici acuti sono rappresentati dalla gravità del danno ventricolare pre-esistente (che rende il cuore più vulnerabile ad ulteriori perdite di miocardio ed alle aritmie indotte dall'ischemia), dalla sede e



**Fig. 2** Prognosi di 214.761 pazienti trattati con terapia medica al Duke University Medical Center raggruppati sulla base della diagnosi iniziale.

gravità delle stenosi coronariche (che determinano la quantità di miocardio a rischio d'ischemia), e dall'età che determina un aumento esponenziale di mortalità in caso di evoluzione infartuale. Questi indicatori cronici della prognosi hanno un effetto moltiplicativo sui determinanti prognostici acuti.

Determinanti acuti della prognosi. In assenza di cause extracoronariche, la tendenza ad evolvere verso l'infarto è suggerita: 1) dalla presenza di attacchi anginosi a riposo; 2) dalla refrattarietà alla terapia medica<sup>30</sup>. Il tempo totale d'ischemia, considerando sia gli episodi sintomatici che asintomatici, è un predittore prognostico molto più potente del numero di episodi anginosi<sup>31, 32</sup>.

Negli ultimi anni sono stati identificati numerosi altri possibili indicatori prognostici: 1) la presenza di stenosi complesse alla coronarografia<sup>32</sup>; 2) valori sierici elevati di troponina T, un marker di necrosi miocardica<sup>33</sup>; 3) valori sierici elevati di proteina C-reattiva, una proteina di fase acuta<sup>20</sup>; 4) valori sierici elevati dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno<sup>34</sup>; 5) valori sierici elevati d'endotelina, un potente costrittore del microcircolo coronarico<sup>35</sup>. Mentre queste osservazioni sono estremamente stimolanti per quanto concerne la comprensione della patogenesi dell'angina instabile e confermano la complessa genesi di questa sindrome, la loro utilità nel contesto clinico è ancora da dimostrare. A tale scopo occorrerebbe documentare un loro valore prognostico aggiuntivo una volta operata la stratificazione prognostica basata sui determinanti acuti e cronici della prognosi già noti.

Classificazione a scopo prognostico dell'angina instabile. La stratificazione prognostica e l'approccio al trattamento di molte malattie sono agevolati da una classificazione

logica. Nell'ambito della cardiopatia ischemica le classificazioni messe a punto per i pazienti con infarto miocardico o con angina cronica sono state di grande utilità nel definire la storia naturale della malattia, nell'identificare le terapie più appropriate e nel paragonare l'esito di terapie attuate in posti diversi ed in periodi diversi. È pertanto opportuno mettere a punto una classificazione anche per l'angina instabile. Una classificazione molto usata a tal riguardo è quella di Braunwald<sup>36</sup>. Questa classificazione ha il pregio della semplicità, ma il difetto di raggruppare insieme pazienti estremamente diversi dal punto di vista prognostico. Per esempio, pazienti con scompenso cardiaco vengono raggruppati insieme a pazienti con buona funzione ventricolare e pazienti in classe CCSC 1 o 4 vengono raggruppati insieme se hanno episodi di angina a riposo. Inoltre in uno studio recentemente pubblicato in cui è stata valutata la prognosi di 282 pazienti consecutivi con angina instabile, l'83% dei pazienti apparteneva ai gruppi IB e IIIB secondo Braunwald e solo il 17% dei pazienti apparteneva ai rimanenti gruppi; da notare ancora che la prognosi (sopravvivenza senza infarto a 6 mesi) era piuttosto simile per i 6 gruppi in quanto variava dall'80% al 91%<sup>37</sup>.

Pertanto, proponiamo una nuova classificazione dell'angina instabile basata su 5 parametri clinici, tutti facilmente identificabili raccogliendo una buona anamnesi. In questa classificazione l'angina instabile viene definita come angina di nuova insorgenza, angina ingravescente o angina post-infartuale (vedere Tabella I) in assenza di fattori precipitanti extracoronarici quali anemia, febbre, infezioni, ipotensione, ipertensione non controllata, tachiaritmie, tireotossicosi od ipossiemia secondaria ad insufficienza respiratoria. I parametri su cui è basata questa classificazione prognostica sono elencati nella Tabella III. Alcuni di questi parametri riflettono i fattori di rischio cronico, altri i fattori di rischio acuto.

Pertanto un paziente che presenta angina di nuova insorgenza con episodi di angina a riposo nell'ultima settimana ma non nelle ultime 24 ore in assenza di terapia sarebbe

**Tabella III.** Classificazione a scopo prognostico dell'angina instabile

<b>Angina pre-esistente</b>	Classe CCSC		
<b>Stato funzionale</b>	Classe NYHA		
<b>Infarto progresso</b>	Assente (1)	Non recente (2) > 2 settimane	Recente (3) < 2 settimane
<b>Angina a riposo</b>	Assente (A)	Sub-acuta (B) nelle ultime 2 settimane ma non nelle ultime 24 ore	Acuta (C) nelle ultime 24 ore
<b>Terapia praticata</b>	Nessuna terapia (a)	Anti-ischemica orale (b)	Infusionale (c)

classificato CCSC 0, NYHA 1, IBa. Di converso un paziente con angina stabile preesistente CCSC 2 e in classe NYHA 2 che presenta un infarto recente (meno di 2 settimane) ed anginapost-infartuale con episodi a riposo nelle ultime 24 ore nonostante terapia con farmaci anti-ischemici orali sarebbe classificato CCSC 2, NYHA 2, 3Cb.

È ovvio che la stima del rischio medio definito sulla base dei determinanti acuti e cronici della prognosi sopramenzionati richiede una raccolta prospettica di dati. Studi futuri potranno suggerire che i criteri d'inclusione in ognuno dei gruppi prognostici debbono essere modificati sulla base di nuovi marker prognostici, forse bioumorali. Nel frattempo questa classificazione può aiutare non solo a scambiare informazioni circa i pazienti con angina instabile, ma anche a valutare l'effetto di nuove strategie terapeutiche in popolazioni di pazienti clinicamente omogenei.

## **Organizzazione delle linee guida**

Nel Capitolo 2 verrà proposto un inquadramento iniziale del paziente con presunta diagnosi d'angina instabile che consente di stratificare i pazienti in 3 gruppi: (i) un gruppo a rischio basso; (ii) un gruppo a rischio intermedio; (iii) un gruppo a rischio alto. Nel Capitolo 3 verranno esaminati l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti a rischio basso che possono essere seguiti ambulatoriamente. Nel Capitolo 4 verranno esaminati l'approccio diagnostico e terapeutico ai pazienti a rischio alto che necessitano di ricovero in unità coronarica. Nel Capitolo 5 verranno esaminati 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 d'instabilità.

## **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 d'angina instabile".

La valutazione iniziale del paziente con “sospetto d’angina instabile” si articola in due momenti principali:

**Diagnostico: stima della probabilità di cardiopatia ischemica e, successivamente, d’angina instabile.**

**Prognostico: valutazione del rischio d’eventi ischemici maggiori (morte, infarto non fatale) a breve termine.**

**Poiché l’esame clinico-anamnestico ed il tracciato elettrocardiografico forniscono gli elementi indispensabili per la formulazione della diagnosi e della prognosi precoce, la valutazione dei pazienti con “sospetto d’angina instabile” va fatta in un centro medico ove sia disponibile quanto meno un elettrocardiografo e mai per telefono<sup>38</sup> (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, d’angina instabile viene definita in base a<sup>39</sup>:

- caratteristiche cliniche (tipicità della sintomatologia, andamento clinico recente, esame fisico);
- presenza di segni elettrocardiografici d’ischemia nell’ECG di base o in corso d’angina;
- dati anamnestici.

*Caratteristiche cliniche.* Il dolore toracico può schematicamente essere definito: “angina tipica”, “angina probabile”, “probabilmente non angina”<sup>40</sup>.

“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 perlinguale di nitrati 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, etc.): 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 d'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 acuta<sup>41</sup>.

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 etc.). 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 d'ischemia documentati.

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

*Data elettrocardiografici.* L'ECG fornisce informazioni cruciali per la diagnosi d'angina instabile<sup>42</sup>. 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 d'angina instabile<sup>43</sup>.

Il riscontro d'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 > 1mm o la presenza di onde T negative profonde a branche simmetriche in molte derivazioni, in assenza di segni d'ipertrofia ventricolare sinistra, di blocchi di branca, di pre-eccitazione ventricolare o di digitale, aumentano la probabilità d'ischemia miocardica. Da notare che il soprasslivellamento 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<sup>41, 44</sup>.

*Dati anamnestici.* Nei pazienti asintomatici all'atto della presentazione, con esame obiettivo normale e senza chiari segni elettrocardiografici d'ischemia, la probabilità d'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 d'angina instabile aumenta inoltre proporzionalmente all'età; a parità d'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 d'ischemia miocardica.

### **Probabilità d'angina instabile**

**In base ai criteri clinici, elettrocardiografici e anamnestici prima esposti i pazienti con sospetto d'angina instabile, nel corso della valutazione iniziale, possono essere schematicamente catalogati in sottogruppi a probabilità alta, intermedia o bassa di cardiopatia ischemica (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 tener conto di molte variabili e non si presta a semplici schematizzazioni. La presenza d'angina tipica o "equivalenti anginosi" protrattenti oltre 30 minuti, con segni elettrocardiografici d'ischemia acuta, indirizza verso la diagnosi d'infarto miocardico probabile più che d'angina instabile. Tra i pazienti nei quali si sospetta la diagnosi d'angina instabile, si va da quelli con segni elettrocardiografici transitori d'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 alla evoluzione clinica: per esempio un'angina instabile considerata tipica può rivelarsi un infarto miocardico non-Q, in presenza di aumento degli enzimi cardiospecifici; 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 d'ischemia.

Una tipo particolare d'angina instabile è l'angina variante 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, è caratterizzata dalla presenza di dolori anginosi a riposo che sono spesso notturni ed "a grappolo" e, talvolta, accompagnati da palpitazioni.

