

# Linee guida

## Linee guida per la diagnosi e il trattamento delle sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento del tratto ST

### Task Force per la Diagnosi e il Trattamento delle Sindromi Coronariche Acute Senza Sopraslivellamento del Tratto ST della Società Europea di Cardiologia

#### Autori/Membri della Task Force

Jean-Pierre Bassand (Chair) (Francia), Christian W. Hamm (Co-Chair) (Germania), Diego Ardissino (Italia), Eric Boersma (Olanda), Andrzej Budaj (Polonia), Francisco Fernandez-Aviles (Spagna), Keith A.A. Fox (UK), David Hasdai (Israele), E. Magnus Ohman (USA), Lars Wallentin (Svezia), William Wijns (Belgio)

#### Commissione della Società Europea di Cardiologia per le Linee Guida Pratiche

Alec Vahanian (Chairperson) (Francia), John Camm (UK), Raffaele De Caterina (Italia), Veronica Dean (Francia), Kenneth Dickstein (Norvegia), Gerasimos Filippatos (Grecia), Steen Dalby Kristensen (Danimarca), Petr Widimsky (Repubblica Ceca), Keith McGregor (Francia), Udo Sechtem (Germania), Michal Tendera (Polonia), Irene Hellemans (Olanda), José Luis Zamorano Gomez (Spagna), Sigmund Silber (Germania), Christian Funck-Brentano (Francia)

#### Revisori del Documento

Steen Dalby Kristensen (Coordinatore) (Danimarca), Felicita Andreotti (Italia), Werner Benzer (Austria), Michel Bertrand (Francia), Amadeo Betriu (Spagna), Raffaele De Caterina (Italia), Johan De Sutter (Belgio), Volkmar Falk (Germania), Antonio Fernandez Ortiz (Spagna), Anselm Gitt (Germania), Yonathan Hasin (Israele), Kurt Huber (Austria), Ran Kornowski (Israele), Jose Lopez-Sendon (Spagna), Joao Morais (Portogallo), Jan Erik Nordrehaug (Norvegia), Sigmund Silber (Germania), Philippe Gabriel Steg (Francia), Kristian Thygesen (Danimarca), Marco Tubaro (Italia), Alexander G.G. Turpie (Canada), Freek Verheugt (Olanda), Stephan Windecker (Svizzera)

Revisione italiana a cura di Filippo Crea, Gaetano Lanza, Cesare Greco e Vittoria Rizzello.

Tradotto da Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 1598-660.

(G Ital Cardiol 2007; 8 (10): 599-675)

#### Per la corrispondenza:

Prof. Filippo Crea

Istituto di Cardiologia  
Università Cattolica  
del Sacro Cuore  
Policlinico A. Gemelli  
Largo A. Gemelli, 8  
00168 Roma  
E-mail:  
fcrea@rm.unicatt.it

Dr. Cesare Greco

U.O. di Cardiologia-UTIC  
A.O. San Giovanni-  
Addolorata  
Via dell'Amba Aradam, 9  
00184 Roma  
E-mail: c.greco@tin.it

Prefazione .....	601	3.6 Meccanismi secondari .....	605
		3.7 Danno miocardico .....	605
1. Introduzione e definizioni .....	602	4. Diagnosi e valutazione del rischio....	605
2. Epidemiologia e storia naturale .....	603	4.1 Presentazione clinica e anamnesi	605
3. Fisiopatologia .....	603	4.2 Strumenti diagnostici .....	606
3.1 La placca vulnerabile .....	603	4.2.1 Esame obiettivo .....	606
3.2 Trombosi coronarica .....	604	4.2.2 Elettrocardiogramma .....	606
3.3 Il paziente vulnerabile .....	604	4.2.3 Marcatori biochimici .....	607
3.4 Disfunzione vasodilatatoria		4.2.4 Ecocardiografia e imaging	
endoteliale .....	604	miocardico non invasivo ..	609
3.5 Aterosclerosi accelerata.....	604	4.2.5 Imaging dell'anatomia	
		coronarica .....	610

4.3 Diagnosi differenziale .....	610	6. Complicanze e loro gestione .....	637
4.4 Punteggi di rischio .....	611	6.1 Complicanze emorragiche .....	637
5. Trattamento .....	612	6.1.1 Fattori predittivi di rischio emorragico .....	638
5.1 Farmaci antischemici .....	612	6.1.2 Impatto del sanguinamento sulla prognosi .....	639
5.1.1 Betabloccanti .....	612	6.1.3 Gestione delle complicanze emorragiche .....	639
5.1.2 Nitrati .....	612	6.1.4 Impatto dell'emotrasfusione .....	640
5.1.3 Calcioantagonisti .....	613	6.2 Trombocitopenia .....	641
5.1.4 Nuovi farmaci .....	613	6.2.1 Trombocitopenia da eparina .....	641
5.2 Anticoagulanti .....	613	6.2.2 Trombocitopenia da inibitori della glicoproteina IIb/IIIa .....	641
5.2.1 Eparina non frazionata .....	614	7. Popolazioni e condizioni particolari .....	642
5.2.2 Eparine a basso peso molecolare .....	614	7.1 Il paziente anziano .....	642
5.2.3 Inibitori del fattore Xa .....	617	7.1.1 Valutazione diagnostica precoce nel paziente anziano .....	642
5.2.4 Inibitori diretti della trombina .....	618	7.1.2 Considerazioni terapeutiche .....	642
5.2.5 Antagonisti della vitamina K .....	619	7.2 Sesso .....	644
5.2.6 Anticoagulanti durante procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST .....	620	7.2.1 Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nella donna .....	644
5.3 Farmaci antiplastrinici .....	621	7.2.2 Rivascularizzazione e strategia invasiva precoce nella donna .....	644
5.3.1 Acido acetilsalicilico (aspirina) .....	621	7.3 Diabete mellito .....	645
5.3.2 Tienopiridine .....	622	7.4 Nefropatia cronica .....	646
5.3.3 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa .....	624	7.4.1 La nefropatia cronica quale marker di rischio cardiovascolare .....	647
5.3.4 Resistenza ai farmaci antiplastrinici e interazioni farmacologiche .....	628	7.4.2 Nefropatia da mezzo di contrasto .....	647
5.3.5 Sospensione dei farmaci antiplastrinici .....	629	7.4.3 Gestione della nefropatia cronica nel paziente coronaropatico .....	648
5.4 Rivascularizzazione coronarica ..	630	7.4.4 I marcatori biochimici nella nefropatia cronica ..	648
5.4.1 Angiografia coronarica ..	630	7.5 Anemia .....	649
5.4.2 Strategia invasiva versus strategia conservativa .....	630	7.6 Arterie coronarie normali .....	650
5.4.3 Intervento coronarico percutaneo .....	632	8. Strategie gestionali .....	650
5.4.4 Bypass aortocoronarico ..	633	8.1 Prima fase: valutazione iniziale .....	651
5.4.5 Indicazioni all'intervento coronarico percutaneo e al bypass aortocoronarico ..	633	8.2 Seconda fase: verifica della diagnosi e valutazione del rischio ..	651
5.5 Trattamento a lungo termine .....	633	8.2.1 Verifica della diagnosi .....	651
5.5.1 Stile di vita .....	634	8.2.2 Valutazione del rischio .....	652
5.5.2 Calo ponderale .....	634	8.3 Terza fase: strategia invasiva .....	652
5.5.3 Controllo della pressione arteriosa .....	634	8.3.1 Strategia conservativa .....	652
5.5.4 Gestione del diabete .....	634	8.3.2 Strategia invasiva d'urgenza .....	653
5.5.5 Interventi sul profilo lipidico .....	634	8.3.3 Strategia invasiva precoce .....	653
5.5.6 Farmaci antiplastrinici e anticoagulanti .....	635	8.4 Quarta fase: modalità di rivascularizzazione .....	653
5.5.7 Betabloccanti .....	635	8.5 Quinta fase: dimissione e gestione post-dimissione .....	653
5.5.8 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina .....	636	9. Misurazione della performance .....	654
5.5.9 Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II .....	636	10. Abbreviazioni .....	655
5.5.10 Antagonisti recettoriali dell'aldosterone .....	636	11. Acronimi dei trial .....	655
5.6 Riabilitazione e ripresa dell'attività fisica .....	636	Bibliografia .....	656

## Prefazione

Le linee guida ed i documenti di consenso degli esperti hanno l'obiettivo di riassumere e valutare le evidenze disponibili in merito ad una specifica materia al fine di coadiuvare il medico nella scelta della migliore strategia per ciascun paziente, affetto da una determinata patologia, tenendo in considerazione non solo l'impatto sull'outcome ma anche il rapporto rischio-beneficio connesso ad una particolare procedura diagnostica o terapeutica. Le linee guida non sono da intendersi sostitutive dei manuali. Le implicazioni legali delle linee guida cliniche sono state discusse in precedenza.

Negli ultimi anni la Società Europea di Cardiologia (ESC) e diverse organizzazioni e società scientifiche hanno emanato numerose linee guida e documenti di consenso. In considerazione del loro impatto sulla pratica clinica, sono stati definiti alcuni criteri di qualità per la realizzazione delle linee guida affinché queste risultassero chiare a quanti ne usufruiscono. Le raccomandazioni per la stesura e l'emissione delle linee guida ESC e dei documenti di consenso sono disponibili sul sito web dell'ESC ([www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/rules)).

Brevemente, gli esperti prescelti compiono un'approfondita rassegna della letteratura per una disamina critica dell'uso delle procedure terapeutiche e diagnostiche e per una valutazione del rapporto rischio-beneficio associato alle terapie raccomandate per il trattamento e/o la prevenzione di una determinata condizione clinica. Laddove esistano dati disponibili, sono incluse anche le stime degli outcome attesi. I livelli di evidenza e la forza della raccomandazione a favore o contro un particolare trattamento sono soppesati e classificati sulla base di scale predefinite, come riportato nelle Tabelle 1 e 2.

Gli esperti incaricati della stesura delle linee guida devono fornire dichiarazioni su ogni loro rapporto che possa rappresentare un reale o potenziale conflitto di interesse. Queste dichiarazioni sono conservate alla European Heart House, quartiere generale dell'ESC. Qualsiasi variazione di conflitto di interesse che si ve-

**Tabella 1.** Classi delle raccomandazioni.

Classe I	Evidenza e/o consenso generale che un approccio diagnostico o terapeutico sia vantaggioso, utile ed efficace
Classe II	Evidenza contrastante e/o divergenza di opinione circa l'utilità/efficacia del trattamento
Classe IIa	Il peso dell'evidenza/opinione è a favore dell'utilità/efficacia
Classe IIb	L'utilità/efficacia risulta meno chiaramente stabilita sulla base dell'evidenza/opinione
Classe III	Evidenza o consenso generale che il trattamento non sia utile/efficace e che in taluni casi possa essere dannoso

**Tabella 2.** Livelli di evidenza.

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

rifichi durante il periodo di stesura del documento deve essere notificata all'ESC. Il report della Task Force è stato interamente finanziato dall'ESC, senza alcuna compartecipazione dell'industria farmaceutica.

Le linee guida e le raccomandazioni sono presentate in un formato facilmente interpretabile, giacché devono essere di ausilio ai medici nella loro pratica clinica quotidiana, fornendo una descrizione dei possibili approcci diagnostico-terapeutici. Tuttavia, il giudizio finale relativo alla cura del singolo paziente spetta al medico curante.

La Commissione ESC per le Linee Guida Pratiche supervisiona e coordina la preparazione di nuove linee guida e di documenti di consenso prodotti dalle Task Force e dai gruppi di esperti. La Commissione è altresì responsabile dell'approvazione di queste linee guida e di questi documenti. Una volta definito ed approvato da tutti gli esperti della Task Force, il documento viene sottoposto per revisione a specialisti esterni. Il documento viene quindi revisionato e infine approvato dalla Commissione per le Linee Guida Pratiche, e viene successivamente pubblicato.

Dopo la pubblicazione, è di estrema importanza diffonderne il contenuto e, in tal senso, risulta utile la realizzazione di versioni pocket e scaricabili. Alcune indagini hanno dimostrato che l'utente finale è spesso ignaro dell'esistenza delle linee guida o più semplicemente non le mette in pratica. Si rendono, pertanto, necessari dei programmi di attuazione, che costituiscono una componente importante della diffusione delle raccomandazioni. Alcuni convegni organizzati dall'ESC sono rivolti alle Società membri e agli *opinion leaders* europei. Similmente, tali convegni possono essere organizzati anche a livello nazionale, una volta che le linee guida siano state approvate dalle Società membri dell'ESC e tradotte in lingua madre. I programmi di attuazione sono necessari in quanto è stato dimostrato un miglioramento dell'outcome ogniqualvolta le raccomandazioni delle linee guida sono state applicate nella pratica clinica.

Complessivamente, il compito di redigere linee guida o documenti di consenso prevede sia l'integrazione delle evidenze più recenti sia l'istituzione di mezzi formativi e di programmi di attuazione delle raccomandazioni. La chiusura del cerchio composto dalla ricerca clinica, la stesura delle linee guida e la loro attuazione nella pratica clinica può ottenersi solo se siano organiz-

zati studi e registri volti a verificare che la reale pratica clinica sia in linea con quanto raccomandato dalle linee guida. Tali studi e registri consentono altresì di valutare l'impatto di un'attuazione rigorosa delle linee guida sull'outcome dei pazienti. Le linee guida e le raccomandazioni hanno lo scopo di coadiuvare il medico nel suo processo decisionale, ma il giudizio finale in merito al trattamento più appropriato per il paziente spetta comunque al medico curante.

## 1. Introduzione e definizioni

Le malattie cardiovascolari rappresentano attualmente la prima causa di mortalità nei paesi industrializzati e si prevede che lo diventino anche nei paesi in via di sviluppo entro il 2020<sup>1</sup>. Fra queste, la coronaropatia (CAD) rappresenta la condizione più comune, associata ad elevata mortalità e morbilità. Le presentazioni cliniche della cardiopatia ischemica comprendono l'ischemia silente, l'angina pectoris stabile e instabile, l'infarto miocardico (IM), lo scompenso cardiaco e la morte improvvisa. In Europa, i pazienti con dolore toracico rappresentano buona parte delle ospedalizzazioni per acuti e, dal punto di vista diagnostico, risulta problematico distinguere i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) da quelli con dolore toracico di sospetta origine cardiaca, soprattutto in assenza di sintomatologia e segni elettrocardiografici specifici. Nonostante la disponibilità dei moderni approcci terapeutici, l'incidenza di mortalità, IM e riospedalizzazione dei pazienti con SCA permane elevata.

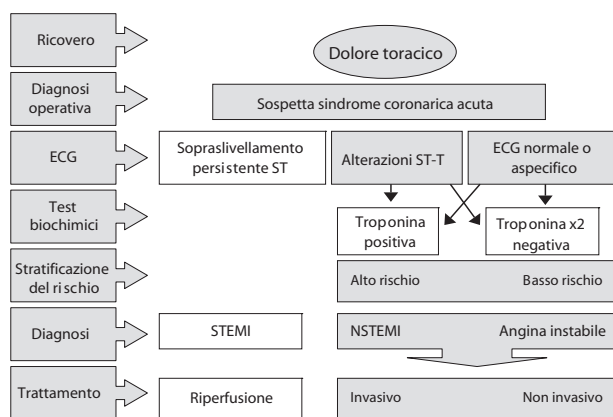
È ormai accertato che le SCA, nelle loro varie forme di presentazione, condividono un substrato fisiopatologico comune. Studi anatomico-patologici, endoscopici e biologici hanno dimostrato che la rottura o l'erosione della placca aterosclerotica, su cui si sovrappongono fenomeni trombotici ed embolizzazione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

Data la pericolosità della malattia aterosclerotica, sono stati introdotti dei criteri per la stratificazione del rischio al fine di consentire al clinico di scegliere tempestivamente il miglior approccio farmacologico o interventistico. Il sintomo primario che innesca il processo diagnostico-terapeutico è il dolore toracico, ma la classificazione dei pazienti si basa sull'ECG, tramite il quale si possono identificare due categorie di pazienti: 1. *Pazienti con dolore toracico acuto e persistente sopraslivellamento del tratto ST (>20 min)*. Trattasi di SCA associata a sopraslivellamento del tratto ST (SCA-STE) e riflette generalmente un'occlusione coronarica acuta. La maggior parte di questi pazienti va incontro ad IM associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). L'obiettivo terapeutico consiste in una ricanalizzazione rapida, completa e sostenuta mediante angioplastica primaria o terapia fibrinolitica<sup>2</sup>.

2. *Pazienti con dolore toracico acuto senza persistente sopraslivellamento del tratto ST*. Trattasi del riscontro di persistente o transitorio sottoslivellamento del tratto ST, di inversione, appiattimento o pseudonormalizzazione dell'onda T, oppure di alterazioni elettrocardiografiche aspecifiche. In questi casi, la strategia iniziale è di alleviare l'ischemia e con essa la sintomatologia, di monitorare il paziente attraverso un ECG continuo e misurazioni seriate dei marker di necrosi miocardica. La diagnosi operativa di SCA senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE), posta alla presentazione sulla base della misurazione della troponina cardiaca, verrà successivamente diversificata in IM senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) o angina instabile (Figura 1). In alcuni casi, si potrà escludere la CAD quale causa della sintomatologia. L'approccio terapeutico dipenderà dalla diagnosi definitiva.

Il trattamento dei pazienti con STEMI è indicato nelle relative linee guida ESC<sup>2</sup>, mentre questo documento fa riferimento alla gestione dei pazienti con sospetta SCA-NSTE e sostituisce quanto già pubblicato nel 2000 e 2002<sup>3</sup>. Vengono riportate tutte le evidenze scientifiche disponibili *in extenso* in riviste *peer-reviewed* alla data del 30 aprile 2007.

Il livello di evidenza A di queste linee guida è basato fondamentalmente su studi randomizzati in doppio cieco, di adeguate dimensioni, che abbiano impiegato trattamenti integrativi attuali ed endpoint non soggetti a *bias* di osservazione, come l'IM e gli eventi fatali. Agli studi randomizzati non in doppio cieco e/o con endpoint secondari (ischemia refrattaria o necessità di rivascolarizzazione) è stato attribuito un peso inferiore nella determinazione del livello di evidenza. Nei casi in cui erano disponibili solo studi di piccole dimensioni, sono state prese in considerazione le metanalisi. Tuttavia, tenuto conto che neppure i trial controllati più ampi sono in grado di racchiudere tutti gli aspetti della realtà clinica e in mancanza di studi selezionati sufficientemente rigorosi, alcune raccomandazioni sono state basate sull'analisi per sottogruppi. Inoltre, trattandosi di un



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



campo in continua evoluzione, è verosimile che le attuali raccomandazioni verranno messe in discussione dai risultati di nuovi studi.

I costi dell'assistenza sanitaria rappresentano una tematica sempre più importante per molti paesi e, per quanto non debbano avere ripercussioni sul processo decisionale, occorre oggigiorno operare con consapevolezza economica. Pertanto, per le opzioni terapeutiche di maggiore rilevanza viene riportato il numero dei pazienti da trattare (NNT) per prevenire un evento. L'NNT risulta l'approccio più semplice per confrontare studi di diverse dimensioni e con differenti endpoint. Ad esempio, un NNT pari a 50 per prevenire un evento fatale deve essere interpretato diversamente da un analogo NNT per risparmiare una riospedalizzazione<sup>4</sup>.

## 2. Epidemiologia e storia naturale

La diagnosi di SCA-NSTE è più complessa rispetto a quella di STEMI e, pertanto, è più difficile stabilirne la reale prevalenza. Inoltre, recentemente è stata introdotta una nuova definizione di IM che prevede l'utilizzo di biomarcatori di morte cellulare più sensibili e specifici<sup>5</sup>. In questo ambito, molteplici indagini e registri hanno definito la prevalenza di SCA-NSTE in rapporto allo STEMI<sup>6-15</sup>, riportando complessivamente un'incidenza annuale delle SCA-NSTE superiore allo STEMI. Il rapporto tra SCA-NSTE e STEMI è andato modificandosi nel tempo verso una prevalenza delle SCA-NSTE, pur in assenza di chiare motivazioni alla base di tale evoluzione<sup>16</sup>, che potrebbe tuttavia essere legata ai cambiamenti degli ultimi 20 anni nel trattamento delle patologie e all'intensificarsi degli interventi di prevenzione della CAD<sup>17-20</sup>. Dai risultati di queste indagini e registri è emersa un'incidenza annuale di circa 3 ricoveri per SCA-NSTE per 1000 abitanti. Allo stato attuale, non si dispone di una stima esatta a livello europeo, per la mancanza di un centro predisposto all'elaborazione centralizzata dei dati di statistica sanitaria. Ciononostante, si riscontra un'ampia variabilità nell'incidenza di tale patologia fra i vari paesi europei, con un'incidenza e una mortalità superiori per l'Europa centrale e orientale.

La prognosi di SCA-NSTE può essere desunta dagli studi che hanno arruolato oltre 100 000 pazienti. I dati dimostrano un'incidenza di mortalità a 1 e 6 mesi più elevata nelle popolazioni incluse negli studi rispetto a quelle dei trial clinici randomizzati. La mortalità ospedaliera è maggiore nei pazienti con STEMI rispetto a quelli con SCA-NSTE (7 vs 5%), mentre a 6 mesi è assai simile per entrambe le affezioni (12 vs 13%)<sup>21,22</sup>. Il follow-up a lungo termine dei pazienti sopravvissuti ha evidenziato un'incidenza di mortalità più elevata per le SCA-NSTE rispetto alle SCA-STE, con una differenza a 4 anni di 2 volte superiore<sup>23</sup>. Nell'evoluzione a medio-lungo termine, questa differenza potrebbe essere dovuta alle diverse caratteristiche dei pazienti, in ragio-

ne del fatto che i pazienti con SCA-NSTE sono più frequentemente anziani e presentano più comorbilità, in particolare diabete e insufficienza renale. Un altro motivo potrebbe essere la maggiore estensione della CAD e della vasculopatia o la presenza di fattori scatenanti quali l'infiammazione<sup>24,25</sup>.

Le implicazioni terapeutiche sono le seguenti:

- le SCA-NSTE sono più frequenti dello STEMI;
- a differenza dello STEMI nel quale la maggior parte degli eventi si verifica prima o immediatamente dopo la presentazione, nelle SCA-NSTE questi possono persistere anche nei successivi giorni o settimane;
- la mortalità a 6 mesi per lo STEMI e le SCA-NSTE è equiparabile.

Pertanto, le strategie terapeutiche per le SCA-NSTE devono essere rivolte al trattamento tanto della fase acuta quanto a lungo termine.

## 3. Fisiopatologia

L'aterosclerosi è una malattia fibroproliferativa, immuno-infiammatoria, cronica, multifocale delle arterie di grande e medio calibro, causata principalmente da un accumulo di lipidi<sup>26</sup>. La presenza di CAD comporta due processi distinti: da un lato, un processo costante e irreversibile che conduce, nell'arco di decenni, ad un progressivo restringimento del lume vasale (aterosclerosi), dall'altro un processo dinamico e potenzialmente reversibile che può precipitare improvvisamente in un'occlusione coronarica parziale o totale (trombosi o vasospasmo o entrambi). Pertanto, le lesioni coronariche sintomatiche contengono una miscela variabile di aterosclerosi cronica e trombosi acuta, di natura non chiaramente definibile nel singolo paziente e alla quale spesso ci si riferisce con il termine di aterosclerosi. In generale, la componente aterosclerotica è predominante nelle lesioni responsabili dell'angina stabile cronica, mentre la trombosi coronarica rappresenta la causa primaria della maggior parte delle SCA<sup>27,28</sup>.

Le SCA costituiscono una pericolosa manifestazione dell'aterosclerosi sollecitata dalla trombosi acuta per rottura o erosione di placca, associata o meno a vasostrizione, che determina una riduzione repentina e critica del flusso sanguigno. Nel processo di rottura della placca, l'infiammazione gioca un ruolo determinante. Solo raramente le SCA sono di origine non aterosclerotica, come nel caso di arterite, eventi traumatici, dissecazione, tromboembolia, anomalie congenite, abuso di cocaina e complicanze del cateterismo cardiaco. Verranno approfonditi alcuni dei principali meccanismi fisiopatologici ai fini di una migliore comprensione delle strategie terapeutiche da adottare.

### 3.1 La placca vulnerabile

L'aterosclerosi non è un processo continuo e lineare, ma piuttosto una patologia in cui si alternano fasi di stabilità a fasi di instabilità. Le variazioni improvvise e

inaspettate della sintomatologia appaiono correlate con la fissurazione della placca. Le placche instabili che possono andare incontro a processi di rottura sono caratterizzate da un nucleo lipidico molto sviluppato, da poche cellule muscolari lisce e numerose cellule infiammatorie, e da un sottile *cup* fibroso che riveste il *core* lipidico<sup>29</sup>. La vulnerabilità della placca può dipendere anche dallo stress circonferenziale di parete, così come dalla localizzazione e dalle dimensioni del nucleo lipidico, nonché dall'impatto del flusso sulla superficie luminale della placca. Oltre alla rottura, anche l'erosione di placca costituisce uno dei meccanismi di base delle SCA. Quando si verifica un'erosione, il trombo aderisce alla superficie della placca, mentre in caso di rottura il trombo coinvolge gli strati più profondi della placca fino a raggiungere il nucleo lipidico; in quest'ultimo caso, in assenza di rimodellamento positivo, si assisterà alla crescita e alla rapida progressione della placca.

Il *cup* fibroso contiene grandi quantità di collagene di tipo I e può resistere ad elevati stress meccanici senza rompersi. Esso, tuttavia, è un substrato dinamico che risulta dall'equilibrio tra la sintesi di collagene, modulata da fattori di crescita, e la sua degradazione, da parte delle metalloproteasi sintetizzate dai macrofagi attivati. Inoltre, l'apoptosi delle cellule muscolari lisce può determinare un indebolimento del tessuto che forma il *cup*, favorendo la rottura di placca. Studi anatomo-patologici hanno ampiamente documentato la presenza di infiltrati di macrofagi, con percentuali di macrofagi nelle placche rotte da 6 a 9 volte superiori rispetto alle placche stabili. È stata altresì dimostrata un'elevata concentrazione di linfociti T attivati in corrispondenza del sito di rottura, in grado di rilasciare citochine capaci di attivare i macrofagi e favorire la proliferazione di cellule muscolari lisce<sup>30</sup>. Queste cellule possono rilasciare delle proteasi che attivano il processo di degradazione della matrice extracellulare. *In vitro*, i macrofagi inducono degradazione del collagene ottenuto da *cup* fibrosi umani, processo che viene antagonizzato dagli inibitori delle metalloproteasi.

### 3.2 Trombosi coronarica

Numerose evidenze autoptiche<sup>31,32</sup> e rilievi angiografici ed endoscopici di trombi a livello della *culprit lesion*<sup>33</sup> hanno largamente dimostrato il ruolo cruciale della trombosi nello sviluppo delle SCA, alla cui comprensione hanno anche contribuito l'identificazione dei marker della formazione di trombina e dell'attivazione piastrinica<sup>34</sup> oltre che il riscontro di migliore outcome con l'impiego di trattamenti antitrombotici.

Generalmente nelle SCA la trombosi coronarica si sviluppa su una placca vulnerabile. Il nucleo ricco di lipidi, che viene esposto dopo la rottura della placca, è altamente trombogenico e contiene elevate concentrazioni di fattore tissutale<sup>35</sup>. La trombosi insorge a livello della rottura o dell'erosione della placca, con conse-

guente rapido aggravamento della stenosi fino a causare l'occlusione totale o parziale del vaso. Nel caso dello STEMI il trombo è costituito da fibrina ed è totalmente occludente, mentre nelle SCA-NSTE è costituito da piastrine ed è parzialmente occludente.

Una trombolisi spontanea può spiegare gli episodi transitori di occlusione/subocclusione dei vasi trombotici e l'ischemia transitoria associata. Il trombo ricco di piastrine in sede di placca con rottura può frammentarsi in piccole particelle che embolizzano distalmente e che possono occludere arteriole e capillari. Questi emboli piastrinici possono provocare piccole aree necrotiche nel miocardio irrorato dal vaso responsabile, con conseguente rilascio dei marker di necrosi miocardica<sup>31,32</sup>.

### 3.3 Il paziente vulnerabile

Evidenze cliniche e sperimentali sempre più numerose identificano nella placca instabile il meccanismo più diffuso alla base delle SCA. Nei pazienti con SCA sono stati documentati molteplici siti di rottura della placca, associata o meno a trombosi intracoronarica, ed elevati livelli dei marker sistemici di infiammazione, trombosi e coagulazione<sup>36-38</sup>. In questi pazienti l'ipercolesterolemia, il fumo di sigaretta e aumentati livelli di fibrinogeno possono contribuire ad una condizione di instabilità, favorendo lo sviluppo di complicanze trombotiche.

Il concetto di instabilità diffusa ha rilevanti implicazioni terapeutiche, in quanto al di là di una procedura di rivascolarizzazione, questi pazienti necessitano di terapie sistemiche atte a stabilizzare il profilo di alto rischio che può essere fonte di ripetuti eventi ischemici.

### 3.4 Disfunzione vasodilatatoria endoteliale

Minime variazioni del tono coronarico possono comportare notevoli ripercussioni sull'apporto di sangue al miocardio, tanto da risultare insufficiente a riposo o durante esercizio. Il vasospasmo si verifica spesso a livello della placca aterosclerotica dove le piastrine ed i trombi intracoronarici rilasciano sostanze vasoconstrictrici locali, quali la serotonina, il trombossano A<sub>2</sub> e la trombina. È stato dimostrato che l'endotelio è un organo multifunzionale, la cui integrità è essenziale per una normale modulazione del tono vascolare. La disfunzione endoteliale è legata alla prognosi e viene identificata sulla base della vasocostrizione indotta dall'acetilcolina e dalla metacolina<sup>39,40</sup>. L'esempio tipo di un'occlusione coronarica dinamica quale causa di SCA è dato dall'angina variante di Prinzmetal, nella quale il vasospasmo determina una repentina riduzione del flusso sanguigno che si verifica solitamente nelle stenosi critiche o subcritiche<sup>41</sup>.

### 3.5 Aterosclerosi accelerata

Nell'aterosclerosi accelerata la presenza di grave danno endoteliale costituisce l'elemento chiave che innescava la proliferazione di cellule muscolari lisce, seguita

da un'intensa attivazione piastrinica con formazione di trombi che conduce rapidamente ad un progressivo restringimento del vaso coronarico. Uno studio angiografico effettuato su pazienti in lista d'attesa per rivascolarizzazione percutanea ha dimostrato che la rapida progressione delle stenosi aterosclerotiche preesistenti è di comune riscontro e che il rischio derivante da lesioni complesse è superiore a quello derivante da lesioni semplici<sup>42</sup>.

### 3.6 Meccanismi secondari

Esistono diversi meccanismi extracardiaci che possono causare un critico incremento del consumo miocardico di ossigeno, favorendo in questo modo episodi di SCA associati o meno a stenosi coronarica preesistente. I meccanismi legati all'aumento del consumo miocardico di ossigeno sono la febbre, la tachicardia, la tireotossicosi, uno stato iperadrenergico, uno stress emotivo improvviso e un aumentato postcarico ventricolare sinistro (ipertensione, stenosi aortica), mentre i meccanismi legati ad un ridotto apporto miocardico di ossigeno sono l'anemia, la metaemoglobinemia e l'ipossiemia. I turbamenti emotivi, l'esercizio fisico strenuo, l'insonnia e la sovralimentazione si sono dimostrati fattori precipitanti l'insorgenza della SCA<sup>43</sup>.