Nei pazienti con probabilità bassa di cardiopatia ischemica, ma con disturbi

protratti, resistenti al trattamento iniziale, e senza chiari segni elettrocardiografici d'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 (dissecazione aortica, embolia polmonare, pneumotorace, tamponamento cardiaco, rottura o ischemia d'organi intra-addominali, etc.). In questi pazienti vanno prese in considerazione anche altre possibili diagnosi, quali ulcera peptica, malattie acute della colecisti e delle vie biliari, spasmo esofageo, patologia muscoloscheletrica, etc.

Quanto detto in questo paragrafo è riassunto nella Tabella IV.

**Tabella IV.** Probabilità di cardiopatia ischemica, e quindi d'angina instabile, basata su caratteri del dolore toracico, ECG ed anamnesi.

<b>Probabilità alta</b>	<b>Probabilità intermedia</b>	<b>Probabilità bassa</b>
<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 o donne > 70 con almeno 2 fattori di rischio o anamnesi positiva per cardiopatia ischemica e/o per vasculopatia periferica	Dolore toracico considerato probabilmente non angina in pazienti con almeno 2 fattori di rischio o anamnesi positiva per cardiopatia ischemica	
Angina probabile in pazienti con sotto o sopraslivellamento del tratto ST > 1mm o onde T negative profonde nelle derivazioni precordiali in assenza di digitalizzazione e senza segni d'ipertrofia, difetti di conduzione o pre-eccitazione all'ECG	Dolore toracico considerato probabilmente non angina in pazienti con sottoslivellamento del tratto ST > 0.05 e < 1mm o 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 a < 50 anni.

**Commento: La stima della probabilità d'angina instabile e' 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.**

## Valutazione prognostica

**Nella valutazione iniziale del paziente con angina instabile, i fattori dei quali va tenuto conto per la previsione del rischio a breve termine di eventi maggiori sono:**

- **caratteristiche cliniche della sintomatologia (durata e frequenza degli episodi anginosi, presenza d'angina a riposo, ricorrenza dell'angina nelle ultime 24 ore, resistenza al trattamento farmacologico, eventuali manifestazioni di grave instabilità emodinamica o elettrica);**
- **presenza, tipo e sede dei segni elettrocardiografici d'ischemia;**
- **funzione ventricolare sinistra;**
- **anatomia coronarica (ovviamente se disponibile);**
- **infarto miocardico pregresso.**

Per quanto riguarda i criteri clinici, gli indicatori principali di prognosi infausta a breve/medio termine sono la durata e frequenza degli episodi anginosi e la presenza d'angina a riposo recente<sup>45</sup>. Nei pazienti in cui l'instabilità clinica si è manifestata in corso di terapia anti-ischemica ed antiaggregante è più probabile che risulti inefficace anche il trattamento medico intensivo intraospedaliero.

Tra i criteri elettrocardiografici, indicatori prognostici negativi sono: alterazioni transitorie marcate e diffuse della ripolarizzazione durante angina<sup>46</sup>; alterazioni marcate della ripolarizzazione persistenti dopo cessazione del dolore<sup>47</sup>; alterazioni indicative di malattia dell'arteria discendente anteriore prossimale (T negative profonde e simmetriche nelle derivazioni precordiali che si normalizzano durante angina)<sup>48</sup>.

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 disponibili studi ben condotti di stratificazione del rischio, 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 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 d'eventi ischemici maggiori a breve termine, cui si perviene inizialmente in base ad alcuni parametri clinici ed elettrocardiografici, 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. Quanto detto in questo paragrafo è schematizzato nella Tabella V.

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

<b>Rischio alto</b>	<b>Rischio intermedio</b>	<b>Rischio basso</b>
<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 minuti) 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: (i) presenza o peggioramento d'un soffio da rigurgito mitralico; (ii) terzo tono; (iii) dispnea parossistica; (iv) presenza o peggioramento di rantoli polmonari; (v) ipo-tensione arteriosa transitoria, o (vi) alterazioni marcate e diffuse della ripolarizzazione	Riduzione della soglia anginosa in pazienti con angina pre-esistente e: (i) infarto pregresso; (ii) segni di scompenso cardiaco (iii) onde Q patologiche; (iv) sottoslivellamento > lmm o onde T negative profonde nelle derivazioni precordiali; o (v) precedenti interventi di rivascolarizzazione miocardica	Riduzione della soglia anginosa in pazienti con angina pre-esistente
Infarto miocardico acuto nelle 2 ultime settimane seguito da episodi ricorrenti d'angina		

**Commento:** La stima del rischio a breve termine di infarto o morte nell'angina instabile e' 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.

### **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 d'infarto acuto del miocardio invece che d'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 d'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 d'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 ambulatorialmente. 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 ricoverati inizialmente in corsia cardiologica dove possono essere ristrutturati sulla base del rischio qualora la diagnosi d'angina instabile dovesse essere confermata. Infine i pazienti con "probabilità bassa" di cardiopatia ischemica escono dalle linee guida sull'angina instabile e necessitano d'un approccio individuale (Figura 3) (evidenza di tipo C).

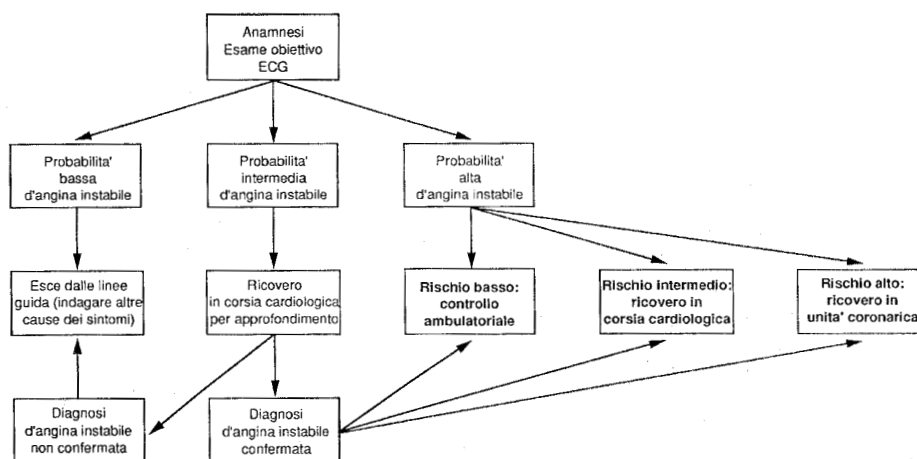


Fig. 3 Valutazione iniziale del paziente con sospetto d'angina instabile.

## Trattamento iniziale

Gli obiettivi del trattamento iniziale sono:  
- la stabilizzazione clinica

**- la limitazione dell'incidenza d'eventi ischemici maggiori a breve termine.**

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

La scelta del trattamento da praticare, i tempi d'intervento, la sede in cui iniziare il trattamento variano a seconda della presentazione clinica e del profilo prognostico del paziente. Le modalità d'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 operata la suddetta valutazione diagnostica e stratificazione prognostica.

I pazienti con probabilità alta d'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 (per esempio un'ulcera peptica con emorragia recente), o ipersensibilità all'aspirina (evidenza di tipo A). In questi casi si può somministrare ticlopidina (evidenza di tipo B) (vedere Capitolo 3).

**I pazienti con probabilità alta d'angina instabile ed a rischio alto oltre all'aspirina dovrebbero ricevere infusione endovenosa di nitrati e d'eparina ed essere trasferiti immediatamente in unità coronarica (evidenza di tipo A). La somministrazione d'ossigeno è indicata solo nei pazienti con cianosi e ipossiemia documentata (evidenza di tipo C) (vedere Capitolo 4).**

**I pazienti con probabilità alta d'angina instabile e rischio intermedio potrebbero ricevere, oltre all'aspirina, un'infusione di nitrati endovena e/o d'eparina 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 d'ischemia regrediscono o si riducono sensibilmente con il trattamento medico intensivo nell'arco di 20-30 minuti. Se la sintomatologia persiste per periodi maggiori di 30 minuti dopo aver iniziato trattamento medico intensivo deve essere rivalutata la possibilità d'alternative diagnostiche all'angina instabile: l'infarto acuto del miocardio, in presenza di persistenti segni elettrocardiografici d'ischemia, altre gravi patologie (dissecazione aortica, embolia polmonare, pneumotorace, tamponamento cardiaco, rottura o ischemia d'organi intra-addominali, etc.), in assenza di segni elettrocardiografici d'ischemia.

### **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 entro un'ora dall'arrivo al centro medico d'un paziente con "sospetto d'angina instabile".

### **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 prevedibile decorso 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.

### **Informazioni da riportare in cartella**

- Età e sesso del paziente.
- Durata e caratteri dei sintomi prima dell'attuale ricovero.
- Eventuale storia di cardiopatia ischemica. In caso d'anamnesi positiva riportare il risultato d'esami non invasivi, del cateterismo cardiaco o d'interventi di rivascularizzazione miocardica eventualmente prima eseguiti.
- Farmaci impiegati prima del ricovero.
- Fattori di rischio coronarico (diabete mellito, fumo, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa).
- Fattori sistemici precipitanti o esacerbanti l'ischemia.
- Interpretazione dell'ECG.
- Stima della probabilità d'angina instabile (alta, intermedia, bassa).
- Valutazione del rischio di eventi ischemici maggiori a breve termine (alto, intermedio, basso).
- Eventuali effetti collaterali della terapia.
- Informazioni fornite al paziente.
- Eventuale causa di morte e, se cardiaca specificare se dovuta a: aritmia, ischemia miocardica progressiva, insufficienza cardiaca progressiva.

## **CAPITOLO 3**

### **LINEE GUIDA PER PAZIENTI CHE NON NECESSITANO DI RICOVERO**

#### **Introduzione**

**I pazienti con angina instabile a rischio basso (vedere Tabella 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 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 d'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 d'angina instabile giudicata a basso rischio e trattata ambulatorialmente sono:

- **inizio d'una terapia medica (o potenziamento d'una terapia già in corso) adeguata a controllare la sintomatologia e a ridurre il rischio d'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
- beta-bloccanti
- calcio-antagonisti
- statine

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

*Antiaggreganti.* **La terapia con aspirina alla dose di 100-300 mg/die deve essere sempre adottata in tutti i pazienti con angina instabile che non presentino controindicazioni assolute (ad esempio ipersensibilità documentata o importante sanguinamento gastrointestinale recente) (evidenza di tipo A).**

**In coloro nei quali non può essere utilizzato l'aspirina è consigliabile l'inizio di una terapia con ticlopidina alla dose di 250 mg 2 volte al dì (evidenza di tipo B).**

*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 psicofisico 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 calcio-antagonisti e/o beta-bloccanti a meno che non esistano controindicazioni all'uso dei beta-bloccanti e dei calcioantagonisti (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.