### 3.7 Danno miocardico

Studi anatomico-patologici condotti su pazienti con SCA-NSTE forniscono una vasta gamma di evidenze a livello del miocardio irrorato dal vaso responsabile. Il miocardio può risultare normale oppure più o meno estesamente necrotico. In alcuni pazienti sono state dimostrate aree focali di necrosi cellulare nel miocardio irrorato dall'arteria responsabile, che sono state attribuite a ripetuti episodi tromboembolici<sup>31,32</sup>. La presenza di infiammazione è stata documentata intorno alle aree di necrosi miocardica focale<sup>44</sup>. Nella pratica clinica, questo danno miocardico minimo può essere unicamente rilevato sulla base di un aumento dei livelli di troponina cardiaca T (cTnT) e I (cTnI), il cui riscontro viene classificato come IM secondo il Documento di Consenso ESC/ACC/AHA<sup>5</sup>. Questo concetto ha particolare rilevanza clinica per le considerevoli implicazioni pratiche dal punto di vista della prognosi a breve termine e della scelta del regime terapeutico.

## 4. Diagnosi e valutazione del rischio

Nelle SCA la diagnosi e la valutazione del rischio sono strettamente interconnesse. Nel porre diagnosi di SCA e in fase di diagnosi differenziale, il rischio viene ripetutamente valutato e serve come guida per la gestione terapeutica. I pazienti con SCA-NSTE sono ad elevato rischio di IM, di recidiva di IM, o di morte. Il rischio non deve essere inteso in senso binario, ma piuttosto come un *continuum* tra pazienti a rischio molto elevato e pazienti a basso rischio.

### 4.1 Presentazione clinica e anamnesi

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

- dolore anginoso prolungato a riposo (>20 min),
- angina grave (classe III della Canadian Cardiovascular Society [CCS]<sup>45</sup>) di nuova insorgenza (*de novo*),
- recente stato di instabilità di una precedente angina stabile con caratteristiche riconducibili almeno alla classe CCS III (angina *in crescendo*),
- angina postinfartuale.

L'80% dei pazienti presenta dolore prolungato, mentre solo il 20% presenta angina accelerata o *de novo*<sup>46</sup>. È importante sottolineare che una distinzione attendibile tra SCA con o senza sopraslivellamento del tratto ST non può essere basata sulla sintomatologia.

La presentazione clinica tipica delle SCA-NSTE è caratterizzata da dolore retrosternale transitorio (della durata di alcuni minuti) o persistente, percepito come sensazione di compressione o pesantezza ("angina") con irradiazione al braccio sinistro, al collo o alla mandibola. Questi disturbi possono essere accompagnati da altri sintomi come sudorazione intensa, nausea, dolore addominale, dispnea e sincope. D'altro canto, anche le presentazioni atipiche di SCA-NSTE non sono poi così rare<sup>47</sup>; queste sono contraddistinte da dolore epigastrico, recente indigestione, pungente dolore toracico, dolore simil-pleurico e dispnea ingravescente. I disturbi atipici sono di frequente riscontro nei giovani (25-40 anni) e nei pazienti anziani (>75 anni), nelle donne e nei pazienti affetti da diabete, insufficienza renale cronica o demenza<sup>47,48</sup>. L'assenza di dolore toracico porta spesso al mancato riconoscimento di questa patologia e all'instaurazione di un trattamento non adeguato<sup>49</sup>. Le difficoltà diagnostiche e terapeutiche derivano sostanzialmente dal riscontro di un ECG normale o pressoché normale, oppure dall'osservazione di alterazioni elettrocardiografiche dovute alla presenza di sottostanti condizioni patologiche come difetti della conduzione intraventricolare e l'ipertrofia ventricolare sinistra<sup>13</sup>.

Esistono delle peculiarità sintomatologiche che possono corroborare la diagnosi di CAD ed orientare quindi verso il trattamento appropriato. L'aggravamento dei sintomi sotto sforzo e la loro scomparsa a riposo o dopo somministrazione di nitrati è riconducibile a diagnosi di ischemia. La presenza di sintomatologia a riposo depone per una prognosi più infausta in rapporto alla sintomatologia che si sviluppa solo durante esercizio fisico. In pazienti con sintomi transitori, un numero sempre più crescente di episodi che precedono l'evento acuto possono altresì influenzare l'outcome. In questo senso, il riscontro di tachicardia, ipotensione o scompenso cardiaco alla presentazione è indicativo di una prognosi sfavorevole e richiede diagnosi e trattamento precoci. È fondamentale riuscire ad identificare quelle condizioni cliniche che possono aggravare o precipitare una SCA-NSTE, come gli stati anemici e infet-

tivi, gli stati febbrili ed i disturbi metabolici o endocrini (in particolare, patologie tiroidee).

Una classificazione dell'angina instabile è stata inizialmente introdotta da Braunwald<sup>50</sup>, basata sulla gravità del dolore, sulle circostanze in cui questo si sviluppa e sui fattori scatenanti associati alla sua insorgenza, ed è stata successivamente validata quale mezzo prognostico<sup>51</sup>. Tuttavia, la sua utilità in ambito clinico è circoscritta all'evidenza che pazienti con dolore a riposo nelle ultime 48 h sono ad aumentato rischio, specie in presenza di elevati livelli di troponina<sup>52</sup>.

Nel caso di pazienti sintomatici, esistono numerosi dati clinici che depongono a favore di un'aumentata probabilità di porre diagnosi di CAD e, quindi, di SCA-NSTE. Questi comprendono l'età avanzata, il sesso maschile e l'aterosclerosi nota nei distretti non coronarici, come l'arteriopatia periferica o carotidea. Inoltre, la presenza di fattori di rischio, in particolare diabete mellito, insufficienza renale e precedenti episodi di CAD (pregressi IM, procedura coronarica percutanea [PCI] o intervento di bypass aortocoronarico [CABG]) aumentano la probabilità di SCA-NSTE. Tutti questi fattori sono tuttavia aspecifici e il loro valore diagnostico non deve pertanto essere sopravvalutato.

## 4.2 Strumenti diagnostici

### 4.2.1 Esame obiettivo

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

### 4.2.2 Elettrocardiogramma

L'ECG a riposo a 12 derivazioni rappresenta lo strumento diagnostico d'elezione per la valutazione dei pazienti con sospetta SCA-NSTE. Deve essere eseguito entro 10 min dal primo contatto medico del paziente all'arrivo in pronto soccorso e deve essere immediatamente interpretato da un medico qualificato<sup>53</sup>. Il riscontro di persistente sopraslivellamento del tratto ST (>20 min) è indicativo di STEMI e richiede un trattamento diverso<sup>2</sup>. In assenza di sopraslivellamento del tratto ST, devono essere eseguiti ulteriori tracciati con

sintomatologia in atto da confrontare con quelli registrati in fase asintomatica. Quando possibile, il confronto con un precedente ECG risulta utile soprattutto in pazienti con concomitanti patologie cardiache come l'ipertrofia ventricolare sinistra e pregresso IM. L'ECG deve essere ripetuto almeno dopo 6 e 24 h e in caso di dolore o sintomi recidivanti. È consigliabile anche un ECG pre-dimissione.

Le alterazioni del tratto ST e dell'onda T costituiscono reperti elettrocardiografici suggestivi di CAD instabile<sup>21,54</sup>. Il numero di derivazioni che mostrano sottoslivellamento del tratto ST e l'entità di tale sottoslivellamento sono indicativi dell'estensione e della gravità dell'ischemia e sono correlati con la prognosi<sup>55</sup>. Un sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 0.5$  mm (0.05 mV) in due o più derivazioni contigue in un contesto clinico compatibile è suggestivo di SCA-NSTE ed è correlato con la prognosi<sup>56</sup>. Sottoslivellamenti inferiori del tratto ST (0.5 mm) possono risultare di difficile misurazione nella pratica clinica. Più rimarchevole è invece un sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 1$  mm (0.1 mV) che si associa ad un'incidenza di mortalità e di IM dell'11% ad 1 anno<sup>54</sup>. Un sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 2$  mm comporta un rischio di morte 6 volte superiore<sup>57</sup> e il riscontro di sottoslivellamento del tratto ST associato a sopraslivellamento transitorio identifica inoltre un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio<sup>58</sup>.

I pazienti con sottoslivellamento del tratto ST sono ad aumentato rischio di andare incontro ad eventi cardiaci se confrontati con i pazienti con onde T invertite (>1 mm) nelle derivazioni in cui predominano le onde R, i quali, a loro volta, sono a più elevato rischio di quelli con ECG normale alla presentazione. Alcuni studi hanno messo in discussione il valore prognostico dell'inversione isolata dell'onda T; tuttavia, un'inversione simmetrica e profonda dell'onda T nelle derivazioni toraciche anteriori è spesso correlata con una stenosi significativa del tratto prossimale dell'arteria discendente anteriore sinistra o del tronco comune<sup>59</sup>.

Deve essere comunque tenuto in considerazione che un ECG del tutto normale non esclude la possibilità di una SCA-NSTE. In diversi studi, circa il 5% dei pazienti con ECG normale che sono stati dimessi dal pronto soccorso è risultato poi affetto da IM acuto o angina instabile<sup>60,61</sup>. In particolare, la presenza di ischemia nel territorio di distribuzione dell'arteria circonflessa sfugge spesso all'ECG standard a 12 derivazioni, ma può essere rilevata nelle derivazioni V<sub>4R</sub>, V<sub>3R</sub> e V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>. Episodi transitori di blocco di branca possono talvolta essere osservati durante un attacco ischemico.

*Monitoraggio continuo del tratto ST.* L'ECG standard a riposo non rispecchia in maniera adeguata la dinamicità della trombosi coronarica e dell'ischemia miocardica. Almeno due terzi degli episodi ischemici durante la fase di instabilità sono clinicamente silenti e, quindi, difficilmente rilevabili tramite ECG convenzionale. L'a-



nalisi in tempo reale del tratto ST mediante monitoraggio elettrocardiografico continuo a 12 derivazioni collegato a un computer rappresenta un valido strumento diagnostico. Svitati studi hanno riportato che il 15-30% dei pazienti con SCA-NSTE mostra alterazioni transitorie del tratto ST, consistenti per lo più in sottoslivellamento, e che questi pazienti sono ad aumentato rischio di sviluppare eventi cardiaci. Il monitoraggio del tratto ST è in grado di fornire informazioni prognostiche aggiuntive rispetto a quelle desumibili dall'ECG a riposo, dalla misurazione della troponina e da altri parametri clinici<sup>62-65</sup>.

**Test da sforzo e altri stress test.** Il test da sforzo non deve essere eseguito in pazienti con persistente dolore toracico ischemico. Ciononostante, questo test possiede valore predittivo ed è pertanto utile eseguirlo pre-dimissione in pazienti con ECG non diagnostico, in assoluta assenza di dolore toracico e segni di scompenso cardiaco e in presenza di normali livelli dei marker biochimici (misurazioni seriate). Un test da sforzo eseguito precocemente ha elevato valore prognostico negativo. I parametri che riflettono la prestazione cardiaca forniscono informazioni prognostiche al pari di quelli indicativi di ischemia, mentre l'associazione di queste due tipologie di dati consente di ottenere il miglior dettaglio sulla prognosi<sup>66</sup>.

#### 4.2.3 Marcatori biochimici

Recentemente sono stati valutati alcuni marcatori biochimici ai fini di un loro utilizzo nella stratificazione diagnostica e del rischio. Questi riflettono diversi aspetti fisiopatologici delle SCA-NSTE, come il danno miocardico minimo, l'infiammazione e l'attivazione piastrinica o neurormonale. Per quanto concerne la prognosi a lungo termine, anche gli indici di disfunzione ventricolare sinistra o renale o quelli per il diabete hanno un ruolo rilevante.

**Marcatori di danno miocardico.** La cTnT e la cTnI sono i marker preferenziali di danno miocardico, in quanto si dimostrano più specifici e più sensibili dei tradizionali enzimi cardiaci, come la creatinasi (CK) o il suo isoenzima MB (CK-MB). In questo contesto, la mioglobina non è sufficientemente specifica e sensibile da consentire l'identificazione del danno cellulare miocardico e, pertanto, non ne viene raccomandato l'uso per la diagnosi routinaria e per la stratificazione del rischio<sup>67</sup>.

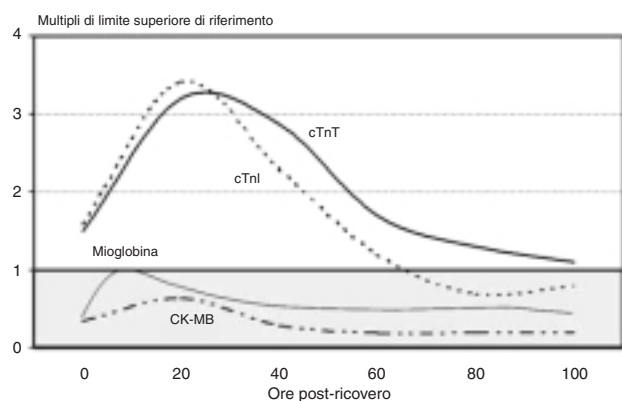
Si ritiene che un'elevazione dei livelli di troponina rispecchi una necrosi delle cellule miocardiche irreversibile, causata da embolizzazione distale di trombi ricchi di piastrine a partenza da una placca rotta. Di conseguenza, la troponina può essere considerata un marker surrogato della formazione di trombi. Nel contesto di un quadro di ischemia miocardica (dolore toracico, alterazioni del tratto ST), secondo il Documento di Consenso ESC/ACC/AHA<sup>5</sup> attualmente in fase di re-

visione<sup>68</sup>, elevati livelli di troponina depongono per una diagnosi di IM.

La troponina rappresenta il marker biochimico ottimale per predire l'outcome a breve termine (30 giorni) relativo a IM e mortalità<sup>69-72</sup>. Il valore prognostico della misurazione della troponina è stato anche confermato a lungo termine ( $\geq 1$  anno). L'aumentato rischio che si associa al riscontro di elevati livelli di troponina è indipendente e aggiuntivo rispetto ad altri fattori di rischio, quali le alterazioni elettrocardiografiche a riposo o durante monitoraggio continuo e i marker di attività infiammatoria<sup>52,71</sup>. Inoltre, l'identificazione dei pazienti con aumentati livelli di troponina è anche utile per la scelta dell'opzione terapeutica più appropriata nei pazienti con SCA-NSTE<sup>73-75</sup>.

In pazienti con IM, un primo aumento della troponina nel sangue periferico si osserva dopo 3-4 h e può persistere per un periodo fino a 2 settimane a causa della proteolisi dell'apparato contrattile. In pazienti con SCA-NSTE, una lieve elevazione della troponina può essere documentata solo dopo 48-72 h (Figura 2). L'alta specificità del test per la misurazione della troponina consente di identificare la presenza di danno miocardico in pazienti con SCA-NSTE, che la CK-MB non sarebbe in grado di individuare in un terzo dei casi. In pazienti con SCA-NSTE, un incremento lieve o moderato della troponina è associato al rischio precoce più elevato<sup>72</sup>.

Un singolo test negativo all'arrivo del paziente in ospedale non è sufficiente per escludere un'elevazione delle troponine, giacché queste in molti pazienti possono essere misurabili solo nelle ore successive. Al fine di dimostrare o escludere un danno miocardico, è necessaria la ripetizione dei prelievi ematologici e delle misurazioni nelle 6-12 h successive al ricovero e dopo ogni episodio di dolore toracico intenso<sup>76</sup>. Se l'ultimo episodio di dolore toracico manifestato dal paziente si è verificato oltre le 12 h precedenti l'inizio della determinazione della troponina, in assenza di altri indici di sospetto, si può omettere l'esecuzione di un secondo prelievo.



**Figura 2.** Esempio di rilascio di marcatori cardiaci in un paziente con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (l'area ombreggiata indica il range di normalità). CK-MB = creatinasi-MB; cTnI = troponina cardiaca I; cTnT = troponina cardiaca T.

È importante sottolineare che anche altre condizioni minacciose associate al dolore toracico, quali l'aneurisma dissecante dell'aorta e l'embolia polmonare, possono determinare un incremento dei livelli di troponina e, pertanto, devono essere attentamente prese in considerazione nella diagnosi differenziale. Un'elevazione delle troponine cardiache si verifica anche in caso di danno miocardico di origine non ischemica (Tabella 3). Ciò non deve essere considerato come un test falso positivo, ma piuttosto come un riflesso della sensibilità del marcatore. Risultati realmente falsi positivi sono stati riportati nel contesto di miopatie scheletriche e insufficienza cardiaca cronica. In assenza di SCA nota, un incremento della troponina è di frequente riscontro in caso di creatininemia >2.5 mg/dl (221 µmol/l) ed è inoltre associato a prognosi sfavorevole<sup>77,78</sup>. Raramente l'elevazione della troponina è ingiustificata.

Non esistono differenze fondamentali tra i test per la cTnT e la cTnI. Le differenze tra i risultati degli studi derivano per lo più dai diversi criteri di inclusione adottati, dalle differenti modalità di campionamento e dall'uso di test con differenti cut-off diagnostici. Il cut-off per porre diagnosi di IM mediante test per la troponina si deve basare sul 99° percentile dei livelli misurati nei controlli sani, secondo quanto raccomandato dal comitato del Documento di Consenso. Un'imprecisione accettabile (coefficiente di variazione) al 99° percentile per ciascun test deve essere ≤10%<sup>5</sup>. Ogni singolo laboratorio deve valutare regolarmente il range dei valori di riferimento in rapporto agli specifici contesti clinici.

La diagnosi di SCA-NSTE non deve mai essere posta meramente sulla base dei marker biochimici, in

**Tabella 3.** Condizioni di origine non ischemica associate ad elevati livelli di troponina.

Scompenso cardiaco congestizio grave: acuto e cronico  
Dissecazione aortica, valvulopatia aortica e cardiomiopatia ipertrofica  
Contusione cardiaca, ablazione, pacing, cardioversione e biopsia endomiocardica  
Malattie infiammatorie come miocarditi, endocarditi/pericarditi con interessamento miocardico  
Crisi ipertensive  
Tachiaritmie e bradicardia  
Embolia polmonare, ipertensione polmonare grave  
Ipotiroidismo  
Sindrome "apical ballooning"  
Disfunzione renale acuta o cronica  
Patologie neurologiche acute, compresi l'ictus e le emorragie subaracnoidee  
Malattie infiltrative come amiloidosi, emocromatosi, sarcoidosi, scleroderma  
Tossicità da farmaci, quali adriamicina, 5-fluorouracile, herceptin e avvelenamento da morso di serpente  
Ustioni, nel caso interessino oltre il 30% della superficie corporea  
Rabdomiolisi  
Pazienti critici, in particolare quelli con deficit respiratorio e sepsi

quanto la loro elevazione deve essere valutata anche nel contesto di altri dati clinici.

**Marcatore di attività infiammatoria.** Fra gli innumerevoli marker di infiammazione che sono stati valutati nell'ultimo decennio, la proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsCRP) è quella maggiormente studiata e associata ad un più elevato tasso di eventi avversi. La causa precisa di aumentati livelli di hsCRP in pazienti con SCA-NSTE rimane tuttora da chiarire. Tenuto conto che il danno miocardico rappresenta di per sé uno dei maggiori stimoli infiammatori, il processo infiammatorio acuto conseguente a danno miocardico si sovrappone ad una condizione infiammatoria cronica ed entrambi possono influenzare l'outcome a lungo termine dei pazienti con SCA-NSTE.

Innumerevoli evidenze dimostrano che, anche nei pazienti con SCA-NSTE e con negatività al test della troponina, elevati livelli di hsCRP sono predittivi di mortalità a lungo termine (>6 mesi)<sup>37,71,79,80</sup>. Lo studio FRISC ha confermato che la mortalità è associata ad elevati livelli di hsCRP al momento dell'evento indice e continua ad aumentare nell'arco dei 4 anni successivi<sup>36</sup>. Questi dati sono stati riportati anche in ampie popolazioni di pazienti sottoposti a PCI elettiva<sup>81</sup>. Tuttavia, l'hsCRP non ha nessuna rilevanza ai fini della diagnosi di SCA.

**Marcatore di attivazione neuroumorale.** L'attivazione neuroumorale può essere monitorata mediante la misurazione dei livelli sistemici dei peptidi natriuretici nel cuore. I peptidi natriuretici, come quello di tipo cerebrale (peptide natriuretico di tipo B o cerebrale [BNP]) o il frammento N-terminale del relativo pro-ormone (NT-proBNP), sono marker altamente sensibili e discretamente specifici nel riconoscimento della disfunzione ventricolare sinistra. Esiste una considerevole mole di dati retrospettivi che dimostrano come, in pazienti con SCA-NSTE, elevati livelli di BNP o di NT-proBNP sono associati ad una mortalità 3-5 volte superiore rispetto a livelli di BNP più bassi<sup>82,83</sup>. Il livello è strettamente correlato al rischio di morte anche quando aggiustato per l'età, la classe Killip e la frazione di eiezione (FE) ventricolare sinistra<sup>71</sup>. Le misurazioni ottenute pochi giorni dopo l'insorgenza dei sintomi sembrano avere un valore predittivo superiore rispetto a quelle effettuate alla presentazione<sup>84,85</sup>. I peptidi natriuretici sono utili per la valutazione in pronto soccorso del dolore toracico e della dispnea e si sono dimostrati di ausilio nella differenziazione della dispnea di origine cardiaca ed extracardiaca. Tuttavia, essendo marker di prognosi a lungo termine, i peptidi natriuretici hanno scarso valore nella stratificazione iniziale del rischio e, quindi, nella definizione della strategia terapeutica per le SCA-NSTE<sup>86</sup>.

**Marcatore di funzione renale.** Un deficit della funzione renale rappresenta un potente fattore predittivo indi-

pendente di mortalità a lungo termine in pazienti con SCA<sup>71,87,88</sup>. La concentrazione sierica di creatinina è un indicatore meno attendibile della funzionalità renale rispetto alla clearance della creatinina (CrCl) e alla velocità di filtrazione glomerulare (GFR), essendo gravata dall'influenza di molteplici fattori come l'età, il peso corporeo, la massa muscolare, la razza e diversi agenti farmacologici<sup>89</sup>. Allo scopo di migliorare l'accuratezza dei livelli di creatinina sierica come surrogato della GFR, sono state suggerite diverse formule come l'equazione di Cockcroft-Gault<sup>90</sup> e quella MDRD abbreviata (Modification of Diet in Renal Disease)<sup>91</sup>. La mortalità a lungo termine è influenzata dal grado di funzionalità renale, aumentando esponenzialmente con il decrescere del rapporto GFR/CrCl. Rispetto ai pazienti con normale funzione renale, l'odds ratio per la mortalità a 1 anno è pari a 1.76, 2.72 e 6.18 rispettivamente per disfunzione renale lieve, moderata o grave<sup>88</sup> (vedere Sezione 7.4 Nefropatia cronica).

La cistatina C è considerata superiore alla CrCl e alla GFR come marker surrogato di funzionalità renale<sup>93,94</sup>. Trattasi di un inibitore delle proteinasi della cisteina che viene prodotto da tutte le cellule nucleate ad un tasso costante. In considerazione del suo basso peso molecolare (13 kDa), la cistatina C viene filtrata liberamente dal glomerulo e quasi completamente riassorbita e catabolizzata, ma non secreta, dalle cellule tubulari. La misurazione dei livelli di cistatina C si è dimostrata un buon marker prognostico<sup>95</sup>, anche se questo test non è ancora largamente disponibile.

*Nuovi marcatori biochimici.* Un ragguardevole numero di pazienti non può essere classificato ad alto rischio sulla base degli attuali marker biochimici. Conseguentemente, di recente sono stati analizzati numerosi marker alternativi allo scopo di valutarne l'utilità, in termini diagnostici e di stratificazione del rischio, in associazione ai marcatori di provata efficacia. Fra questi sono stati testati i marker di stress ossidativo (mieloperoossidasi)<sup>96,97</sup>, i marker di trombosi e di infiammazione (ad esempio il CD40 *ligand* solubile)<sup>98,99</sup> oppure marker coinvolti più a monte nell'attivazione della cascata infiammatoria, cioè i marcatori specifici di infiammazione vascolare. In diverse analisi retrospettive, i nuovi marker hanno dimostrato un valore incrementale rispetto alla troponina cardiaca, ma non sono stati testati prospetticamente e non sono ancora disponibili per un uso routinario.

*Utilizzo di marcatori multipli.* Data la complessità delle SCA-NSTE, l'utilizzo di alcuni marker che riflettono i relativi percorsi fisiopatologici possono rivelarsi vantaggiosi per la stratificazione del rischio. È opportuno distinguere i marcatori di rischio acuto di IM da quelli di mortalità a lungo termine. L'impiego in associazione di marker di necrosi miocardica, di attività infiammatoria, di disfunzione miocardica e renale e di attivazione neuroumorale si traduce senza dubbio in un

potenziamento della capacità di identificazione dei pazienti ad elevato rischio di eventi cardiaci futuri. Alcuni studi hanno dimostrato che un approccio che preveda l'uso di più marker porta ad un miglioramento della stratificazione del rischio<sup>71,79,98</sup>.

Allo stato attuale, si raccomanda la misurazione delle troponine cardiache (cTnT e cTnI) per la stratificazione del rischio acuto al momento dell'arrivo del paziente in ospedale. Contemporaneamente oppure durante i giorni successivi, la CrCl e il BNP o NT-proBNP possono fornire indicazioni in merito al grado di disfunzione miocardica o renale con le relative ripercussioni in termini di trattamento e outcome a lungo termine. Ad oggi solo la hsCRP è disponibile su base routinaria per l'identificazione dell'attività infiammatoria sottostante responsabile della mortalità a lungo termine.

*Valutazione dei marcatori biochimici mediante test rapidi (al letto del paziente).* La diagnosi di SCA-NSTE e l'attribuzione del relativo livello di rischio devono avvenire nel minor tempo possibile (vedere Sezione 8 Strategie gestionali). Una valutazione dei marker biochimici che faccia ricorso ai test rapidi può risultare vantaggiosa per porre la diagnosi. Questi test possono essere eseguiti sia direttamente al letto del paziente sia "nei pressi del paziente" dal punto di vista logistico, ad esempio in pronto soccorso, in un centro specializzato nella valutazione del dolore toracico o in una unità di terapia intensiva<sup>76,100,101</sup>. I test rapidi per la troponina devono essere effettuati ogni qualvolta un laboratorio centrale non sia in grado di fornire i risultati entro 60 min<sup>102</sup>. Non sono richieste capacità particolari né un prolungato addestramento per la lettura dei risultati di questi test e, pertanto, queste analisi possono essere eseguite da una varietà di figure facenti parte del personale sanitario dopo adeguato addestramento<sup>103</sup>. La lettura di questi test, per lo più quantitativi, viene tuttavia svolta visivamente e risulta di conseguenza osservatore-dipendente. Alcune aziende forniscono dei dispositivi di lettura ottica specifici per il pronto soccorso<sup>104</sup>. Questi test, quando positivi, sono generalmente attendibili, ma se persiste il sospetto di CAD instabile, i test negativi devono essere ripetuti in un secondo tempo e verificati da un laboratorio centrale.

#### 4.2.4 Ecocardiografia e imaging miocardico non invasivo

La funzione sistolica ventricolare sinistra costituisce un'importante variabile prognostica nei pazienti con cardiopatia ischemica e può essere valutata facilmente e in modo accurato mediante ecocardiografia. In mani esperte, in corso di ischemia possono essere individuate, come fenomeni transitori e localizzati, ipocinesie o acinesie dei segmenti della parete del ventricolo sinistro, con normalizzazione della cinesi parietale alla risoluzione dell'ischemia. Inoltre, possono essere identificate delle diagnosi differenziali, quali la stenosi val-

volare aortica o la dissecazione aortica, l'embolia polmonare e la cardiomiopatia ipertrofica<sup>105</sup>. Pertanto, l'ecocardiografia deve essere impiegata routinariamente nei dipartimenti d'emergenza.

L'ecocardiografia da stress è utile nei pazienti stabili ai fini dell'evidenza obiettiva di ischemia e possiede le stesse indicazioni di qualsiasi altra indagine eseguita sotto sforzo<sup>106</sup>. Allo stesso modo, se disponibili, possono essere eseguite la scintigrafia da stress<sup>107,108</sup> e la risonanza magnetica nucleare (RMN)<sup>109</sup>. La scintigrafia miocardica a riposo si è dimostrata utile nel triage iniziale di pazienti con dolore toracico in assenza di alterazioni elettrocardiografiche o evidenza di IM in atto<sup>110</sup>.

#### 4.2.5 Imaging dell'anatomia coronarica

Le tecniche di imaging sono in grado di fornire preziose informazioni riguardo alla presenza e alla gravità della CAD. Il *gold standard* permane a tutt'oggi l'angiografia coronarica convenzionale.

I pazienti con malattia multivasale, così come i pazienti con stenosi del tronco comune, sono a rischio più elevato di eventi cardiaci gravi<sup>111</sup>. Una valutazione angiografica delle caratteristiche e della localizzazione della lesione responsabile e di eventuali altre lesioni è essenziale nei casi in cui venga presa in considerazione una rivascolarizzazione. Lesioni complesse, lunghe, con un'elevata componente calcifica, la presenza di angolazioni e di estrema tortuosità dei vasi rappresentano degli indicatori di rischio, mentre il rischio più elevato appare associato al riscontro di difetti di riempimento che indicano un trombo intracoronarico.

Allo stato attuale, non si raccomanda l'esecuzione della tomografia computerizzata (TC) quale tecnica di imaging per i pazienti con SCA-NSTE, a causa della sua accuratezza diagnostica subottimale. In un prossimo futuro, i continui progressi tecnologici potrebbero apportare un miglioramento dell'accuratezza diagnostica; in tal caso, si potrà riconsiderare l'impiego di questa metodica nel processo decisionale<sup>112</sup>. Inoltre, qualora la TC venisse eseguita come opzione diagnostica di prima scelta, si perderebbe tempo prezioso e, in considerazione dell'elevata probabilità di dover eseguire una PCI, si esporrebbe inutilmente il pazien-

te a radiazioni ionizzanti e all'assunzione di mezzo di contrasto.

La RMN non costituisce una provata metodica di imaging per l'apprezzamento delle arterie coronarie. La sua utilità è circoscritta, durante il periodo di ospedalizzazione, alla quantificazione del danno miocardico e all'esclusione della miocardite<sup>109</sup>. Sia la TC che la RMN possono tuttavia essere indicate per la valutazione della diagnosi differenziale, come nel caso dell'embolia polmonare e della dissecazione aortica.

#### 4.3 Diagnosi differenziale

Esistono diverse condizioni cardiache ed extracardiache che possono simulare una SCA-NSTE (Tabella 4).

La presenza di patologie croniche sottostanti quali la cardiomiopatia ipertrofica e la valvulopatia (stenosi e insufficienza aortica) può associarsi a sintomatologia tipica della SCA-NSTE, ad elevati livelli dei marker biochimici e ad alterazioni elettrocardiografiche<sup>113</sup>. In considerazione del fatto che alcuni pazienti con tali patologie sono altresì affetti da CAD, il processo diagnostico può rivelarsi difficoltoso.

La miocardite, la pericardite e le miocardiopericarditi di differente eziologia possono essere associate a dolore toracico, paragonabile a quello dell'angina tipica di una SCA-NSTE, ad un incremento dei livelli dei marker biochimici, ad alterazioni elettrocardiografiche e ad anomalie della cinesi parietale. Queste condizioni patologiche sono spesso precedute o accompagnate da uno stato febbrile simil-influenzale con sintomatologia riconducibile al tratto respiratorio superiore. Di contro, le SCA-NSTE sono spesso precedute o accompagnate da un processo infettivo che coinvolge soprattutto il tratto respiratorio superiore<sup>114</sup>. La diagnosi definitiva di miocardite o miocardiopericardite viene per lo più posta solo durante il periodo di ospedalizzazione.