*Beta-bloccanti.* **L'impiego dei beta-bloccanti 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 beta-bloccanti e sulla risposta individuale.

*Calcio-antagonisti.* **I calcio-antagonisti non diidropiridinici possono essere impiegati in associazione quando i sintomi non rispondono a dosi adeguate di beta-bloccanti 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 beta-bloccanti e nitrati, ma sempre in associazione con beta-bloccanti (evidenza di tipo A).**

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

**Non è possibile al momento attuale esprimere un giudizio definitivo sulle nuove diidropiridine a lunga durata d'azione in quanto i dati disponibili, ancorché incoraggianti, non sono ancora sufficienti (evidenza di tipo C).**

*Statine.* **Le statine sono raccomandate nei pazienti con colesterolemia > 260 mg/dl, soprattutto in presenza d'altri fattori di rischio coronarico (evidenza di tipo A).**

Studi recenti hanno dimostrato che la riduzione dei livelli ematici di colesterolo, mediante somministrazione di statine, in pazienti con pregresso infarto<sup>49</sup> o in soggetti asintomatici ma con livelli alti di colesterolemia<sup>50</sup>, riduce la mortalità cardiovascolare e totale. Anche se la riduzione di mortalità osservata in questi studi è, in media, bassa, l'effetto delle statine è probabilmente clinicamente rilevante nei soggetti a rischio più alto d'eventi ischemici maggiori. Pertanto è auspicabile il loro uso nei pazienti con ipercolesterolemia e fattori di rischio multipli.

### **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 d'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 minuti 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 d'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 d'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 the 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, possono consentire il superamento della fase critica della malattia in poche settimane e quindi la ripresa d'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**

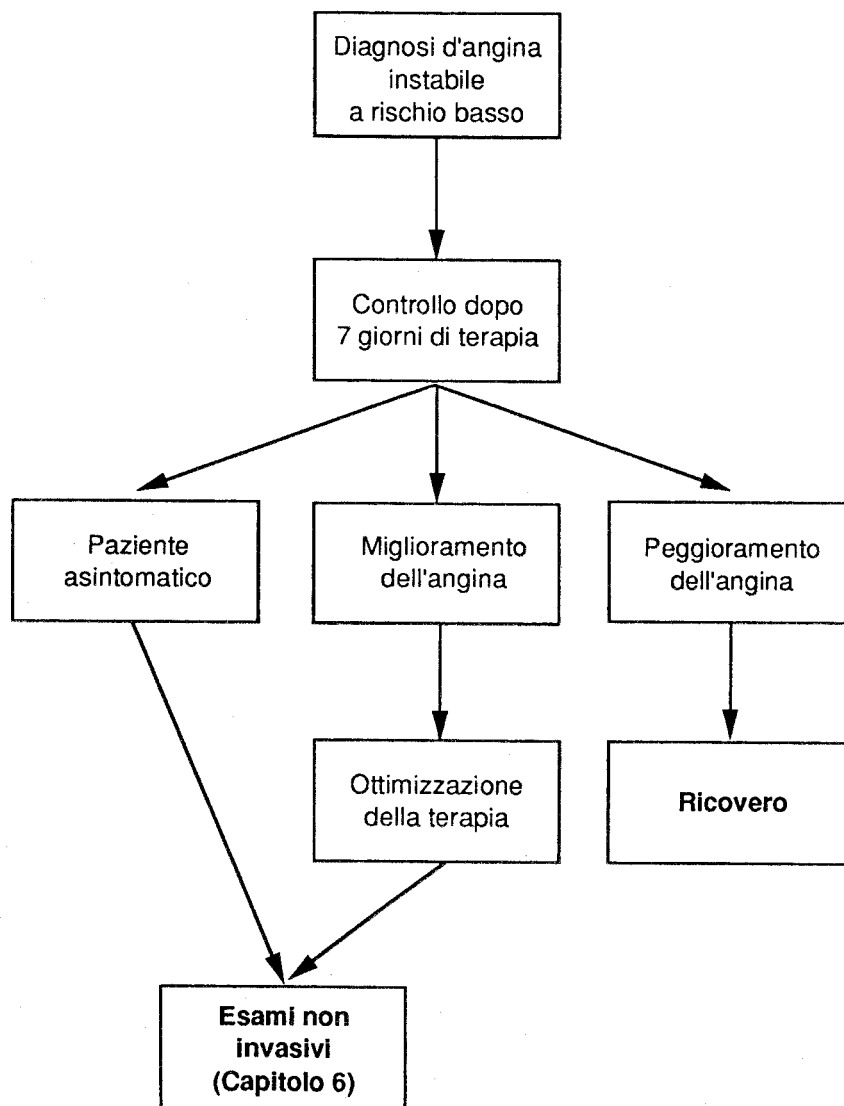
**Dopo la prima visita che ha consentito di porre la diagnosi il paziente va rivalutato in tempi molto brevi (in genere entro 7 giorni) per potere, in base alla sintomatologia e agli eventuali effetti collaterali presentati, ottimizzare la posologia dei farmaci prescritti, riservando il ricovero ai pazienti 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, d'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 (Figura 4).

### **Informazioni da riportare sulla cartella clinica**

Le informazioni che dovrebbero essere riportate nella cartella clinica del paziente con angina instabile seguito ambulatorialmente sono le seguenti:

- Età e sesso.
- Fattori di rischio coronarico (diabete, fumo, ipercolesterolemia, ipertensione).
- Precedente diagnosi di cardiopatia ischemica; se presente elencare il risultato dei test non invasivi eseguiti, l'esito della coronarografia e/o delle eventuali procedure di rivascularizzazione effettuate.
- Presenza di cause sistemiche precipitanti o scatenanti l'ischemia.
- Terapia farmacologica in corso.
- Presenza di arteriopatia polidistrettuale (carotidi, distretto periferico, aorta addominale).
- Caratteristiche e durata delle crisi anginose all'esordio.



**Fig. 4** Valutazione del paziente con angina instabile che non necessita di ricovero.

- Obiettività clinica.
- Referto ECG.
- Referto del test da sforzo eventualmente eseguito per la rivalutazione prognostica.
- Valutazione iniziale del rischio.
- Disponibilità del paziente ad eseguire coronarografia ed eventuale terapia chirurgica.
- Terapia prescritta ed eventuali effetti collaterali indotti.
- Efficacia della terapia.

- Valutazione del rischio al termine del periodo d'osservazione.
- Decisione finale presa in merito all'opportunità d'eseguire coronarografia e successive procedure di rivascularizzazione.

## CAPITOLO 4

### LINEE GUIDA PER PAZIENTI RICOVERATI IN UNITA 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 d'infarto (vedere Tabella V) (evidenza di tipo C).**

#### 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 d'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 d'inibire la formazione del trombo su una placca instabile, di prevenire lo spasmo coronarico ed infine di ridurre il lavoro del cuore. Si dà per scontato che siano state esplorate e si sia proceduto alla rimozione d'eventuali cause di angina secondaria a sovraccarichi di pressione o volume da vizio valvolare, a gravi anemizzazioni, 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 (Tabella VI)

**Aspirina. L' aspirina deve essere somministrata una volta al giorno alla dose di 300 mg il primo giorno e, successivamente, di 100-300 mg**

**in tutti i pazienti che non abbiano controindicazioni specifiche (emorragie gravi recenti e/o ipersensibilità) al suo uso (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 acuto<sup>51</sup>. Deve essere proseguita a tempo indeterminato. Deve essere posta attenzione all'insorgenza degli effetti collaterali più comuni (disturbi e sanguinamenti gastrointestinali).

*Altri farmaci antiaggreganti. I soggetti con ipersensibilità all'aspirina o con grave rischio emorragico possono essere trattati con ticlopidina alla dose di 250 mg due volte al giorno (evidenza di tipo B).*

**Sono disponibili numerosi altri farmaci con proprietà antiaggreganti. Tuttavia il loro uso non può essere raccomandato prima di una approfondita valutazione comparativa con l'aspirina in studi controllati (evidenza di tipo C).**

Un trial di medie dimensioni in pazienti con angina instabile<sup>52</sup> ha dimostrato una riduzione di mortalità cardiovascolare e d'infarto miocardico non fatale dopo 6 mesi di trattamento con ticlopidina paragonata a placebo. Non è stata provata né l'equivalenza né, tantomeno, la superiorità della ticlopidina sull'aspirina nella terapia dell'angina instabile; pertanto non è consigliabile il suo impiego come farmaco di prima scelta poiché l'effetto antiaggregante compare dopo circa tre giorni di trattamento si raccomanda l'iniziale concomitante anticoagulazione con eparina. Tra gli effetti collaterali della ticlopidina devono essere ricordati: diarrea, dolore addominale, nausea, vomito e soprattutto neutropenia.

*Eparina. La somministrazione dell'eparina viene di solito iniziata immediatamente, soprattutto in pazienti che hanno presentato angina a riposo recente nonostante terapia anti-ischemica, e deve essere proseguita per 2-5 giorni o fino a quando non sia stata espletata la procedura di rivascolarizzazione, quando ritenuta necessaria<sup>53</sup> (evidenza di tipo A).*

**L'interruzione del trattamento con eparina deve essere fatta gradualmente o passando attraverso il trattamento con calciparina e, comunque, in presenza di trattamento con aspirina onde evitare la ricomparsa/ esacerbazione dell'ischemia<sup>54</sup> (evidenza di tipo A).**

**La dose di carico deve essere di 5,000-10,000 UI in bolo e.v., mentre il mantenimento può essere iniziato alla dose di 18 UI/kg/ora. Il dosaggio deve essere riaggiustato ogni 6 ore sulla base del valore dell'aPTT che deve rimanere tra 46 e 70 secondi o deve aumentare di 1,5-2,5 volte rispetto a quello del 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 d'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.