Esistono una serie di condizioni extracardiache e potenzialmente fatali che possono simulare una SCA-NSTE e che devono essere diagnosticate. Tra queste, l'embolia polmonare può essere associata a dispnea, dolore toracico, alterazioni elettrocardiografiche, nonché ad elevati livelli dei marcatori biochimici, alla stregua di quanto avviene per le SCA-NSTE<sup>115</sup>. I test diagnostici raccomandati sono costituiti dalla radiografia

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

Cardiache	Polmonari	Ematologiche	Vascolari	Gastrointestinali	Ortopediche
Miocardite	Embolia polmonare	Anemia a cellule falciformi	Dissecazione aortica	Spasmo esofageo	Discopatia cervicale
Pericardite	Infarto polmonare		Aneurisma aortico	Esofagite	Frattura costale
Miopericardite	Polmonite		Coartazione aortica	Ulcera peptica	Lesioni muscolari/flogosi
Valvulopatia	Pleurite		Malattia cerebrovascolare	Pancreatite	Costocondrite
"Apical ballooning" (sindrome tako-tsubo)	Pneumotorace			Colecistiti	



del torace, dalla TC e dall'angio-risonanza delle arterie polmonari, dalla scintigrafia perfusionale e dai livelli ematici di D-dimero. La dissecazione aortica è un'ulteriore evenienza da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale in quanto, nel caso questa coinvolga le arterie coronarie, può sfociare in una SCA-NSTE. In pazienti con dissecazione aortica non diagnosticata, le attuali terapie per SCA-NSTE possono provocare un aggravamento delle condizioni cliniche fino a determinare un esito infausto. L'ictus può essere accompagnato da alterazioni elettrocardiografiche, anomalie della cinesia parietale e un incremento dei livelli dei marker biochimici cardiaci<sup>116</sup>. Al contrario, in casi estremamente rari, sintomi atipici quali cefalea e vertigini possono costituire i soli indicatori suggestivi di ischemia miocardica.

#### 4.4 Punteggi di rischio

Sono stati sviluppati e validati diversi punteggi (*score*) per la stratificazione del rischio in ampie popolazioni di pazienti. Nella pratica clinica, solamente gli score di rischio semplici si sono dimostrati utili.

Gli score di rischio GRACE<sup>8,117,118</sup> sono stati elaborati su un'ampia popolazione non selezionata di pazienti con SCA ad ampio spettro arruolati in un registro internazionale. I fattori di rischio sono stati identificati sulla base del potere predittivo indipendente per mortalità intraospedaliera<sup>118</sup> e per mortalità a 6 mesi post-dimissione<sup>8</sup>. Nel calcolo sono state inserite le seguenti variabili cliniche, elettrocardiografiche e di laboratorio di facile misurazione: età, frequenza cardiaca, pressione arteriosa sistolica, creatininemia sierica, classe Killip all'ingresso, presenza di sottoslivellamento del tratto ST, elevati marker biochimici ed episodi di arresto cardiaco. I modelli sono stati validati negli studi GRACE e GUSTO-2B ed esternamente in una popolazione della Mayo Clinic, in un registro canadese sulle SCA e in un registro portoghese. I modelli GRACE mostrano un eccellente potere discriminante; la loro complessità tuttavia richiede l'utilizzo di strumenti specifici (grafici, tabelle e programmi informatici) per il calcolo del rischio al letto del paziente. I software per computer e per applicazioni PDA con utilizzo di nomogramma semplificato sono gratuitamente disponibili sul sito web <http://www.outcomes.org/grace>. Secondo lo score di rischio GRACE sono state individuate tre categorie di rischio (Tabella 5). Sulla base dei dati derivanti da confronti diretti<sup>119</sup>, lo score di rischio GRACE viene considerato il metodo di classificazione da prediligere e ne viene raccomandata l'applicazione nella pratica clinica routinaria all'ingresso e alla dimissione del paziente.

Lo score di rischio TIMI<sup>120</sup> è stato elaborato sulla popolazione di pazienti arruolata nel trial TIMI-11B ed è stato validato sia negli studi TIMI-11B ed ESSENCE che esternamente in una popolazione della Mayo Clinic e nei registri portoghese e TIMI-3. Lo score di rischio TIMI è stato applicato allo scopo di analizzare l'effica-

**Tabella 5.** Mortalità intraospedaliera e a 6 mesi in pazienti a basso, medio ed elevato rischio arruolati nei registri secondo lo score di rischio GRACE<sup>8,117</sup>.

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

Per il calcolo, vedere il sito web <http://www.outcomes.org/grace>.

cia del trattamento terapeutico in diverse categorie di rischio e, sebbene risulti meno accurato nel predire gli eventi, la semplicità di applicazione ne fa uno strumento utile e largamente condiviso. Lo score di rischio FRISC si basa sull'impiego di analoghe variabili desunte dagli esiti ad 1 anno della popolazione arruolata nel trial FRISC-2<sup>121</sup>. Questo è l'unico score di rischio che si sia ripetutamente dimostrato in grado di identificare quei pazienti che possono trarre un beneficio a lungo termine da un trattamento invasivo precoce nell'ambito di un trial randomizzato<sup>122</sup>. Lo score di rischio PURSUIT si basa sulla coorte di pazienti arruolati nel trial PURSUIT ed è stato validato esternamente nel registro canadese sulle SCA, in una popolazione della Mayo Clinic e in un registro portoghese<sup>123</sup>. Questo score consente di operare una stratificazione del rischio indipendente per l'angina instabile e l'NSTEMI; è un modello complesso con potere discriminante elevato, ma scarsa calibrazione documentata nel registro canadese sulle SCA.

#### Raccomandazioni per la diagnosi e la stratificazione del rischio

- **La diagnosi e la stratificazione del rischio a breve termine delle SCA-NSTE deve comprendere l'anamnesi clinica, l'analisi della sintomatologia, l'ECG, la misurazione dei marcatori biochimici ed i risultati degli score di rischio (I-B).**
- **La valutazione del rischio individuale è un processo dinamico e, come tale, deve essere ripetuta al variare del quadro clinico.**
- **Un ECG a 12 derivazioni deve essere eseguito entro 10 min dal primo contatto medico e deve essere immediatamente interpretato da un medico esperto (I-C). Deve essere effettuata la registrazione di derivazioni aggiuntive (V<sub>3</sub>R e V<sub>4</sub>R, V<sub>7</sub>-V<sub>9</sub>). L'ECG deve essere ripetuto in caso di sintomatologia recidivante, a 6 e 24 h e prima della dimissione (I-C).**

- **Occorre effettuare precocemente un prelievo ematico per la misurazione delle troponine cardiache (cTnT e cTnI). I risultati devono essere disponibili entro 60 min (I-C). Qualora il primo test sia negativo, deve essere ripetuto dopo 6-12 h (I-A).**
- **Per la valutazione iniziale del rischio così come per le valutazioni successive devono essere applicati gli score di rischio validati (come il GRACE) (I-B).**
- **È indicata l'esecuzione di un ecocardiogramma per accertare o escludere diagnosi differenziali (I-B).**
- **Nei pazienti senza dolore toracico ricorrente, con normale ECG e test negativo per la troponina cardiaca si raccomanda l'esecuzione di un test da sforzo non invasivo pre-dimissione al fine di documentare l'inducibilità dell'ischemia (I-A).**
- **Nella stratificazione del rischio devono essere considerati i seguenti fattori predittivi di mortalità e IM (I-B):**
  - **indicatori clinici: età, frequenza cardiaca, pressione arteriosa, classe Killip, diabete, pregressi IM/CAD;**
  - **marcatori elettrocardiografici: sottoslivellamento del tratto ST;**
  - **marcatori di laboratorio: troponina, GFR/CrCl/cistatina C, BNP/NT-proBNP, hsCRP;**
  - **dati di imaging: ridotta FE ventricolare sinistra, lesione del tronco comune, malattia trivale;**
  - **risultati degli score di rischio.**

## 5. Trattamento

Le opzioni terapeutiche descritte in questa sezione si fondano sulle evidenze derivate da numerosi trial clinici o metanalisi.

Verranno discusse quattro categorie di trattamento acuto: i farmaci antischemici, gli anticoagulanti, i farmaci antiplateletici e la rivascolarizzazione coronarica. In generale, la scelta dell'approccio terapeutico è determinata dal fatto se il paziente debba sottoporsi a trattamento esclusivamente farmacologico o debba altresì essere indirizzato all'esecuzione di un'angiografia e all'intervento di rivascolarizzazione. Molte opzioni terapeutiche sono state valutate oltre due decenni o sono oppure sono state validate unicamente in particolari sottogruppi di pazienti. Le raccomandazioni riportate tengono in considerazione queste circostanze.

### 5.1 Farmaci antischemici

Questi farmaci determinano una diminuzione del consumo miocardico di ossigeno (con riduzione della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa e della contrattilità ventricolare sinistra) e/o inducono vasodilatazione.

#### 5.1.1 Betabloccanti

Le evidenze relative agli effetti benefici dei betabloccanti nell'angina instabile si fondano su dati derivati da un numero limitato di trial randomizzati, unitamente a considerazioni fisiopatologiche e all'estrapolazione dell'esperienza raccolta nell'angina stabile e nello STEMI. I betabloccanti inibiscono in maniera competitiva gli effetti delle catecolamine circolanti. Nelle SCA-NSTE, i maggiori benefici della terapia betabloccante risultano correlati con i loro effetti sui recettori beta-1, che determinano un aumento del consumo miocardico di ossigeno.

Due trial randomizzati in doppio cieco hanno confrontato i betabloccanti vs placebo nell'angina instabile<sup>124,125</sup>. Una metanalisi ha suggerito che il trattamento con betabloccanti è associato ad una riduzione relativa del 13% del rischio di progressione a STEMI<sup>126</sup>. Nonostante questi trial di dimensioni relativamente piccole non abbiano dimostrato effetti significativi sulla mortalità nelle SCA-NSTE, i risultati possono essere desunti dai trial randomizzati di dimensioni maggiori che hanno impiegato i betabloccanti in pazienti consecutivi con IM<sup>127</sup>.

In assenza di controindicazioni, i betabloccanti sono raccomandati nelle SCA-NSTE essendo generalmente ben tollerati. Nella maggior parte dei casi, è sufficiente il trattamento per via orale. Ai fini di un effetto terapeutico ottimale, la frequenza cardiaca *target* deve attestarsi tra 50 e 60 b/min. I pazienti con deficit importante della conduzione atrioventricolare e con storia di asma o di disfunzione ventricolare sinistra acuta non devono assumere betabloccanti.

#### 5.1.2 Nitrati

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

Gli studi sugli effetti dei nitrati nell'angina instabile sono per lo più di piccole dimensioni e di tipo osservazionale<sup>128-130</sup>. Non sono disponibili trial randomizzati e controllati vs placebo che abbiano confermato i benefici di questa classe di farmaci sia nel ridurre la sintomatologia che nel diminuire gli eventi cardiaci avversi maggiori. Esistono pochissimi dati su quale sia la migliore via di somministrazione (endovenosa, orale, sublinguale o topica) e il dosaggio e la durata ottimali della terapia<sup>131,132</sup>.

In assenza di controindicazioni, nei pazienti che necessitano di ospedalizzazione, può essere presa in considerazione la somministrazione di nitrati per via endovenosa. La dose deve essere titolata a concentrazioni crescenti fino ad ottenere la remissione dei sintomi (angina e/o dispnea) o fino alla comparsa di effetti collaterali (in particolare cefalea e ipotensione). Un limite della terapia continuativa con nitrati è rappresentato dal fenomeno della tolleranza, che si associa tanto alla dose somministrata quanto alla durata del trattamento. Quando i sintomi risultano controllati, la somministrazione di nitrati per via endovenosa può essere sostituita da trattamenti alternativi non parenterali, che prevedano adeguati periodi di interruzione dei nitrati. Alternativamente, possono essere impiegati le sidnonimine o gli attivatori del canale del potassio, che possiedono meccanismi d'azione simili ai nitrati. Nei pazienti trattati con inibitori della fosfodiesterasi-5 (sildenafil, vardenafil, tadalafil) è controindicata la terapia con donatori di ossido nitrico (nitrati e sidnonimine), in ragione del rischio di una marcata dilatazione e di un eccessivo abbassamento della pressione arteriosa indotti dalla concomitante somministrazione.

### 5.1.3 Calcioantagonisti

I calcioantagonisti sono farmaci vasodilatatori. Inoltre, alcuni di essi esercitano effetti diretti significativi sulla conduzione atrioventricolare e sulla frequenza cardiaca. Vi sono tre sottoclassi di calcioantagonisti che si differenziano dal punto di vista chimico e mostrano proprietà farmacologiche diverse: le diidropiridine (come la nifedipina), le benzodiazepine (come il diltiazem) e le fenilalchilamine (come il verapamil). I farmaci appartenenti a ciascuna di queste sottoclassi si contraddistinguono per il diverso grado con cui promuovono la vasodilatazione, riducono la contrattilità miocardica e ritardano la conduzione atrioventricolare. I farmaci non diidropiridinici possono indurre un blocco atrioventricolare. La nifedipina e l'amlodipina sono associate ad una più marcata vasodilatazione delle arterie periferiche, mentre il diltiazem è dotato di minor effetto vasodilatatorio. Tutte le sottoclassi determinano un'analogia vasodilatazione coronarica.

Sono disponibili solo piccoli trial randomizzati che hanno valutato i calcioantagonisti nelle SCA-NSTE. In generale, questi farmaci si sono dimostrati altrettanto efficaci rispetto ai betabloccanti nell'alleviare i sintomi<sup>133,134</sup>. Il trial randomizzato di maggiori dimensioni, lo studio HINT, ha valutato la nifedipina e il metoprololo con un disegno fattoriale  $2 \times 2$ <sup>125</sup>. Nonostante non siano emerse differenze statisticamente significative tra i trattamenti, è stata evidenziata una tendenza ad un aumento del rischio di IM e angina ricorrente con la nifedipina (rispetto al placebo), mentre il trattamento con metoprololo, o con una combinazione di entrambi i farmaci, è risultato associato ad una riduzione di questi eventi.

Relativamente agli effetti benefici post-dimissione i dati non sono univoci<sup>135,136</sup>. Una metanalisi degli effetti dei calcioantagonisti sulla mortalità e sull'IM non fatale nell'angina instabile suggerisce che questa classe di farmaci non è in grado di prevenire lo sviluppo di IM acuto e di ridurre la mortalità<sup>137</sup>. In particolare, alcune analisi che hanno inglobato i dati degli studi osservazionali suggeriscono che, nei pazienti coronaropatici, la nifedipina a breve durata d'azione può associarsi ad un effetto negativo dose-dipendente sulla mortalità<sup>138,139</sup>. D'altro canto, esistono evidenze a favore di un ruolo protettivo del diltiazem in pazienti con SCA-NSTE<sup>140</sup>.

I calcioantagonisti, le diidropiridine in particolare, sono i farmaci di scelta per il trattamento dell'angina vasospastica.

### 5.1.4 Nuovi farmaci

Recentemente sono stati valutati nuovi farmaci antianginosi dotati di diversi meccanismi d'azione. L'ivabradina inibisce in maniera selettiva la corrente pacemaker  $I_f$  nel nodo del seno e può essere somministrata in pazienti con controindicazioni alla terapia betabloccante<sup>141</sup>. La trimetazidina produce effetti metabolici senza provocare alterazioni emodinamiche<sup>142</sup>. La ranolazina esercita effetti antianginosi mediante l'inibizione della corrente del sodio<sup>143</sup>; nello studio MERLIN-TIMI 36 non si è dimostrata efficace nel ridurre gli eventi cardiovascolari maggiori<sup>92</sup>. Il nicorandil mostra proprietà analoghe ai nitrati; sebbene sia stata dimostrata una riduzione significativa dell'incidenza dell'endpoint composito primario (morte coronarica, IM non fatale, ospedalizzazione non programmata per dolore toracico) nei pazienti con angina stabile cronica arruolati nello studio IONA<sup>144</sup>, questo farmaco non è stato mai testato nell'ambito delle SCA-NSTE.

### Raccomandazioni per l'impiego dei farmaci antischemici

- **In assenza di controindicazioni, si raccomanda l'uso dei betabloccanti, specie in pazienti con ipertensione oppure tachicardia (I-B).**
- **I nitrati per via orale o endovenosa sono efficaci nell'alleviare i sintomi nel trattamento acuto degli episodi anginosi (I-C).**
- **I calcioantagonisti inducono un miglioramento della sintomatologia in pazienti che già assumono betabloccanti o nitrati; sono utili in pazienti con controindicazioni alla terapia betabloccante e in quelli affetti da angina vasospastica (I-B).**
- **La nifedipina o altri farmaci diidropiridinici possono essere somministrati unicamente in associazione ai betabloccanti (III-B).**

### 5.2 Anticoagulanti

Gli anticoagulanti sono impiegati per il trattamento delle SCA-NSTE al fine di inibire la produzione e/o l'attività della trombina con conseguente riduzione degli

eventi correlati alla formazione del trombo. Esistono dati certi sull'efficacia della terapia anticoagulante oltre che antiplastrinica e sul fatto che la loro associazione risulti maggiormente efficace rispetto a quando impiegata singolarmente<sup>145,146</sup>. Tutti gli anticoagulanti comportano un rischio emorragico. I fattori che influenzano il rischio di sanguinamento sono stati chiaramente definiti (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche). Alcuni anticoagulanti che agiscono a differenti livelli della cascata coagulativa sono stati valutati nelle SCA-NSTE:

- eparina non frazionata (ENF) per infusione endovenosa;
- eparine a basso peso molecolare (EBPM) per via sottocutanea;
- fondaparinux per via sottocutanea;
- inibitori diretti della trombina (DTI) per infusione endovenosa;
- antagonisti della vitamina K (AVK) per via orale.

### 5.2.1 Eparina non frazionata

**Farmacologia.** L'ENF è un insieme eterogeneo di catene polisaccaridiche con un peso molecolare compreso tra 2000 e 30 000 Da (mediamente 15-18 000 Da). Un terzo delle molecole che si trovano all'interno di una formulazione standard di ENF contengono una sequenza polisaccaridica, che si lega con l'antitrombina e catalizza l'inattivazione del fattore Xa. L'inibizione del fattore IIa richiede la formazione di un complesso ternario eparina-antitrombina-trombina e perché ciò accada è necessario che la catena polisaccaridica sia lunga almeno 18 residui saccaridici. In considerazione del fatto che l'ENF è mal assorbita per via sottocutanea, si predilige l'infusione endovenosa quale via di somministrazione. Essendo la finestra terapeutica ristretta, si rende necessario il monitoraggio continuo del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT), con un aPTT *target* di 50-75 s compreso tra 1.5-2.5 volte il valore di riferimento. A livelli di aPTT più elevati corrisponde un aumento del rischio di complicanze emorragiche, senza che ciò si traduca in un maggiore beneficio antitrombotico. Valori di aPTT <50 s esercitano uno scarso effetto antitrombotico e non determinano una riduzione degli eventi ischemici. Sono raccomandate dosi di ENF aggiustate per il peso corporeo, con un primo bolo di 60-70 UI/kg fino ad un massimo di 5000 UI, seguito da un'infusione di 12-15 UI/kg/h fino ad un massimo di 1000 UI/h. Questo regime terapeutico è quello attualmente raccomandato in quanto più verosimilmente in grado di consentire il raggiungimento dei valori *target* di aPTT<sup>145,146</sup>.

L'infusione di ENF difficilmente permette di mantenere un livello di anticoagulazione adeguato in pazienti con SCA-NSTE, soprattutto per l'evoluzione delle condizioni cliniche che si verifica nelle prime 24 h quando i pazienti vengono spesso mobilizzati e riprendono a camminare. L'effetto anticoagulante dell'ENF svanisce rapidamente entro poche ore dalla cessazione della somministrazione. Durante le 24 h successive al-

la sospensione del trattamento, c'è il rischio che si inneschi nuovamente il processo coagulativo e, quindi, il paziente è ad aumentato rischio temporaneo di recidiva, anche in concomitanza di terapia con acido acetilsalicilico (aspirina)<sup>147</sup>.

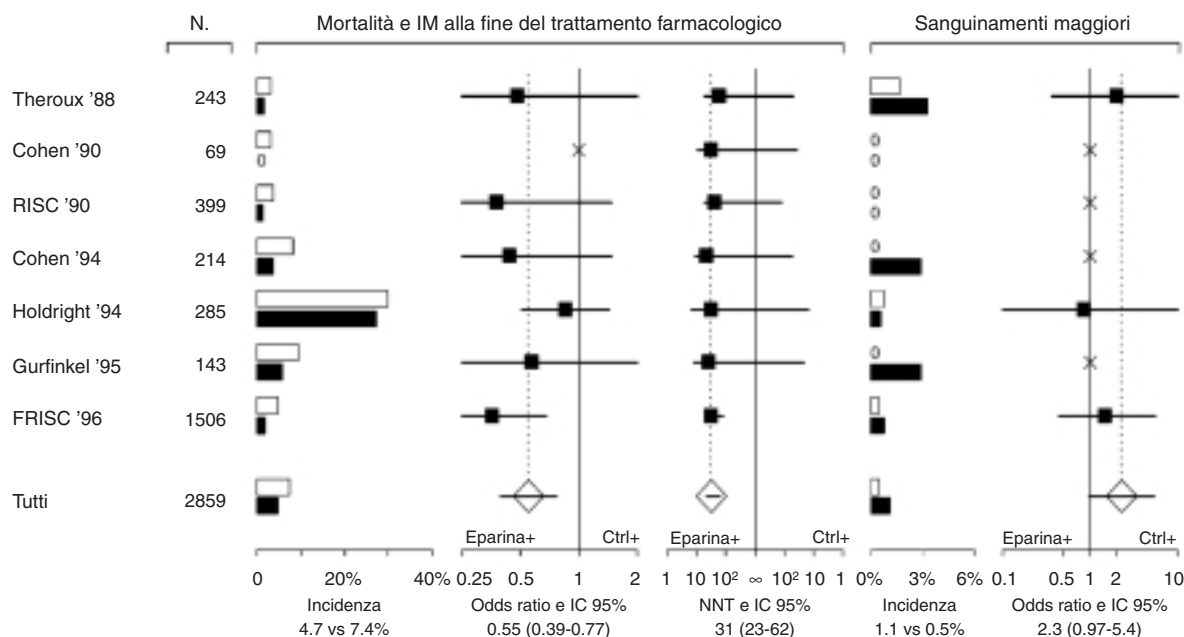
**Effetti terapeutici.** Un'analisi comprensiva dei dati di sei trial che hanno valutato l'ENF a breve termine vs placebo o vs un gruppo di controllo non trattato ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di morte e IM del 33% (odds ratio [OR] 0.67, intervallo di confidenza [IC] 95% 0.45-0.99,  $p = 0.045$ )<sup>148</sup>. In realtà, gli effetti benefici erano pressoché interamente imputabili alla riduzione del rischio di IM. Tale riduzione risulta ancor più evidente se a questa analisi congiunta vengono associati i dati dello studio FRISC che ha valutato l'EBPM vs placebo (Figura 3). Nei trial che hanno testato la combinazione di ENF e aspirina vs aspirina da sola in pazienti con SCA-NSTE è emersa una tendenza verso un effetto positivo dell'associazione ENF-aspirina a scapito tuttavia di un aumentato rischio emorragico. La recidiva degli eventi che si osserva dopo sospensione del trattamento con ENF rende ragione del perché tale beneficio non perduri nel tempo, a meno che il paziente non venga sottoposto a rivascolarizzazione prima della cessazione della somministrazione del farmaco<sup>148-150</sup> (Figura 3).

### 5.2.2 Eparine a basso peso molecolare

**Farmacologia.** Le EBPM sono una classe di composti derivati dall'eparina standard, con un peso molecolare compreso tra 2000 e 10 000 Da, e sono dotate di alcuni vantaggi rispetto all'ENF. Esse si legano con l'antitrombina mediante una sequenza pentasaccaridica, avviando così il processo di inattivazione del fattore Xa. L'attività inibitoria sul fattore IIa è inferiore a quella osservata con l'ENF ed è correlata con il peso molecolare, così che l'attività anti-IIa sarà direttamente proporzionale all'aumento del peso molecolare. I vantaggi delle EBPM sono rappresentati dal loro completo assorbimento per via sottocutanea, dalla ridotta capacità di legarsi alle proteine plasmatiche, da una superiore inibizione dell'aggregazione piastrinica e, di conseguenza, da una migliore predittività dose-risposta<sup>145,146</sup>. Inoltre, rispetto all'ENF, le EBPM comportano una riduzione del rischio di trombocitopenia da eparina (HIT), grazie ad una minore interazione con il fattore piastrinico 4 (PF4) (vedere Sezione 6.2 Trombocitopenia). La principale via di eliminazione delle EBPM è quella renale; sono pertanto controindicate in pazienti affetti da insufficienza renale con CrCl <30 ml/min (in questi casi, in alcuni paesi come negli Stati Uniti, viene raccomandato l'aggiustamento della posologia; vedere Sezione 7.4 Nefropatia cronica).

Nei pazienti con SCA-NSTE il dosaggio delle EBPM viene aggiustato per il peso corporeo in misura paritetica a quella adottata per il trattamento del tromboembolismo venoso (TEV), che a sua volta è superio-





**Figura 3.** Mortalità, infarto miocardico (IM) e sanguinamenti maggiori alla fine del trattamento farmacologico in trial randomizzati sull'eparina non frazionata/eparine a basso peso molecolare (barre piene) vs gruppo di controllo (barre vuote). IC = intervallo di confidenza; NNT = numero dei pazienti da trattare per evitare un evento.

re al dosaggio impiegato nella profilassi della trombosi venosa profonda (TVP). Nelle SCA-NSTE le EBPM sono solitamente somministrate per via sottocutanea ogni 12 h, al fine di evitare il rischio di un grado di attività anti-Xa inadeguato in fase di trattamento<sup>149,151-155</sup>. È stata anche suggerita la possibilità di un primo bolo endovenoso in pazienti ad alto rischio<sup>151</sup>. Sulla base degli studi condotti sul TEV, il range terapeutico di attività anti-Xa è stato definito pari a 0.6-1.0 UI/ml, senza nessun riferimento particolare al rapporto tra attività anti-Xa e outcome clinico. Tuttavia, a livelli di attività anti-Xa >1.0 UI/ml si assiste ad un aumento del rischio di sanguinamento<sup>145,146</sup>. Nello studio TIMI-11A, che prevedeva la somministrazione di enoxaparina alla dose di 1.5 mg/kg 2 volte/die, i pazienti con episodi emorragici maggiori mostravano un'attività anti-Xa compresa tra 1.8 e 2.0 UI/ml; il verificarsi di ripetuti episodi di sanguinamento ha portato a ridurre il dosaggio<sup>156</sup>. Allo stato attuale, i dosaggi impiegati nella pratica clinica non richiedono il monitoraggio dell'attività anti-Xa, ad eccezione di particolari categorie di pazienti come quelli affetti da insufficienza renale od obesità.

Il trattamento prolungato non comporta l'immobilizzazione del paziente<sup>153,157</sup> e questo consente, pertanto, di poter proseguire la terapia fintanto che non venga deciso di indirizzare il paziente ad angiografia coronarica<sup>153</sup>. In virtù del fatto che non sono stati riscontrati effetti protettivi superiori contro le recidive di eventi ischemici ed emorragici in seguito a trattamento prolungato, si raccomanda l'interruzione della somministrazione di EBPM alla dimissione<sup>157</sup>. Il rischio di sanguinamento durante assunzione di EBPM è correlato al dosaggio e risulta aumentato in pazienti di età avanza-

ta, di sesso femminile, con minore peso corporeo, ridotta funzionalità renale e sottoposti a procedure interventistiche<sup>146</sup>.

**Effetti terapeutici.** L'efficacia delle EBPM nei pazienti con SCA-NSTE trattati con aspirina è stata valutata vs placebo nel trial FRISC<sup>157</sup>, che prevedeva la somministrazione di dalteparina 120 U/kg 2 volte/die, e in un altro studio di piccole dimensioni<sup>158</sup>. I risultati hanno mostrato una sostanziale riduzione del rischio di morte e IM a fronte di un esiguo aumento del rischio emorragico. Alcuni trial hanno analizzato l'efficacia e la sicurezza di diverse EBPM confrontate singolarmente con l'ENF. La dalteparina e la nadroparina si sono dimostrate altrettanto efficaci e sicure al pari dell'ENF in pazienti trattati con aspirina<sup>155,159</sup>, con una maggiore efficacia a favore della dalteparina in pazienti con test della troponina positivo rispetto a quelli con test della troponina negativo<sup>160</sup>. L'enoxaparina è stata paragonata con l'ENF in diversi trial. Nell'ESSENCE e nel TIMI-11B non è stata incoraggiata una strategia invasiva e, conseguentemente, l'incidenza di rivascolarizzazione in entrambi i trial è risultata bassa in rapporto all'attuale pratica gestionale<sup>151,152</sup>.

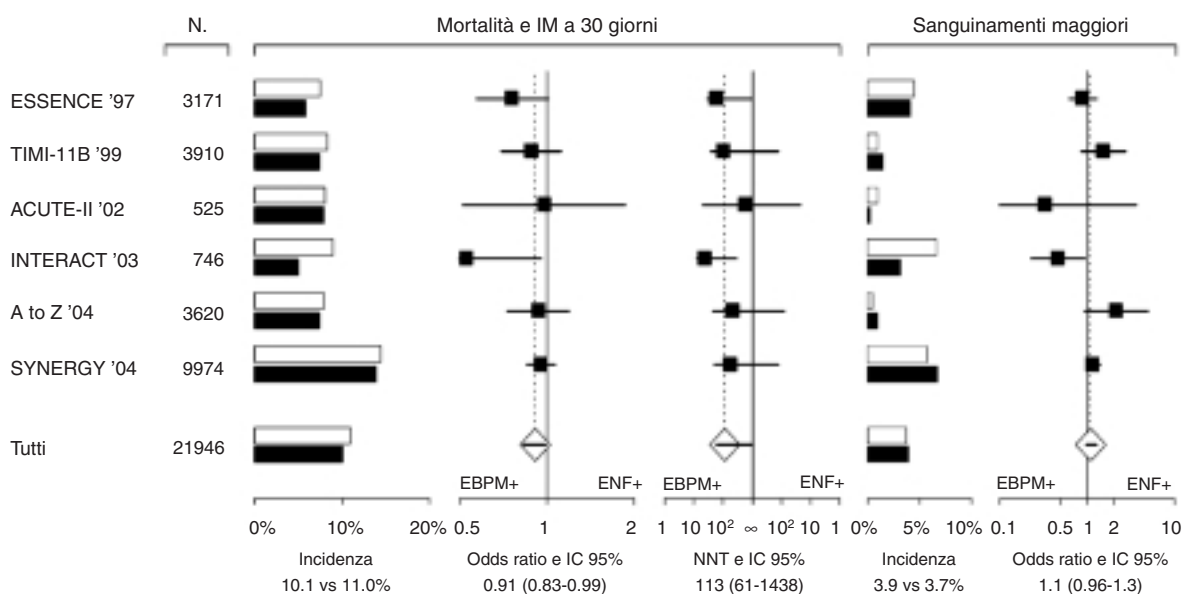
Un'analisi congiunta dei due studi ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e di IM alla fine del periodo di osservazione, a scapito di un aumento significativo delle complicanze emorragiche minori (ma non maggiori). Nell'INTERACT e nell'ACUTE-2 è stato confrontato un regime farmacologico costituito da enoxaparina + eptifibatide o tirofiban con un altro costituito da ENF + eptifibatide o tirofiban in pazienti trattati con aspirina<sup>161-163</sup>. Ambedue i trial non avevano

sufficiente potenza statistica per trarre conclusioni definitive in merito al miglior profilo di efficacia/sicurezza del regime terapeutico con enoxaparina rispetto a quello con ENF. Nello studio A to Z, l'enoaparina associata a tirofiban ha dimostrato di avere pari efficacia dell'ENF associata a tirofiban<sup>161</sup>. Lo studio di maggiori dimensioni che ha valutato con metodo moderno l'enoaparina vs l'ENF è stato il SYNERGY, annoverando un'elevata incidenza di procedure invasive, l'esecuzione di PCI/rivascolarizzazione, l'impianto di stent e terapia antiplastrinica attiva con aspirina, clopidogrel e un ampio spettro di inibitori della glicoproteina (GP) IIb/IIIa. Sono stati arruolati 10 027 pazienti ad alto rischio sottoposti a valutazione invasiva o rivascolarizzazione precoci, dei quali il 76% aveva assunto anticoagulanti prima della randomizzazione. Non sono state riscontrate differenze significative per l'enoaparina vs l'ENF in termini di mortalità e IM a 30 giorni (14.0 vs 14.5%, OR 0.96; IC 95% 0.86-1.06, p = NS)<sup>164</sup>. I pazienti trattati con enoxaparina hanno mostrato una maggiore incidenza di sanguinamento con un aumento statisticamente significativo delle emorragie maggiori secondo i criteri TIMI (9.1 vs 7.6%, p = 0.008), ma con un aumento statisticamente non significativo delle emorragie gravi (2.7 vs 2.2%, p = 0.08) e della necessità di trasfusione secondo i criteri GUSTO (17.0 vs 16.0%, p = 0.16).