*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 senza controindicazioni specifiche il trattamento endovenoso può essere proseguito alla dose di 5-10 mcg/min di nitroglicerina o di 15-30 mcg/min d'isosorbide dinitrato, da aumentare di 10 mcg/minuto ogni 10 minuti fino alla risoluzione dell'ischemia o fino ad ottenere una 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 B).**

**Il trattamento con nitrati ai dosaggi più elevati può indurre tolleranza precoce (anche dopo 24 ore d'infusione). Pertanto in presenza di crisi anginose recidivanti nonostante alte dosi di nitrati è improbabile che si possano ottenere risultati migliori aumentandone 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<sup>55, 56</sup> (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 vasospastica<sup>57</sup>.

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.

***Beta-bloccanti.* Il trattamento con beta-bloccanti, 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 d'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 (non ancora in commercio in Italia), piuttosto che rinunciare alla somministrazione (evidenza di tipo C).

**Le dosi e le modalità di somministrazione dei beta-bloccanti sono riportate in dettaglio nella Tabella VI.**

L'effetto benefico dei beta-bloccanti 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 miocardico<sup>58</sup>.

La scelta del farmaco si basa fondamentalmente sulle caratteristiche del paziente da trattare e sulla presenza d'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 derivabili dal trattamento con beta-bloccanti 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.

***Calcio-antagonisti.* I calcio-antagonisti non diidropiridinici possono essere utilizzati in associazione nei pazienti in cui i sintomi e gli episodi d'ischemia transitoria non sono ben controllati da dosi adeguate di beta-bloccanti e nitrati somministrati per via endovenosa, o nei pazienti che non tollerano tali farmaci (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 d'eventuali effetti collaterali come scompenso cardiaco o blocco A-V 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 beta-bloccanti e nitrati somministrati per via endovenosa, ma sempre in associazione con beta-bloccanti (evidenza di tipo A).

I calcio-antagonisti 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).

**Le dosi e le modalità di somministrazione dei calcio-antagonisti sono riportate in dettaglio nella Tabella VI.**

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 A-V. L'effetto benefico è pertanto dovuto alla riduzione di contrattilità e del post-carico ed alla dilatazione della stenosi responsabile dell'instabilità con aumento del flusso coronarico. Tuttavia, in pazienti con insufficienza cardiaca i calcio-antagonisti possono causare un peggioramento dei segni di scompenso con ipotensione e blocco A-V.

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 d'infarto con la nifedipina da sola; mentre invece si è osservata una riduzione del rischio d'infarto con il metoprololo o con l'associazione di nifedipina e metoprololo<sup>59</sup>. La metanalisi di tutti i trial con calcio-antagonisti non ha fatto emergere alcun beneficio prognostico<sup>60</sup>. 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 calcio-antagonisti va aumentata fino ad ottenere remissione degli episodi ischemici transitori; a tal 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 dosi<sup>61</sup>. 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 minuti (evidenza di tipo C).**

La morfina ha un potente effetto analgesico e ansiolitico oltre ad effetti emodinamici favorevoli di riduzione del pre e post-carico. 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, eventualità 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.

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

<b>Farmaco</b>	<b>Indicazione</b>	<b>Controindicazioni</b>	<b>Dosi</b>
<b>Aspirina</b>	Sempre	Ipersensibilità, emorragia in atto o alto rischio emorragico	Dose iniziale: 300 mg per os. Mantenimento 100-300 mg/die per os
<b>Eparina</b>	Sempre	Emorragia in atto o alto rischio emorragico, ictus recente, storia di trombocitopenia indotta da eparina	Dose iniziale: 5,000-10,000 UI 2.v. Mantenimento: 18 UI/kg/min, modificare in seguito così da mantenere l'aPTT tra 1,5 e 2,5 volte quella del siero di riferimento
<b>Nitrati</b>	Sempre	Pressione arteriosa sistolica < 90mmHg	Dose iniziale: nitroglicerina 0.35 mg o isosorbide dinitrato 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 mcg/min e.v. di nitroglicerina o 15-30 mcg/min e.v. di isosorbide con incrementi di 10mcg/min ogni 10 minuti fino al conseguimento di una riduzione della pressione arteriosa dal 10 al 30%, comunque non < 90 mmHg.
<b>Beta-bloccanti</b>	Sempre	BAV II-III; frequenza cardiaca < 60 bpm; pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg; insufficienza cardiaca	<i>Metoprololo:</i> 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 <i>Propranololo:</i> 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.

*Continua*

Farmaco	Indicazione	Controindicazioni	Dosi
			<p><i>Propranololo:</i> 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.</p> <p>Esmololo (non ancora in commercio in Italia): 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.</p> <p><i>Atenololo:</i> Dose iniziale: 5 mg e.v. in 2-5 min, seguiti da altri 5 mg dopo 5 min. Mantenimento: 50 - 100 mg/di per os a partire da 1-2 ore dopo il carico.</p>
<b>Calcio-antagonisti</b>	Angina vasospastica. Fallimento di nitrati + beta-bloccanti	BAV II-III; frequenza cardiaca < 60 bpm; pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg; insufficienza cardiaca	<p><i>Verapamil o diltiazem:</i> 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</p> <p><i>Nifedipina:</i> 20 mg per os ogni 8-12 ore in preparazioni ad azione protratta.</p>

***Fibrinolitici. I risultati sinora conseguiti, deludenti se non negativi, implicano che il trattamento con farmaci fibrinolitici non è indicato nei pazienti con angina instabile (evidenza di tipo A).***

**Possono essere utilizzati in soggetti con angor di durata superiore a 30 minuti e con sopraslivellamento del tratto ST, segni fortemente indicativi d'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, a differenza dell'infarto miocardico acuto, in cui esiste un trombo ostruttivo da lisare, donde il razionale dell'utilità dei trombolitici, nell'angina instabile la trombosi 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 migliorano la prognosi dei pazienti con angina instabile<sup>10</sup>.

## Valutazioni strumentali e di laboratorio

Gli esami strumentali e di laboratorio nella fase acuta devono mirare a determinare:

- l'evolutiveità del processo ischemico e l'eventuale presenza di necrosi miocardica;
- la contrattilità globale e regionale;
- lo stato di compenso emodinamico.

È pertanto raccomandabile che vengano eseguiti (oltre agli esami bioumorali principali e possibilmente una emogasanalisi), secondo i tempi e le modalità di seguito descritte:

- ECG;
- enzimi cardiospecifici serati;
- ecocardiogramma;
- radiografia del torace.

**ECG. 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.

**Enzimi. I livelli ematici di CK totale e CK-MB devono essere verificati al momento dell'accettazione del paziente e ogni 6-8 ore per le prime 24 ore allo scopo di escludere infarto non Q (evidenza di tipo C).**

**La misurazione dei livelli ematici di Troponina T si va affermando come un utile indice prognostico. Infatti, a causa della sua lunga emivita ematica (che è di 6-7 giorni), i valori ematici di Troponina T sono elevati non solo dopo episodi ischemici prolungati quando i valori dei valori di CK-MB si sono già normalizzati, ma anche in presenza di micronecrosi ripetute nel tempo che non danno aumenti apprezzabili di altri enzimi cardiaci, ma determinano un accumulo apprezzabile di Troponina T, che, quando presente, sembra essere associato ad una prognosi peggiore<sup>33</sup> (evidenza di tipo B).**

La sensibilità e la specificità dei valori ematici della CK-MB sono le più elevate tra i test attualmente disponibili. I valori cominciano ad innalzarsi circa 6 ore dopo un attacco ischemico prolungato, raggiungono il picco in 10-18 ore e si normalizzano dopo 48-96 ore. Nei soggetti con insufficienza renale vi può essere un rallentamento

della loro clearance. Il comportamento delle CK-MB deve essere verificato dopo ogni attacco ischemico che si protrae oltre i 20 minuti.

Nei soggetti che giungono all'osservazione 24-72 ore dopo l'attacco anginoso è utile verificare i livelli ematici di LDH, che aumentano più tardivamente (inizio 12-24 ore dopo l'episodio di necrosi) ed hanno una clearance prolungata (fino a 72-96 ore). L'utilizzazione clinica della misurazione della Troponina T è in via di definizione.

*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 d'eiezione è il miglior indice prognostico sinora individuato nei soggetti con cardiopatia ischemica. Il metodo d'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 d'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 d'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 anti-ischemica**

**L'angina instabile va considerata refrattaria alla terapia medica quando dopo aver iniziato trattamento con aspirina, eparina, nitrati, beta-bloccanti e calcio-antagonisti a dosi massimali:**

- i sintomi anginosi persistono per oltre 24 ore;
- 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 (evidenza di tipo C).

La percentuale di refrattarietà alla terapia medica non è superiore al 5-10%<sup>62</sup>.

È estremamente importante che gli obiettivi terapeutici vengano raggiunti veloce-

mente nelle prime ore dal momento del ricovero, riaggiustando le dosi dei farmaci sulla base di controlli frequenti dei seguenti indici:

- aPTT ogni 6 ore;
- frequenza cardiaca e pressione arteriosa ogni 30-60 minuti.

La veloce stabilizzazione della sintomatologia del paziente con adeguato trattamento è importante perchè 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 d'insufficienza mitralica grave, shock cardiogeno, aritmie ventricolari maligne e blocco A-V 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 d'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 post-intervento.

Va comunque osservato che la possibilità d'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 d'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 arteriopatía 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 post-carico, 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 d'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 persistente dopo 24 ore di terapia massimale, oppure singolo episodio d'angina molto grave anche se entro le prime 24 ore) (evidenza di tipo A).*

**I pazienti refrattari alla terapia medica che presentano segni d'instabilità emodinamica, prima d'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 minuti con segni elettrocardiografici d'ischemia transmurale, vanno trattati, in assenza di controindicazioni, con terapia trombolitica 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 d'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 d'avviare il paziente ad una procedura di rivascolarizzazione d'urgenza o d'emergenza (Figura 5).