La metanalisi di questi sei trial, per un totale di 21 946 pazienti, non ha riportato differenze significative tra i due farmaci per quanto riguarda la mortalità a 30 giorni (3.0 vs 3.0%, OR 1.00, IC 95% 0.85-1.17, p = NS)<sup>165</sup>. Una significativa riduzione dell'endpoint combinato di morte e IM a 30 giorni è stata invece riscontrata a favore dell'enoaparina rispetto all'ENF (10.1 vs 11.0%, OR 0.91, IC 95% 0.83-0.99). Un'analisi *post-*

*hoc* per sottogruppi ha evidenziato una significativa riduzione della mortalità e IM a 30 giorni nei pazienti in trattamento con enoxaparina che non avevano assunto ENF prima della randomizzazione rispetto al gruppo ENF (8.0 vs 9.4%, OR 0.81, IC 95% 0.70-0.94). Nell'intera popolazione così come nei pazienti che non avevano ricevuto terapia anticoagulante prima della randomizzazione, non si sono osservate differenze significative a 7 giorni post-randomizzazione per quanto riguarda la necessità di trasfusione (7.2 vs 7.5%, OR 1.01, IC 95% 0.89-1.14) e l'incidenza di emorragie maggiori (4.7 vs 4.5%, OR 1.04, IC 95% 0.83-1.30) (Figura 4).

L'enoaparina è stata impiegata in associazione all'aspirina e alle tienopiridine in numerosi recenti trial e studi osservazionali, senza che emergessero particolari problemi di sicurezza, soprattutto complicanze emorragiche<sup>164,167</sup>. Ciononostante, considerato che il rischio emorragico a cui sono soggette queste combinazioni di differenti antitrombotici non costituiva l'obiettivo primario di questi studi, rimane difficile desumere dati specifici in termini di sicurezza. In ogni caso, sulla base dei risultati di alcuni registri emerge che l'associazione di farmaci antitrombotici rappresenta un fattore predittivo di aumentato rischio di sanguinamento<sup>168</sup> (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche). L'enoaparina e altre EBPM sono state anche valutate in diversi trial e studi osservazionali in associazione agli inibitori della GPIIb/IIIa, per la stragrande maggioranza dei casi senza aggiustamento posologico. Non è stato riportato un aumento dell'incidenza di complicanze emorragiche, fatta eccezione per lo studio SYNERGY, nel quale l'incremento di tali complicanze osservato con l'enoaparina rispetto all'eparina era plausibilmente ascrivibile all'elevato tasso di somministrazione



**Figura 4.** Mortalità, infarto miocardico (IM) e sanguinamenti maggiori a 30 giorni in trial randomizzati di confronto tra enoxaparina (EBPM, barre piene) ed eparina non frazionata (ENF, barre vuote). IC = intervallo di confidenza; NNT = numero dei pazienti da trattare per evitare un evento.

di anticoagulanti pre-randomizzazione e di *crossover* da un anticoagulante all'altro<sup>161-165,169-171</sup>. Nell'INTEGRAL, l'eptifibatide e l'enoxaparina si sono dimostrate più efficaci dell'ENF associata ad eptifibatide in pazienti trattati con aspirina, anche se la dimensione del campione era troppo piccola per poter trarre conclusioni definitive<sup>163</sup>.

Sulla base dei dati dei registri, l'impiego dell'enoxaparina in una popolazione non selezionata di pazienti con SCA-NSTE può indurre una riduzione significativa del rischio di morte e IM rispetto all'ENF<sup>172</sup>.

### 5.2.3 Inibitori del fattore Xa

**Farmacologia.** L'unico inibitore selettivo del fattore Xa disponibile per uso clinico è il fondaparinux, un analogo sintetico della catena pentasaccaridica dell'eparina che si lega solo all'antitrombina aumentando il blocco del fattore Xa e prevenendo in maniera dose-dipendente la formazione di trombina ma senza inattivarla. Ha una biodisponibilità del 100% dopo iniezione sottocutanea con un'emivita di eliminazione di 17 h, che consente un'unica somministrazione giornaliera. È eliminato principalmente per via renale. Il suo impiego è controindicato in presenza di valori di CrCl <30 ml/min. È insensibile all'inattivazione da parte delle proteine circolanti che neutralizzano l'eparina rilasciate dalle piastrine. In considerazione del fatto che non induce la formazione del complesso eparina-PF4, è improbabile che la somministrazione di fondaparinux possa provocare HIT. Nessun caso di HIT, infatti, è stato documentato con l'impiego di questo farmaco, anche dopo uso estensivo per la prevenzione e il trattamento del TEV; di conseguenza, non si rende necessario il monitoraggio della conta piastrinica. Per le SCA viene raccomandata una dose fissa di 2.5 mg, senza aggiustamento posologico, né monitoraggio dell'attività anti-Xa. Il fondaparinux non influenza significativamente i parametri convenzionali utilizzati per monitorare l'attività anticoagulante, quali l'aPTT, il tempo di coagulazione attivato (ACT) e il tempo di protrombina e di trombina.

Alcuni studi clinici hanno dimostrato un effetto positivo del fondaparinux in rapporto all'ENF e alle EBPM nel contesto della prevenzione della TVP in chirurgia generale e ortopedica, in pazienti critici acuti e nel trattamento del TEV. In due studi di fase II di piccole dimensioni, il fondaparinux ha anche fornito risultati promettenti in sostituzione dell'enoxaparina o dell'ENF in pazienti con SCA-NSTE<sup>173</sup> o sottoposti a PCI<sup>174</sup>.

**Effetti terapeutici.** Uno studio in doppio cieco, *dose-ranging*, di confronto tra fondaparinux ed enoxaparina condotto su 1147 pazienti con SCA-NSTE, ha dimostrato che la somministrazione di fondaparinux alla dose di 2.5 mg determina il miglior profilo di efficacia/sicurezza rispetto a dosaggi di 4, 8 e 12 mg e in rapporto all'enoxaparina alla dose di 1 mg/kg 2 volte/die; sulla base di tale riscontro, la dose di 2.5 mg è stata adottata

nei successivi trial di fase III<sup>173</sup>. Il fondaparinux alle dosi 2.5 e 5 mg è stato anche confrontato con l'ENF a dose standard in un trial di fase II in pazienti sottoposti a PCI, dimostrando un'efficacia e una sicurezza pari all'ENF<sup>174</sup>. In quest'ultimo studio, entrambi i gruppi di trattamento hanno sviluppato trombotosi da catetere, con un'incidenza superiore nel gruppo fondaparinux. Sebbene non sia emerso alcun effetto sull'incidenza degli eventi clinici, incluso l'IM periprocedurale, lo studio non aveva sufficiente potenza statistica per individuare differenze significative nell'incidenza degli eventi<sup>174</sup>.

Lo studio OASIS<sup>175,176</sup> ha randomizzato 20 078 pazienti con SCA-NSTE a fondaparinux per via sottocutanea alla dose di 2.5 mg/die o ad enoxaparina per via endovenosa alla dose di 1 mg/kg 2 volte/die per un massimo di 8 giorni (media 5.2 vs 5.4 giorni). L'outcome primario di efficacia per l'endpoint composito di morte, IM e ischemia refrattaria è risultato 5.7% e 5.8% rispettivamente per l'enoxaparina e il fondaparinux (hazard ratio [HR] 1.01, IC 95% 0.90-1.13). Il limite superiore dell'IC era ben al di sotto del valore prestabilito di 1.185 per la non inferiorità ( $p = 0.007$ ); inoltre, nei pazienti trattati con fondaparinux rispetto a quelli che assumevano enoxaparina si è osservato un dimezzamento dell'incidenza di sanguinamento maggiore (2.2 vs 4.1%, HR 0.52, IC 95% 0.44-0.61,  $p < 0.001$ ) e un miglior outcome composito di morte, IM, ischemia refrattaria ed emorragie maggiori (7.3 vs 9.0%, HR 0.81, IC 95% 0.73-0.89,  $p < 0.001$ ). Il sanguinamento maggiore è risultato fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo termine che, con l'impiego del fondaparinux, ha mostrato una significativa riduzione a 30 giorni (2.9 vs 3.5%, HR 0.83, IC 95% 0.71-0.97,  $p = 0.02$ ) e a 6 mesi (5.8 vs 6.5%, HR 0.89, IC 95% 0.80-1.00,  $p = 0.05$ ). L'outcome composito di morte, IM e ictus a 6 mesi era significativamente inferiore con il fondaparinux (11.3 vs 12.5%, HR 0.89, IC 95% 0.82-0.97,  $p = 0.007$ ). In pratica, a 30 giorni, dovevano essere trattati 167 pazienti per evitare un evento fatale o un evento fatale/IM e 57 pazienti per evitare un sanguinamento maggiore. Nella popolazione sottoposta a PCI si è osservata un'incidenza di complicanze emorragiche maggiori (comprese quelle correlate con la sede di accesso arterioso) a 9 giorni significativamente inferiore nel gruppo fondaparinux rispetto al gruppo enoxaparina (2.3 vs 5.1%, HR 0.45, IC 95% 0.34-0.59,  $p < 0.001$ )<sup>176</sup>. Durante PCI, episodi di trombotosi da catetere sono stati riscontrati in entrambi i gruppi con un'incidenza più elevata nei pazienti in trattamento con fondaparinux (vedere Sezione 5.2.6 Anticoagulanti durante procedura coronarica percutanea). Se, sulla scorta dei dati dello studio OASIS-5, viene istituita terapia anticoagulante con il fondaparinux, è necessario che venga somministrato per almeno 5 giorni oppure fino alla dimissione dall'ospedale, e che sia associato ad altro farmaco anticoagulante durante PCI (vedere Sezione 5.2.6 Anticoagulanti durante procedura coronarica percutanea).

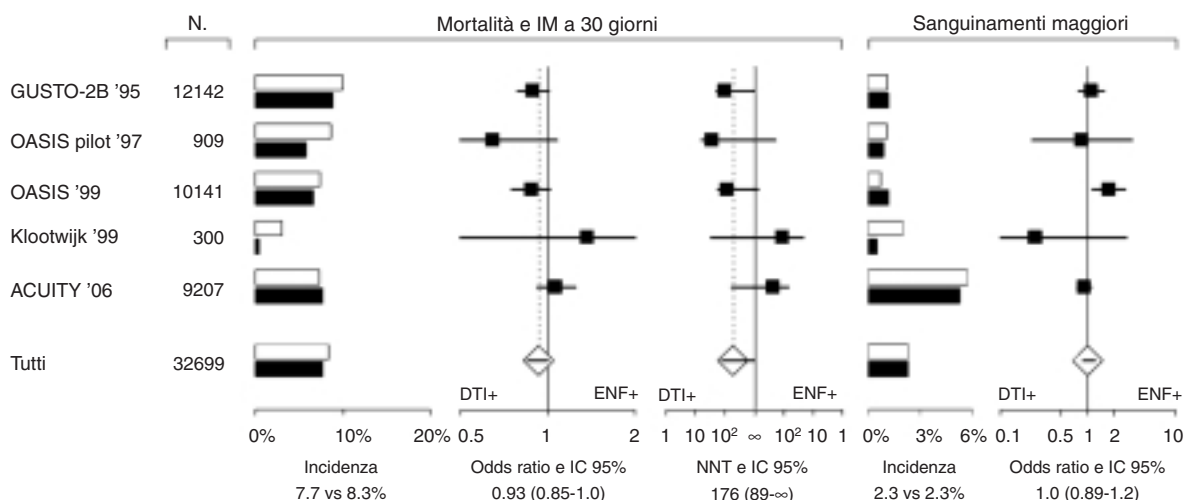
### 5.2.4 Inibitori diretti della trombina

**Farmacologia.** I DTI si legano direttamente alla trombina (fattore IIa) ed agiscono inibendo la conversione di fibrinogeno in fibrina indotta dalla trombina. La produzione di trombina viene inibita sia sulla superficie della fibrina che in fase fluida. Inoltre, posseggono una migliore predittività dose-risposta derivante dalla mancanza di legame con le proteine plasmatiche. A differenza dell'eparina, i DTI non interagiscono con il PF4. Il prototipo di questo gruppo di farmaci è costituito dall'irudina che viene secreta dalla sanguisuga medicinale (*Hirudo medicinalis*). Sono attualmente disponibili diversi DTI (irudina, argatroban e bivalirudina). L'irudina e i suoi derivati sono eliminati per via renale. L'irudina e la bivalirudina prolungano l'aPTT e l'ACT e i test di coagulazione correlano bene con le concentrazioni plasmatiche. Pertanto, ambedue i tipi di analisi possono essere impiegati per il monitoraggio dell'attività anticoagulante di questi composti.

**Effetti terapeutici.** Alcuni trial randomizzati di ampie dimensioni hanno confrontato l'inibizione diretta della trombina mediante somministrazione endovenosa di irudina con l'ENF in infusione endovenosa e relativo monitoraggio dell'aPTT. Da una metanalisi che ha inglobato tutti i trial è emersa un'incidenza di eventi significativamente minore a favore dell'irudina<sup>149,177,178</sup> (Figura 5), ma questo beneficio non si è mantenuto al follow-up a lungo termine. Inoltre, l'impiego dell'irudina come trattamento di prima scelta ha mostrato un'incidenza maggiore di sanguinamento in pazienti con SCA-NSTE (1.7 vs 1.3%, OR 1.28, IC 95% 1.06-1.55)<sup>177</sup>, motivo per il quale non ha ottenuto l'approvazione in questo contesto clinico. In un trial condotto su pazienti sottoposti a PCI, la bivalirudina in confronto all'ENF ha determinato una riduzione significativa del-

l'incidenza a 7 giorni degli eventi cardiaci avversi maggiori (morte, IM e successive procedure di rivascularizzazione) (6.2 vs 7.9%, OR 0.78%, IC 0.62-0.99, p = 0.039) e delle complicanze emorragiche (3.5 vs 9.3%, OR 0.34, IC 95% 0.26-0.45, p <0.001)<sup>179</sup>. Più recentemente, la bivalirudina associata ad inibizione temporanea della GPIIb/IIIa, rispetto al gruppo ENF + inibizione temporanea della GPIIb/IIIa, ha mostrato una non inferiorità nell'effetto protettivo dagli eventi ischemici durante PCI, ma un'incidenza significativamente più bassa di complicanze emorragiche maggiori (2.4 vs 4.1%, p <0.001)<sup>180,181</sup>. La bivalirudina è attualmente raccomandata quale farmaco anticoagulante alternativo per la PCI d'urgenza ed elettiva<sup>182</sup>. L'irudina, la bivalirudina e l'argatroban sono stati utilizzati per il trattamento della HIT complicata da eventi trombotici<sup>183-185</sup>.

Il trial ACUITY, randomizzato e *open-label*, ha arruolato 13 819 pazienti con SCA-NSTE a medio-alto rischio candidati a strategia invasiva<sup>186,187</sup>. Gli endpoint primari a 30 giorni erano tre, alcuni dei quali includevano variabili non propriamente solide: ischemia composita (mortalità per tutte le cause, IM, rivascularizzazione non programmata per ischemia), sanguinamento maggiore (non correlato a CABG) e outcome clinico netto (ischemia composita e sanguinamento maggiore). La definizione di sanguinamento maggiore comprendeva l'emorragia intracranica o intraoculare, l'emorragia in sede di accesso arterioso con necessità di intervento, un ematoma >5 cm, un calo dei livelli emoglobinici >4 o >3 g/dl rispettivamente in presenza o assenza di emorragia franca, il reintervento per sanguinamento e il ricorso alla trasfusione. Alcune di queste componenti, come un ematoma >5 cm, non erano mai state incluse in nessun'altra definizione di sanguinamento maggiore e questo può aver dato adito ad una valutazione potenzialmente non obiettiva in un trial condotto in aperto.