### **Preparazione e trasferimento in terapia subintensiva**

**Il trattamento per via endovenosa con nitrati, beta-bloccanti e/o calcio-antagonisti deve essere trasformato in trattamento per via orale dopo 24 ore di stabilità clinica ed emodinamica (evidenza di tipo C).**

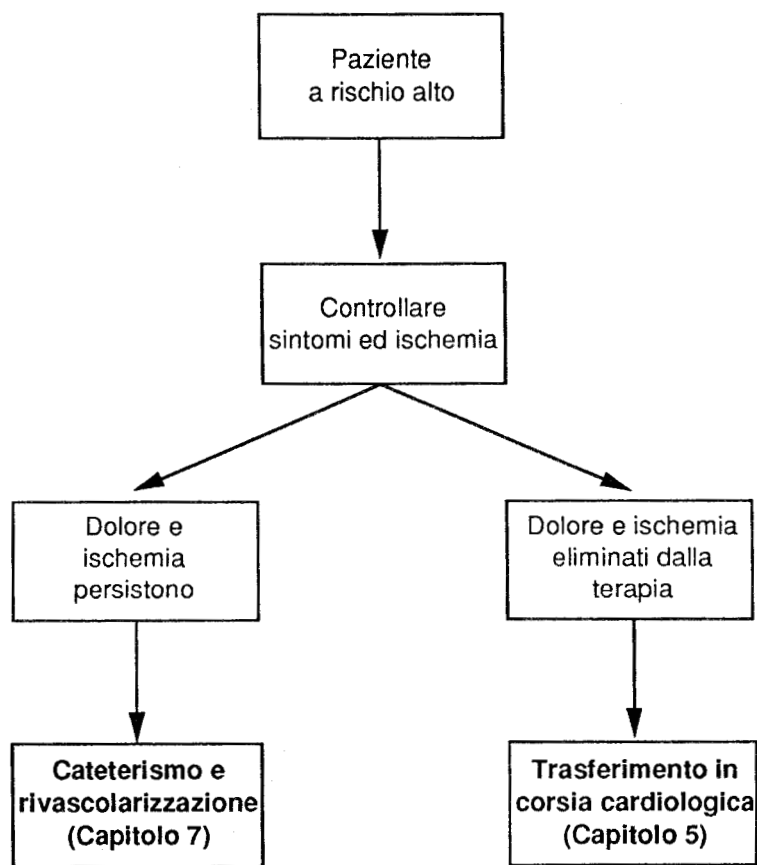


Fig. 5 Gestione del paziente ricoverato in unità coronarica.

**L'eparina può essere interrotta dopo almeno 3 giorni di trattamento e dopo almeno 24 ore di totale asintomaticità. È opportuna una sospensione graduale a causa di possibili episodi di 'rebound' (evidenza di tipo A).**

Dopo sospensione della terapia 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.

### **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, d'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).**

### **Informazioni da riportare in cartella**

Per una corretto inquadramento diagnostico ed un'adeguata valutazione dei risultati della terapia devono essere raccolte le seguenti informazioni:

- Diagnosi finale (angina instabile, infarto non Q, infarto Q).
- Intensità del dolore (1-10), numero e durata (< 20 minuti, < 1 ora, > 1 ora) di ciascun episodio.
- Alterazioni elettrocardiografiche nel tracciato di base e durante ischemia.
- Complicanze emodinamiche associate all'ischemia.
- Terapia farmacologica.
- Procedure diagnostiche intraprese.
- Classificazione del decesso in cardiaco o no.
- Classificazione del decesso cardiaco in base alla causa determinante: aritmia, ischemia persistente, insufficienza cardiaca.

## **CAPITOLO 5**

### **LINEE GUIDA PER PAZIENTI RICOVERATI IN CORSIA CARDIOLOGICA**

#### **Introduzione**

**La maggior parte dei pazienti con angina instabile considerati inizialmente a rischio intermedio (vedere Tabella 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 considerati inizialmente a rischio alto, asintomatici da almeno 48 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 d'eventi clinici gravi (morte improvvisa, infarto e recidiva d'angina instabile) a breve-medio termine (Figura 6).

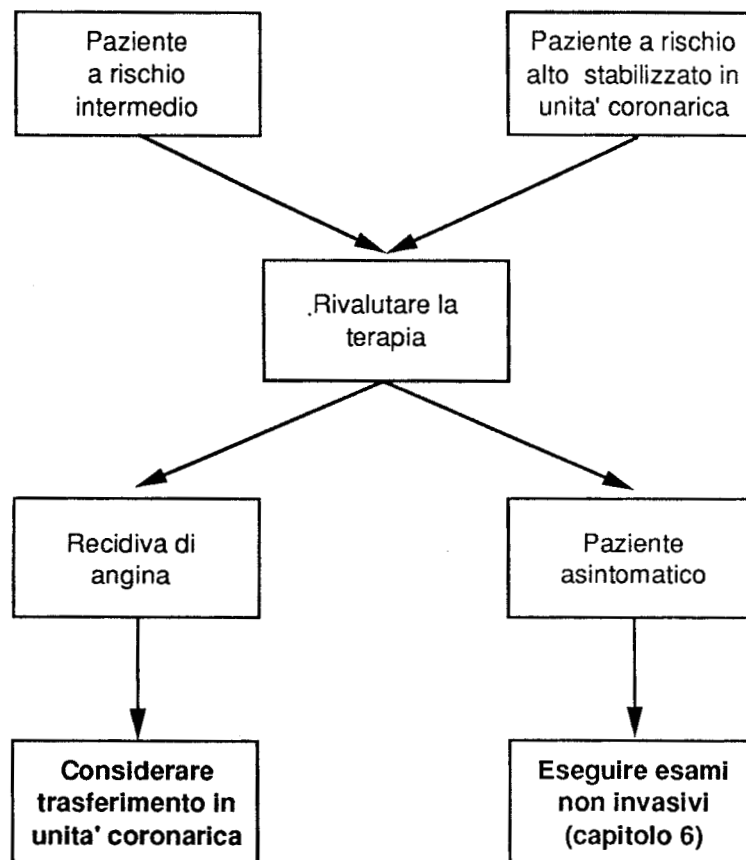


Fig. 6 Gestione del paziente ricoverato in corsia cardiologica.

### 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 somministrare eparina (secondo le modalità illustrate nel Capitolo 4) va valutata individualmente (evidenza di tipo C).**

**La terapia anti-ischemica 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 d'altri disturbi evocanti l'equivalente anginoso ad essi noto. L'infermiere avviserà immediatamente il medico ed intanto registrerà un

ECG. In caso d'angina di durata maggiore di 20 minuti (e/o con altri indizi di gravità come sincope, dispnea o palpitazioni) il paziente dovrà essere (ri)trasferito in unità coronarica e prenotato per coronarografia in tempi brevi. Se la recidiva d'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.

### **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 *conservatrice* con coronarografia solo per coloro a rischio d'eventi gravi a breve-medio termine (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, sul ritorno al lavoro, sulla ripresa dell'attività di guida e delle altre attività abituali. 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.

### **Informazioni da riportare in cartella**

Le informazioni da riportare sulla cartella clinica in questa fase del trattamento, sono:

- Terapia medica attuata e sue possibili variazioni.

- Numero, gravità e durata degli episodi ischemici.
- Complicanze.
- Valutazione della capacità del paziente a comprendere i consigli sulle variazioni dello stile di vita da seguire e della volontà ad attuarli.

## 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 d'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 esser posta, a prescindere dai risultati degli esami non invasivi.

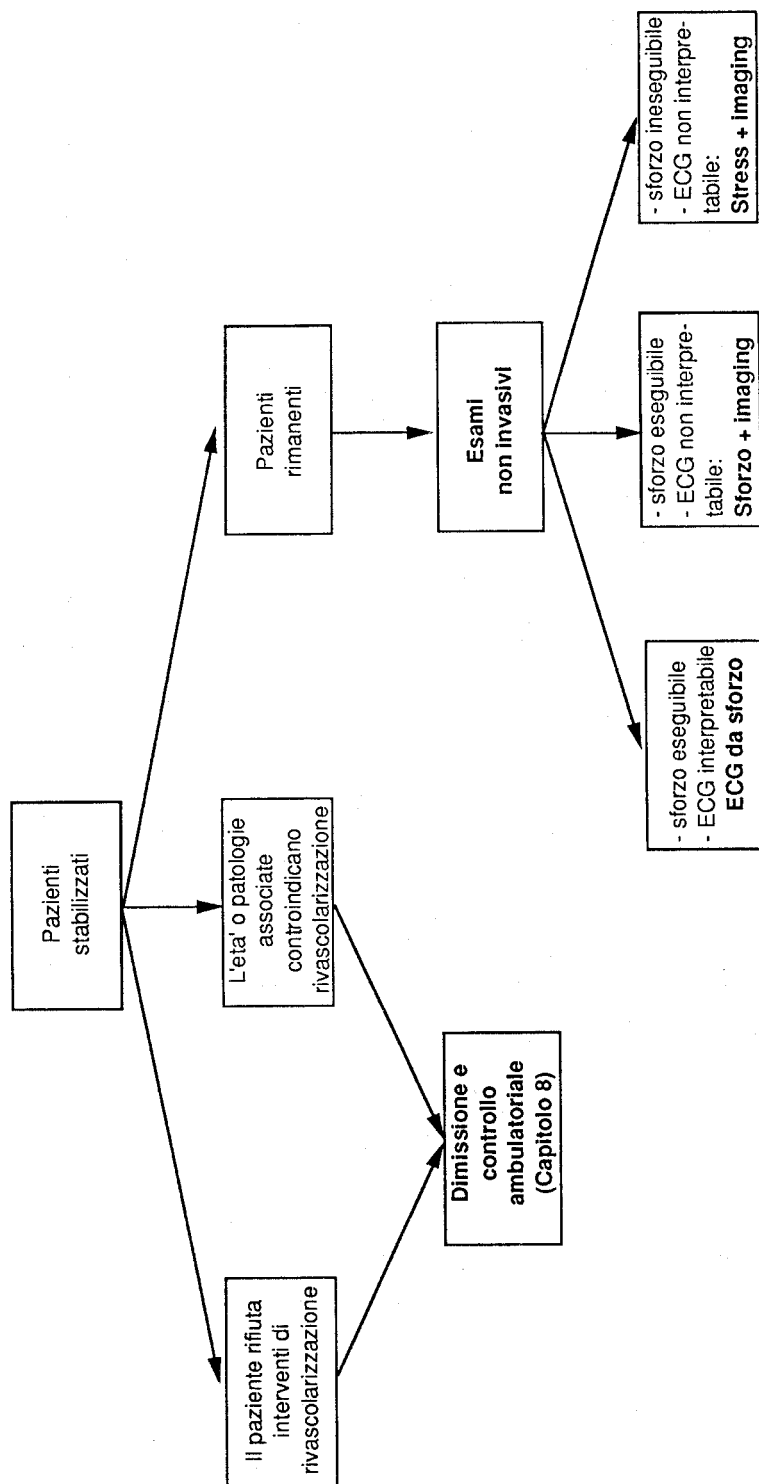
In tutti i pazienti che non cadono nelle suddette categorie la stratificazione del rischio e, quindi, l'indicazione ad eseguire coronarografia e rivascolarizzazione miocardica è principalmente basata sull'esito degli esami non invasivi.

#### 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 d'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 d'eiezione mediante ecocardiografia bidimensionale (vedere Capitolo 4); la selezione dei test per la valutazione dell'estensione del miocardio a rischio d'ischemia è discussa nel paragrafo seguente.

#### **Selezione dei test per la valutazione dell'estensione del miocardio a rischio d'ischemia (Figura 7)**

**I test da sforzo o da stress farmacologico costituiscono la base della valutazione nei pazienti con angina instabile a basso rischio trattati**



**Fig. 7** Indicazioni per l'esecuzione d'esami diagnostici non invasivi.

**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 sinistra 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 limitazioni fisiche (p.e. artrite, amputazioni, grave arteriopatia ostruttiva periferica, grave broncopneumopatia 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 d'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 d'ischemia (ECG, ecocardiogramma, ventricolografia isotopica) o d'una disomogeneità della perfusione miocardica (scintigrafia perfusionale con Tallio<sup>201</sup> o MIBI marcato con Tecnezio<sup>99</sup>).

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 isotopica) 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 d'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 ibernate), con ripresa di cinesi durante infusione di dobutamina, diversamente da quello che si verifica nelle regioni miocardiche necrotiche. Le regioni miocardiche ibernate possono anche essere identificate mediante scintigrafia con Tallio<sup>201</sup>, 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 ibernate.

In sintesi l'ECG da sforzo per la sua semplicità d'esecuzione e d'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'esercizio<sup>63</sup>; 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.

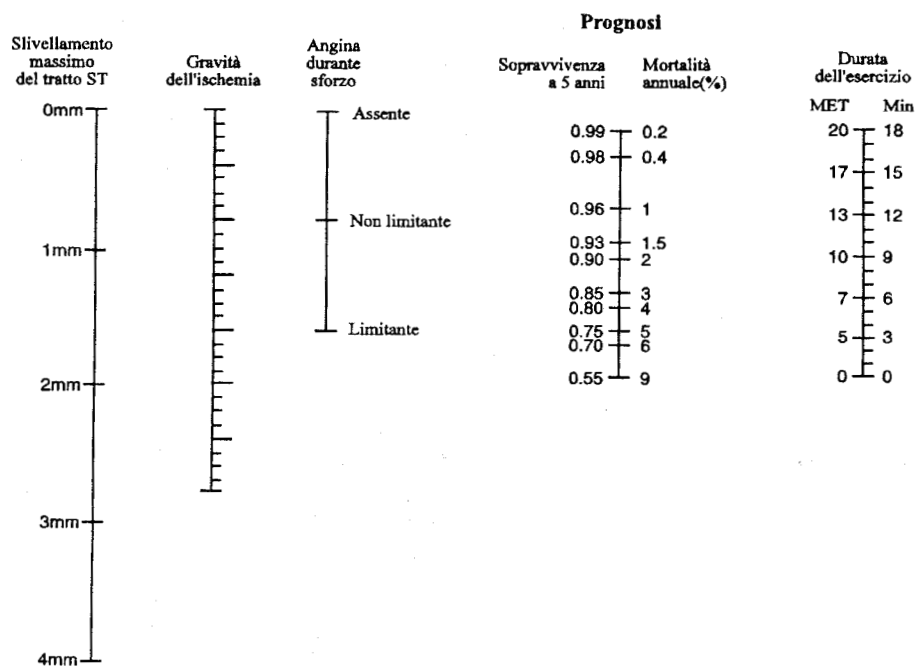
## **Valore prognostico dell'ECG da sforzo**

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

Il RISC Group valutò l'uso dell'ECG da sforzo predimissione in 740 uomini ricoverati con angina instabile (51%) o infarto non Q (49%)<sup>64</sup>. L'analisi multivariata dimostrò che l'estensione del sottoslivellamento del tratto ST (numero di derivazioni con segni d'ischemia) e un basso carico di lavoro erano predittori indipendenti di mortalità a un 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 multivariata<sup>65</sup>.

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. Benchè 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: (i) gravità del sottoslivellamento del tratto ST; (ii) presenza d'angina; (iii) durata della prova da sforzo (Figura 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 sforzo<sup>66</sup>.



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

La determinazione della prognosi si articola in 5 passaggi. Primo, si marca lo slivellamento massimo del tratto ST. Secondo, si marca la gravità dell'angina. Terzo, si congiungono questi due punti con una linea retta e si marca l'intersezione con la linea della Gravità dell'ischemia. Quarto, si marca la durata della prova da sforzo, se eseguita utilizzando il protocollo di Bruce modificato oppure l'equivalente in METS (multipli del consumo basale di ossigeno). Quinto, si congiungono con una linea retta il punto marcato sulla linea della Gravità dell'ischemia e quello marcato sulla linea della Durata dell'esercizio. Il punto d'intersezione con la linea della Prognosi indica la sopravvivenza a 5 anni e la mortalità annua media<sup>66</sup>.

### Tempo d'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 quella di una prova eseguita un 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 anno<sup>67</sup>. 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 d'una prova da sforzo o da stress farmacologico precoce non è giustificato nè dai risultati degli studi eseguiti, nè dalla considerazione che i meccanismi responsabili d'ischemia durante sforzo o stress sono sostanzialmente diversi da quelli responsabili d'ischemia durante la fase d'instabilità.

### **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 una parte della 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 pazienti con prova da sforzo negativa o solo lievemente positiva (sottoslivellamento  $\leq 1$ mm) ad alto carico ( $> 6$  METS) o in cui i test di 'imaging' sono negativi o mostrano un'area limitata d'ipoperfusione miocardica o di disfunzione contrattile reversibili durante stress e con buona frazione d'eiezione ( $> 45\%$ ) hanno una prognosi buona con mortalità annua  $< 1\%$  (evidenza di tipo B).**

**Rischio alto: I pazienti con prova da sforzo positiva a basso carico ( $\leq 6$  METS) o in cui i test di 'imaging' mostrano aree estese o multiple d'ipoperfusione o di disfunzione contrattile durante stress hanno una mortalità annua  $\geq 5\%$ ; la prognosi è particolarmente grave in quei pazienti che presentano anche compromissione marcata della funzione ventricolare (frazione d'eiezione  $\leq 45\%$ ) (evidenza di tipo B).**

**I pazienti con prova da sforzo negativa o solo lievemente positiva (sottoslivellamento  $\leq 1$ mm) ad alto carico ( $> 6$  METS) o in cui i test di 'imaging' sono negativi o mostrano un'area limitata d'ipoperfusione miocardica o di disfunzione contrattile reversibili durante stress ma**

**con compromissione marcata della funzione ventricolare (frazione d'eiezione  $\leq$ , 45%) hanno una prognosi in genere grave ma molto variabile in relazione al grado di compromissione della funzione ventricolare sinistra (evidenza di tipo B).**

È ovvio che questa stratificazione prognostica basata sulla funzione ventricolare e sulla quantità di miocardio a rischio d'ischemia è ancora insoddisfacente. Ciò deriva dal fatto che i parametri su cui è basata la stratificazione prognostica forniscono un fotogramma della gravità dell'aterosclerosi, 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 d'irregolarità parietali non ostruttive. D'altra parte finché non saranno disponibili 'marker' 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 d'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 d'eseguire una coronarografia e per ottimizzare i comportamenti.

### **Informazioni da riportare in cartella**

- Dovrebbero essere incluse:
- Indicazioni al test.
  - Tipo di test effettuato.
  - Sintesi dei risultati del test, includendo variazioni dell'ECG, sintomi, alterazioni emodinamiche, motivi dell'interruzione (prova da sforzo).
  - Complicanze durante gli esami non invasivi.
  - Sintesi della prognosi post-test (rischio basso, intermedio, alto).

## **CAPITOLO 7**

### **LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSTICA INVASIVA E LA RIVASCOLARIZZAZIONE**

#### **Introduzione**

Le osservazioni coronarografiche effettuate in soggetti con angina instabile hanno

dimostrato<sup>68, 69</sup>: malattia monovasale nel 10-20%, bivasale nel 25-30%, trivasale nel 20-25%, malattia nel tronco comune nel 5-10%, assenza di stenosi significative nel 10-20%. In soggetti con angina instabile di recente insorgenza e senza precedenti anamnestici d'infarto miocardico o d'angina stabile da sforzo, i reperti coronarografici mostrano un'incidenza di malattia monovasale ancora maggiore. Nello studio TIMI-III B il 38% dei pazienti sottoposti a coronarografia entro 18-48 ore dall'esordio dei sintomi (strategia aggressiva) mostrò malattia monovasale, il 43% malattia bitrivasale, il 4% malattia del tronco comune, il 19% assenza di stenosi significative<sup>10</sup>. 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 d'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 d'angina vasospastica ed indica la necessità di terapia con calcio-antagonisti 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**

**Le indicazioni ad eseguire coronarografia rimangono, tuttora, un argomento controverso. Nei 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 alla evoluzione clinica nella fase successiva ed al risultato degli esami non invasivi (vedere Capitolo 6) (evidenza di tipo C).**

I recenti risultati dello studio TIMI III B, che ha messo a confronto i risultati d'una strategia aggressiva precoce (cateterismo di routine entro 18-48 ore) e d'una strategia conservatrice (cateterismo eseguito solo quando indicato su base clinica) hanno dimostrato una simile incidenza d'eventi (morte, infarto non fatale, positività del test ergometrico) entro sei settimane nei pazienti randomizzati alle due strategie<sup>10</sup>. Tuttavia, i pazienti assegnati alla strategia conservatrice presentarono più frequentemente una recidiva d'angina instabile, richiesero più farmaci e soprattutto necessitarono più frequentemente d'un nuovo ricovero, nel corso del quale furono spesso sottoposti a coronarografia; quest'ultima si rese necessaria in un totale del 64% dei pazienti inizialmente assegnati alla strategia conservatrice.

In conclusione, non emergono da questo studio elementi decisivi in favore d'una delle due strategie, nemmeno in funzione dei costi, in quanto il maggior numero di coronarografie e procedure di rivascolarizzazione nei pazienti assegnati alla strategia aggressiva fu controbilanciato dal maggior uso di farmaci e soprattutto dalla maggior frequenza e durata di riospedalizzazioni nei pazienti assegnati alla strategia conservatrice. Alla luce di questi risultati i ricercatori del TIM III I B sostengono che nella decisione finale deve avere un ruolo preminente la scelta del paziente, debitamente informato sui rischi e sui potenziali benefici delle due strategie.

**In considerazione della relativa carenza d'Ospedali dotati d'emodinamica e di cardiocirurgia, sembra opportuno privilegiare in Italia la strategia conservatrice. Questa richiede che solo i pazienti con rischio alto d'eventi maggiori a breve-medio termine (vedere Capitoli 4 e 6) vengano avviati a coronarografia ed eventualmente a rivascolarizzazione miocardica, mentre tutti gli altri potranno essere dimessi in terapia medica (evidenza di tipo C).**

**Indicazioni per l'esecuzione della coronarografia (Figura 9)**

**Nell'ambito d'un approccio conservativo alla gestione dei pazienti con angina instabile la coronarografia è indicata:**

- nei pazienti in cui la terapia medica massimale, adeguatamente condotta, non consente d'ottenere la remissione della sintomatologia (vedere Capitolo 4) (evidenza di tipo A);
- nei pazienti con ischemia inducibile grave in cui gli esami non invasivi indicano un rischio alto d'eventi cardiaci a breve/medio termine (vedere Capitolo 6) (evidenza di tipo A);
- nei pazienti con patologie cardiovascolari associate che possono forte-

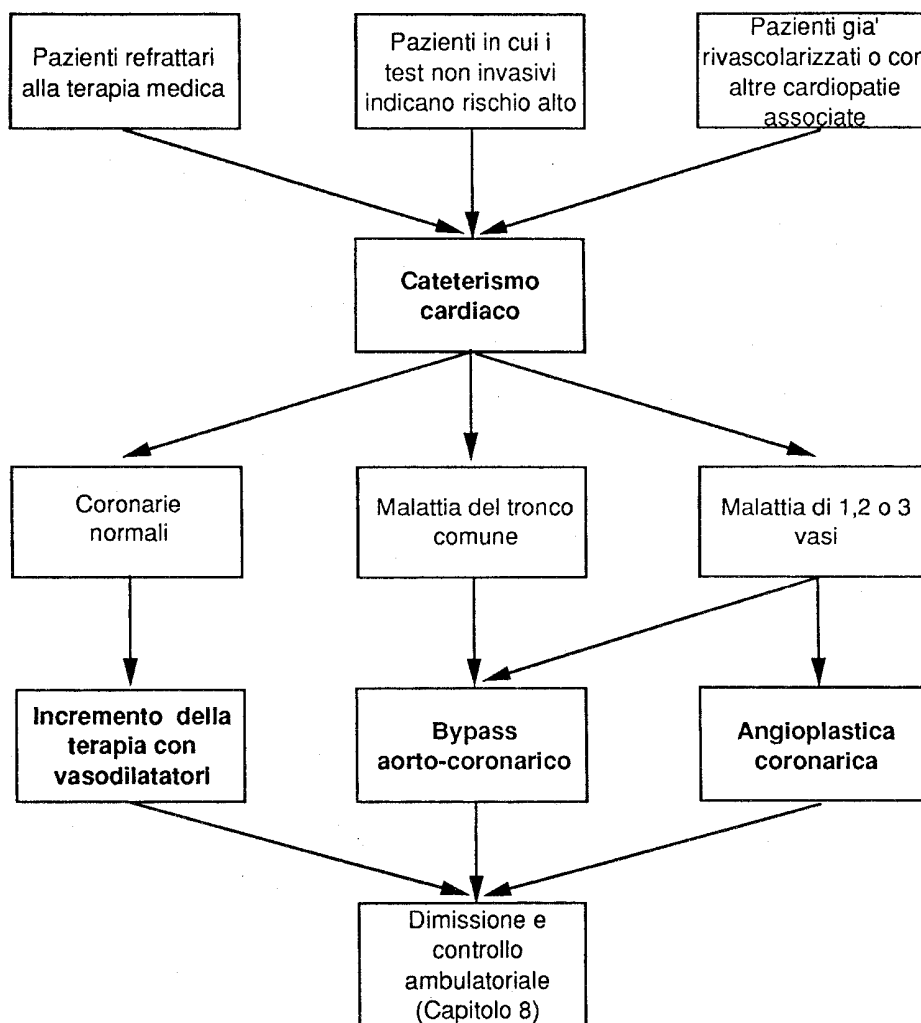


Fig. 9 Indicazioni per l'esecuzione d'angiografia coronarica e rivascularizzazione.

mente condizionare l'evoluzione clinica successiva (valvulopatia mitralica o aortica, cardiomiopia ipertrofica, etc...) (evidenza di tipo C);

- nei pazienti con progressa PTCA o progresso by-pass aorto-coronarico, in cui l'indicazione all'esame invasivo deve essere presa in considerazione tenendo presenti anche i rilievi dei precedenti esami coronarografici (evidenza di tipo C).

Studi recenti hanno dimostrato che nei pazienti con funzione ventricolare depressa ma ischemia inducibile assente o lieve la rivascularizzazione migliora la prognosi ed i sintomi solo in quelli con un'area estesa di miocardio vitale<sup>70</sup>; pertanto sembra opportuno

### **limitare l'indicazione al cateterismo cardiaco solo a questi ultimi (evidenza di tipo B).**

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 es., tumori metastatizzati con modesta aspettativa di vita, patologia intracranica con controindicazione alla terapia anticoagulante, grave epatopatia con ipertensione portale sintomatica, grave insufficienza renale, etc.);
- 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 rivascularizzazione miocardica**

**La rivascularizzazione 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 d'eventi maggiori a breve-medio termine), la rivascularizzazione miocardica è indicata nei seguenti casi:**

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

**Nei pazienti rimanenti i risultati del trattamento medico e della rivascularizzazione, sia con by-pass 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 rivascularizzazione coronarica, dopo adeguate informazioni sui rischi e sui possibili benefici della procedura. Infatti, la rivascularizzazione 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 sopravvivenza<sup>71</sup>.

Da notare che le scelte terapeutiche del medico in questo campo sono guidate da informazioni emerse da trial eseguiti in pazienti con angina instabile<sup>72, 76</sup>, o da trial, più numerosi, eseguiti in pazienti con angina stabile<sup>40, 77, 78</sup>, di confronto fra terapia chirurgica e terapia medica, che attualmente non riflettono necessariamente i con-

sistenti miglioramenti apportati sia alla chirurgia coronarica (utilizzo di condotti arteriosi, protezione miocardica con soluzioni cardioplegiche, tecniche anestesologiche) sia al trattamento medico. Inoltre questi trial non tenevano conto dell'angioplastica coronarica.

Va tuttavia tenuto presente che disponiamo anche d'informazioni aggiornate sui meriti rispettivi delle diverse procedure di rivascularizzazione e della terapia medica, provenienti da studi non randomizzati ma comunque d'eccellente qualità, che sembrano sostanzialmente confermare quanto emerso in precedenza negli studi randomizzati<sup>79</sup>.

## **Scelta del tipo di rivascularizzazione**

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

- **indicazione al by-pass: malattia del tronco comune sinistro;**
- **indicazione al by-pass o alla PTCA: malattia mono, bi o trivasale.**

Per quello che riguarda la scelta della strategia di rivascularizzazione (PTCA o chirurgia), le evidenze emerse da recenti studi di confronto<sup>80, 82</sup> sembrano far concludere per una 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 ristenoisi; 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 rivascularizzazione sono proponibili è necessario coinvolgere in questa scelta il paziente, spiegando con chiarezza i vantaggi e gli svantaggi delle due scelte terapeutiche.

## **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 rivascularizzazione. È importante evitare che si creino false e illusorie aspettative sui risultati dell'intervento di rivascularizzazione ed espone nei dettagli le varie fasi della procedura.

## **Informazioni da riportare in cartella**

- Motivi dell'indicazione al cateterismo cardiaco.
- Dati del cateterismo cardiaco (stenosi coronariche, funzione ventricolare, funzione degli apparati valvolari, rilievi emodinamici sistemici e polmonari).
- Motivi dell'indicazione all'eventuale intervento di rivascularizzazione.
- Complicanze intervenute rapportabili alle procedure attuate, precisandone i rapporti temporali.

- Eventuale decesso, classificandolo come non cardiaco o cardiaco, in quest'ultimo caso precisandone la causa (aritmia, insufficienza cardiaca, infarto, etc.).

## 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 ottimale della sintomatologia anginosa è necessario procedere ad una nuova stratificazione del rischio mediante test provocativi prima di dimettere il paziente (vedere Capitolo 6).

#### 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 aspirina alle dosi di 100-300 mg/die 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 si è ritenuto opportuno iniziarla, deve essere continuata indefinitamente (evidenza di tipo A).**

**Nei pazienti che durante la degenza sono stati sottoposti con successo ad una procedura di rivascolarizzazione e non presentano al momento della dimissione segni o sintomi di ischemia miocardica residua, potrebbe essere opportuno continuare temporaneamente la terapia anti-ischemica, 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 rivascularizzazione solo parzialmente efficace, devono continuare a domicilio il trattamento antiischemico 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 similanginosa, anche se di breve durata, il paziente 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 tre compresse di nitrati sublinguali a distanza di cinque minuti 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, sulle modalità decise in base all'età, alle condizioni cliniche e alle sue caratteristiche psicofisiche, con le quali potrà riprendere la propria vita normale. Devono essere specificati 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 d'instabilità e rimangono asintomatici in terapia medica o quelli sottoposti con successo ad intervento di rivascolarizzazione possono essere rivalutati ambulatorialmente dopo circa un mese. Qualora non presentino sintomi instabili dopo tale periodo potranno essere trattati come pazienti con angina stabile da ricontrollare periodicamente; se invece dovessero ripresentare sintomi instabili diventa necessario programmare 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 una settimana.

### **Informazioni da riportare in cartella**

Al momento della dimissione dovranno essere riportate nella cartella clinica oltre ai dati generali elencati in precedenza, le seguenti informazioni:

- Classe di rischio.
- Terapia prescritta.
- Principali istruzioni fornite al paziente per la ripresa della propria attività fisica.

Al controllo cardiologico che conclude il follow-up del paziente con angina instabile dovranno essere registrati i seguenti dati:

- Ricorrenza di angina o altri eventi cardiaci.
- Eventuali modifiche apportate alla terapia.
- Programmazione dei controlli successivi.

### **BIBLIOGRAFIA**

1. Braunwald E, Mark DB, Robert HJ et al. Unstable angina: diagnosis and management. U.S. Pubblicato dal Department of Health and Human Sciences. 1994.
2. Campeau L. Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-523.
3. Kannel WB, Manning F. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29: 154-163.
4. Graves EJ. National hospital discharge survey: annual summary, 1991. National center for Health Statistics. Vital Health Statistics. Series 13, Number 114. Washington: Public Health Service, 1993.
5. Feinlieb M, Havlik RJ, Gillum RF et al. Coronary heart disease and related procedures. National Hospital Discharge Survey Data. *Circulation* 1989; 79: 113-118.
6. Conti CR, Greene B, Pitt B et al: Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation* 1971; 44: II-154.
7. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-316.
8. Maseri A, Crea F. The elusive cause of instability in unstable angina. *Am J Cardiol* 1991; 68: 16B-22B.
9. Ambrose JA, Winters SL, Stern A et al. Angiographic morphology and the pathogenesis of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:609-616.

10. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q wave infarction: results of the TIMI IIIB trial. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556.
11. Moise A, Theroux P, Taeymans Y et al. Unstable angina and progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1983; 309: 685-690.
12. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137-1142.
13. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-120E.
14. Kragel AH, Gertz SD, Roberts WC. Morphologic comparison of frequency and types of acute lesions in the major coronary epicardial arteries in unstable angina pectoris, sudden coronary death and acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 801-808.
15. Di Sciascio G, Cowley MJ, Goudreau E, Vetrovec GW, Johnson DE. Histopathologic correlates of unstable coronary syndromes in patients undergoing directional coronary atherectomy: in vivo evidence of thrombosis, ulceration and inflammation. *Am Heart J* 1994;128:419-426.
16. Arbustini A, De Servi S, Bramucci E et al. Comparison of coronary lesions obtained by directional coronary atherectomy in unstable angina, stable angina and restenosis after either atherectomy or angioplasty. *Am J Cardiol* 1995;75:675-682.
17. Bevilacqua MP, Gimbrone MA. Inducible endothelial functions in inflammation and coagulation. *Sem Thromb Hemost* 1987; 13: 425-433.
18. Neri Serneri GG, Abbate R, Gori AM, et al. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992; 86: 790-797.
19. Mazzone A, De Servi S, Ricevuti G, et al. Increased expression of neutrophil and monocyte adhesion molecules in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88: 358-563.
20. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR et al. Prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *New Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
21. Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM et al. Enhanced inflammatory acute phase response after percutaneous coronary angioplasty in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995: 426A.
22. Biasucci LM, Liuzzo G, Caligiuri G et al. An acute phase reaction precedes activation of the hemostatic system in unstable angina. *Eur Heart J* 1994; 15: 119.
23. Kol A, Sperti G, Shani J et al. Cytomegalovirus replication is not a cause of instability in unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 1910-1913.
24. Kaski JC, Crea F, Meran D et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986; 74: 1255-1261.
25. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A. Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*. 1994; 90: 5-11.
26. Wilson JA, Irving JB. Management of patients with prolonged ischemic chest pain without acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1988; 116: 1182-1185.
27. Kristensen SD, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction- a 2 year follow-up study. *Thromb Haemostas* 1988; 59: 353-356.
28. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L et al. Persistent activation of coagulation mechanisms in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-68.
29. Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M. Increased plasma levels of rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313: 1557-1563.
30. Betriu A, Heras M, Cohen M, Fuster V. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1659-1671.
31. 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: 1214-1219.
32. Bugiardini R, Borghi A, Pozzati A, Ruggeri A, Puddu A, Maseri A. Relation of severity of symptoms to transient myocardial ischemia and prognosis in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 597-604.
  33. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-151.
  34. Wiecezorek I, Haynes WG, Webb DJ, Ludlam CA, Fox KA. Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular outcome. *Br heart J* 1994; 72: 436-441.
  35. Wiecezorek I, Ludlam CA, Fox KA. Tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities as predictors of adverse events in unstable angina. *Am J Cardiol* 1994; 74: 424-429.
  36. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
  37. van Miltenburg AJM, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PMM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-1292.
  38. Nyman I, Areskog M, Areskog NH et al. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease: *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.
  39. Pryor DB, Shaw L, McCants CB et al. Value of the history and physical examination in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118: 81-90.
  40. CASS Group. Coronary Surgery Artery Study (CASS). *Circulation* 1981; 63 (suppl. 1): 1-81.
  41. Lee TH, Cook EF, Weisberg M et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145: 65-69.
  42. Rouan GW, Lee TH, Cook EF et al. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-1092.
  43. McCarthy BD, Beshansky JR, D'Agostino RB et al. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 579-582.
  44. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP et al. A predictive instrument to improve coronary-care unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 1273-1278.
  45. Califf RM, Mark DB, Harrell FE et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 20-26.
  46. Karlson BW, Herlitz J, Pettersson P et al. A one-year prognosis in patients hospitalized with a history of unstable angina pectoris. *Clin Cardiol* 1993; 16: 397-402.
  47. Langer A, Freeman MR, Armstrong PW. ST segment shift in unstable angina: pathophysiology and association with coronary anatomy and hospital outcome. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13: 1495-1502.
  48. de Zwann C, Bar FW, Janssen JH et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657-665.
  49. The Scandinavian Simvastatin Survival Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Group. *The Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
  50. Shepherd J, Cobbe S, Ford I et al. Prevention of coronary artery disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *New Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
  51. Antiplatelet Trialist's Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
  52. 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.
53. Theroux P, Ouimet H, McCans J et al. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
  54. Theroux P, Waters D, Qiu S et al. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
  55. Thadani U, Hamilton SF, Olsen E et al. Transdermal nitroglycerin patches in angina pectoris. Dose titration, duration of effect, and rapid tolerance. *Ann Intern Med* 1986; 105: 485-492.
  56. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41:5-419.
  57. Distanto A, Maseri A, Severi S, Biagini A, Chierchia S. Management of vasospastic crescendo angina by continuous infusion of isosorbide dinitrate. *Am J Cardiol* 1979; 44: 533-539.
  58. Yusuf, 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: 2259-2266.
  59. Lubsen J, Tijssen JG: Efficacy of 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.
  60. Held PH, Yusuf S, Fuberg C: Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: An overview. *Br Med J* 1989; 299: 1187-1192.
  61. Parodi O, Maseri A, Simonetti I. Management of unstable angina by verapamil: a double-blind cross-over study in CCU. *Br Heart J* 1978; 41: 167-174.
  62. Granbow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 577-581.
  63. 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.
  64. Nyman I, Larsson H, Areskog M et al. The predictive value of silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC study group. *Am Heart J* 1992; 123: 324-331.
  65. Amanullah A, Bevvegard S, Lindvall K et al. Early exercise thallium-201 single photon emission computed tomography in unstable angina: a prospective study. *Clin Physiol* 1992; 12: 607-617.
  66. Mark DB, Shaw, L, Harrell FE et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 849-853.
  67. Larsson H, Areskog M, Areskog NH et al. Should the exercise test (ET) be performed at discharge or one month later after an episode of unstable angina or non-q-wave myocardial infarction? *Int J Card Imaging* 1991; 7: 7-14.
  68. 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, 72:544-550
  69. Sharma GV, Deupree RH, Khuri SF et al. Coronary artery 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: 260-267.
  70. Eitzman D, Homar Z, Kanter HL et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll cardiol* 1992; 20: 559-565.
  71. Parisi AF, Folland ED, Hartigan P et al. A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single vessel coronary artery disease *N Engl J Med* 1992, 326:10-16.

72. Russel RO, Moraski RE, Kouchoukos N. et al Unstable angina pectoris: National Cooperative study group to compare surgical and medical therapy *Am J Cardiol* 1978, 42: 839-848.
73. McCormick JR, Schick ECJ, McCabe CH et al. Determinants of operative mortality and long-term survival in patients with unstable angina. The CASS experience *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 89: 683-688.
74. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977-984.
75. Scott SM, Luchi RJ, Deupree RH. Veterans Administration Cooperative Study for treatment of patients with unstable angina. Results in patients with abnormal left ventricular function. *Circulation* 1988; 78: 113-121.
76. Parisi AF, Khuri S, Deupree RH et al. Medical compared with surgical management of unstable angina. 5-year mortality and morbidity in the Veterans Administration Study. *Circulation* 1989, 80: 1176-1189.
77. European Coronary Surgery Study Group. Twelve-year follow-up of survival in the randomized European coronary surgery study. *N Engl J Med* 1988; 319: 332-337.
78. 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: 121-130.
79. Mark DB, Nelson CL, Califf RM. Continuing evolution of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-2025.
80. RITA Trial Participants. Coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery: the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *The Lancet* 1993, i: 573-580.
81. GABI. A randomized study of coronary angioplasty compared with bypass surgery in patients with symptomatic multivessel coronary disease. *New Engl J Med* 1994; 331: 1037-1043.
82. EAST. A randomized trial comparing coronary angioplasty with coronary bypass surgery. *New Engl J Med* 1994; 331: 1044-1050.