**Figura 5.** Mortalità, infarto miocardico (IM) e sanguinamenti maggiori a 30 giorni in trial randomizzati di confronto tra inibitori diretti della trombina (DTI, barre piene) ed eparina non frazionata/eparine a basso peso molecolare (ENF/EBPM, barre vuote). IC = intervallo di confidenza; NNT = numero dei pazienti da trattare per evitare un evento (per lo studio ACUITY sono riportati i bracci eparina non frazionata/eparine a basso peso molecolare e bivalirudina, entrambi comprendenti terapia con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa). Inoltre, l'endpoint composito ischemico comprende la rivascularizzazione programmata).



I pazienti sono stati randomizzati ad uno di tre regimi antitrombotici: terapia d'associazione convenzionale con ENF o EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa (gruppo di controllo, n = 4603), bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa (n = 4604) o bivalirudina da sola (n = 4612). Era stato identificato un limite di non inferiorità di 1.25 allo scopo di confrontare l'efficacia relativa nei due bracci di trattamento rispetto al gruppo di controllo relativamente all'endpoint ischemico combinato. Nei due bracci di trattamento con un inibitore della GPIIb/IIIa, i pazienti sono stati ulteriormente randomizzati a ricevere tale farmaco prima dell'angiografia (*upstream*), oppure dopo lo studio coronarografico, subito prima di eseguire la procedura di rivascularizzazione percutanea. La randomizzazione era stata stratificata secondo il pretrattamento con clopidogrel, somministrato nel 62.3% dei pazienti prima della PCI. La coronarografia è stata eseguita nel 98.9% dei casi, la PCI nel 56.3% e il CABG nell'11.1%, mentre il 32.6% dei pazienti non è stato sottoposto a procedura di rivascularizzazione. Non sono state registrate differenze significative tra il gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa e il gruppo bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa per quanto riguarda l'endpoint ischemico composito a 30 giorni (7.3 vs 7.7%, rischio relativo [RR] 1.07, IC 95% 0.92-1.23, p = 0.39) e l'incidenza di emorragie maggiori (5.7 vs 5.3%, RR 0.93, IC 95% 0.78-1.10, p = 0.38). La bivalirudina in monoterapia, rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa, ha mostrato una non inferiorità nell'endpoint ischemico composito (7.8 vs 7.3%, RR 1.08, IC 95% 0.93-1.24, p = 0.32), ma un tasso significativamente più basso di emorragie maggiori (3.0 vs 5.7%, RR 0.53, IC 95% 0.43-0.65, p < 0.001). Di conseguenza, l'outcome clinico netto a 30 giorni era significativamente inferiore nel gruppo in monoterapia con bivalirudina rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa (10.1 vs 11.7%, RR 0.86, IC 95% 0.77-0.94, p = 0.015). Occorre sottolineare che, nello studio ACUITY, circa il 41% dei pazienti non ha mostrato elevazioni della troponina e, conseguentemente, il rischio emorragico può essere risultato aumentato nei due gruppi in trattamento combinato con ENF/EBPM o bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa in assenza di apprezzabili benefici sugli eventi ischemici nei pazienti con test negativo per la troponina, favorendo in ultimo la monoterapia con bivalirudina. Per quanto concerne l'outcome clinico netto, la bivalirudina da sola ha dimostrato pari effetti terapeutici nella maggior parte dei sottogruppi analizzati, inclusi i pazienti con positività per i marcatori biochimici, quelli sottoposti a PCI oppure randomizzati a trattamento immediato o differito con inibitori della GPIIb/IIIa, nonché quelli sottoposti o meno ad angiografia. È stato tuttavia riscontrato un aumento degli eventi ischemici tra i pazienti assegnati alla monoterapia con bivalirudina e che non erano stati pretrattati con clopidogrel, rispetto al gruppo ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa (9.1 vs 7.1%, RR 1.29, IC 95% 1.03-1.63), con una correlazione al limite della significatività stati-

stica (p = 0.054) tra pretrattamento con clopidogrel ed effetti della bivalirudina da sola. La mancanza di efficacia osservata nei pazienti che non erano stati pretrattati con clopidogrel suggerisce la necessità di un'adeguata terapia anticoagulante in caso di PCI, come confermato dai risultati dello studio ISAR-REACT 2 che hanno messo in evidenza i benefici dell'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa in associazione ad aspirina + clopidogrel in pazienti con SCA-NSTE e positività della troponina<sup>188</sup>. *A posteriori*, il limite di non inferiorità per l'endpoint ischemico composito sembrerebbe essere stato troppo liberale, disattendendo quindi l'approccio raccomandato dalle autorità regolatorie<sup>189-197</sup>.

La riduzione del rischio emorragico con la bivalirudina in monoterapia rispetto al trattamento con ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa è risultata significativa in tutti i sottogruppi, ad eccezione dei pazienti sottoposti a CABG ma, a differenza dello studio OASIS-5, non ha comportato una riduzione del rischio di morte e di eventi ischemici a 30 giorni di follow-up.

#### 5.2.5 Antagonisti della vitamina K

Gli AVK esplicano la loro funzione anticoagulante interferendo sul metabolismo epatico della vitamina K, determinando parziale o totale carbossilazione di alcune proteine con ridotta attività coagulante. In ragione del fatto che i loro effetti terapeutici si manifestano solo a partire da 3-5 giorni dopo l'inizio della somministrazione, non risultano di alcun beneficio nella fase acuta delle SCA-NSTE. Per garantire un adeguato livello di anticoagulazione senza che ciò si traduca in un aumentato rischio di sanguinamento, è necessario il monitoraggio del tempo di protrombina con valori di rapporto normalizzato internazionale (INR) di 2.0-3.0 per i pazienti con IM<sup>198</sup>. Il livello di anticoagulazione richiede uno stretto monitoraggio di laboratorio, date le possibili interazioni farmacologiche e con gli alimenti. Il trattamento con AVK, in particolar modo se associato ad aspirina, si è mostrato più efficace dell'aspirina da sola nella prevenzione a lungo termine della mortalità, reinfarto e ictus<sup>199</sup>, a fronte tuttavia di un aumentato rischio di sanguinamento maggiore<sup>200</sup>. Una migliore efficacia e sicurezza della terapia combinata con AVK + aspirina rispetto all'aspirina da sola è strettamente subordinata ad una buona compliance<sup>201</sup>. In un'epoca che vede l'impiego dell'aspirina associata al clopidogrel per il trattamento delle SCA-NSTE, gli AVK sono fondamentalmente utilizzati quando esistano altre indicazioni alla terapia anticoagulante, in presenza ad esempio di fibrillazione atriale oppure dopo l'impianto di una valvola meccanica.

Rimane tutt'ora da definire quale sia la terapia antitrombotica ottimale dopo PCI in pazienti già in trattamento anticoagulante per la concomitanza, ad esempio, di fibrillazione atriale. La somministrazione di aspirina e clopidogrel in pazienti che già ricevono AVK comporta un aumento del rischio emorragico, laddove la sospensione della terapia antiplastrinica de-

termina un rischio maggiore di eventi trombotici, soprattutto dopo stenting coronarico. D'altro canto, l'interruzione della terapia con AVK provoca, a sua volta, un aumento del rischio di eventi tromboembolici. Non sono attualmente disponibili dati di trial randomizzati in merito a quale sia il trattamento ottimale per questi pazienti ed una loro eventuale realizzazione presenta delle problematiche. Di conseguenza, la terapia continua ad essere definita su base individuale e deve tenere conto dei fattori chiave, come il rischio di sanguinamento e di eventi tromboembolici. L'esperienza clinica pratica sembrerebbe dimostrare che nei pazienti anziani la terapia d'associazione con AVK comporta solo un lieve aumento del rischio emorragico, stante un'attenta verifica dei valori di INR<sup>200,202</sup> (vedere Sezione 5.3.4 Resistenza ai farmaci antiplastrinici e interazioni farmacologiche) ai fini delle raccomandazioni per l'associazione AVK + duplice terapia antiplastrinica. In pazienti con SCA in trattamento attivo con AVK si deve soprassedere alla somministrazione degli anticoagulanti raccomandati per il trattamento della fase acuta (ENF, EBPM, fondaparinux e bivalirudina) fino a quando non siano noti i livelli di INR, e la terapia non può comunque essere iniziata fino a che i valori di INR non siano <0.2. Per l'interruzione della terapia anticoagulante non è raccomandata la supplementazione di vitamina K se non per il verificarsi di complicanze emorragiche.

#### 5.2.6 Anticoagulanti durante procedura coronarica percutanea in pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST

Il ricorso all'inibizione piastrinica mediante aspirina e anticoagulazione sistemica con ENF ha rappresentato da sempre il trattamento standard durante PCI<sup>182</sup>. Le attuali raccomandazioni basate sull'evidenza pratica prevedono l'impiego di ENF in bolo endovenoso alla dose di 100 UI/kg oppure di 50-60 UI/kg in caso di concomitante somministrazione di un inibitore della GPIIb/IIIa<sup>182</sup>. L'efficacia dell'ENF viene valutata con monitoraggio dell'ACT, anche se la reale utilità di questo sistema e il rapporto tra ACT e tasso di eventi clinici è ancora motivo di controversia.

Nel caso di PCI non programmata, l'inibizione diretta della trombina ottenuta con bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa è risultata altrettanto efficace ed associata ad un rischio minore di sanguinamento rispetto alla combinazione ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa<sup>181</sup>. Nel trial ACUITY, la bivalirudina in monoterapia è stata confrontata con le associazioni ENF/EBPM + inibitore della GPIIb/IIIa o bivalirudina + inibitore della GPIIb/IIIa ed è stata evidenziata una riduzione significativa del rischio emorragico a fronte di un'incidenza significativamente più elevata di eventi ischemici nei pazienti che non erano stati pretrattati con clopidogrel<sup>187</sup>.

La maggior parte dei dati disponibili derivano da studi che hanno impiegato l'ENF e la bivalirudina; per-

tanto, qualora il paziente debba essere immediatamente indirizzato a procedura invasiva a causa di condizioni cliniche potenzialmente fatali, ischemia refrattaria e/o angina (vedere Sezione 8 Strategie gestionali), ambedue i farmaci possono essere raccomandati come terapia di prima scelta.

Anche le EBPM sono state utilizzate nell'ambito di questo scenario clinico, anche se buona parte delle evidenze disponibili sono state ottenute con l'enoxaparina<sup>164,203</sup>. Fino a poco tempo fa, a causa della mancanza di studi clinici, veniva raccomandata la somministrazione supplementare di ENF nei pazienti candidati a PCI già in trattamento con enoxaparina<sup>152</sup>. Dati più recenti hanno dimostrato che l'aggiunta di ENF non è necessaria quando la PCI viene eseguita entro 6-8 h dall'ultima somministrazione sottocutanea di enoxaparina. Trascorso questo lasso di tempo, si raccomanda un bolo aggiuntivo di enoxaparina di 0.3 mg/kg<sup>204</sup>.

L'enoxaparina (1 mg/kg 2 volte/die) è stata confrontata con l'ENF come profilassi antitrombotica nel trial SYNERGY che ha incluso 4687 pazienti con SCA-NSTE sottoposti a PCI. Non sono state riscontrate differenze tra i due farmaci in termini di outcome pre- o post-PCI, ma è emersa una forte tendenza verso un aumentato sanguinamento nel gruppo enoxaparina (emorragie maggiori secondo i criteri TIMI non correlate a CABG), probabilmente ascrivibile al *crossover* della terapia antitrombotica post-randomizzazione<sup>164</sup>. Un recente trial (STEEPLE), che ha arruolato 3258 pazienti sottoposti a PCI elettiva, suggerisce che dosaggi inferiori di enoxaparina possono ripercuotersi positivamente sulle emorragie<sup>205</sup>.

Nello studio OASIS-5<sup>176</sup>, condotto su 6239 pazienti sottoposti a PCI, è stato riscontrato un rischio significativamente più elevato di complicanze vascolari nella sede di accesso arterioso con l'enoxaparina rispetto al fondaparinux (8.1 vs 3.3%, RR 0.41, IC 95% 0.33-0.51,  $p < 0.001$ ), mentre gli eventi di trombosi da catetere sono stati significativamente più numerosi con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina (0.4 vs 0.9%, RR 2.25, IC 95% 1.64-7.84,  $p = 0.001$ ). Il protocollo di studio dell'OASIS-5 prevedeva la somministrazione aggiuntiva di ENF nei pazienti che venivano sottoposti a procedura emodinamica a distanza di 6 h dall'ultima somministrazione di enoxaparina, risultando probabilmente in un effetto protettivo contro lo sviluppo di trombosi da catetere rispetto al gruppo fondaparinux che non aveva ricevuto ENF. La percentuale più alta di trombosi da catetere nel gruppo fondaparinux non ha avuto tuttavia alcun impatto sull'incidenza delle complicanze correlate alla PCI (8.6 vs 9.5%, RR 1.11, IC 95% 0.94-1.29,  $p = 0.21$ ) e sugli eventi clinici a 9 giorni. Le complicanze periprocedurali (morte, IM, ictus ed emorragie maggiori) sono state significativamente più frequenti con l'enoxaparina rispetto al fondaparinux (20.6 vs 16.6%, RR 0.81, IC 95% 0.73-0.90,  $p = 0.001$ ) sia a 9 che a 30 giorni (11.7 vs 9.5%, RR 0.81, IC 95% 0.70-0.93,  $p = 0.004$ ).

Oltre all'OASIS-5, il fondaparinux è stato testato anche negli studi ASPIRE e OASIS-6<sup>166,174,176</sup>. Quest'ultimo ha altresì incluso la valutazione degli episodi di trombosi da catetere in pazienti con STEMI sottoposti a PCI primaria<sup>166</sup>. Nell'OASIS-5 la somministrazione aggiuntiva di ENF *upstream* o periprocedurale ha comportato una riduzione di trombosi da catetere senza che si verificasse un aumento del rischio emorragico, mentre nessun evento è stato riscontrato nell'OASIS-6. È necessaria tuttavia una popolazione più ampia di pazienti per confermare la sicurezza di tale associazione farmacologica<sup>206</sup> e, fino a quando non saranno disponibili nuove evidenze, l'ENF alla dose standard (bolo di 50-100 UI/kg) deve essere sempre aggiunta al fondaparinux al momento della PCI, ogniqualvolta l'assunzione di questo farmaco è stata iniziata prima della procedura.

#### **Raccomandazioni per la terapia anticoagulante**

- **La terapia anticoagulante è raccomandata in tutti i pazienti in aggiunta a quella antiplastrinica (I-A).**
- **Il tipo di terapia anticoagulante deve essere stabilito in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici (I-B) (vedere anche le Sezioni 6.1 Complicanze emorragiche, 7.4 Nefropatia cronica e 7.5 Anemia).**
- **Sono disponibili diversi anticoagulanti, nello specifico ENF, EBPM, fondaparinux e bivalirudina. La scelta di quale farmaco utilizzare dipende dalla strategia iniziale adottata (vedere Sezione 8 Strategie gestionali: strategia invasiva d'urgenza, invasiva precoce o conservativa) (I-B).**
- **Nel caso di una strategia invasiva d'urgenza, deve essere immediatamente istituita terapia con ENF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B).**
- **In situazioni di non urgenza, fino a quando non venga deciso se adottare una strategia invasiva precoce o una strategia conservativa (vedere Sezione 8 Strategie gestionali):**
  - **viene raccomandato l'impiego del fondaparinux in ragione del suo profilo di efficacia/sicurezza più favorevole (I-A) (vedere Sezioni 5.2.3 Inibitori del fattore Xa e 6.1 Complicanze emorragiche);**
  - **l'enoxaparina, avendo un profilo di efficacia/sicurezza meno favorevole del fondaparinux, deve essere impiegata solo in presenza di un rischio emorragico basso (IIa-B);**
  - **le EBPM e l'ENF, il cui profilo di efficacia/sicurezza in rapporto al fondaparinux resta ancora da chiarire, non sono raccomandate rispetto al fondaparinux (IIa-B);**
  - **per la PCI, durante l'intervento deve essere proseguita anche la terapia anticoagulante iniziale, sia essa ENF (I-C), enoxaparina (IIa-B) o bivalirudina (I-B), mentre nel caso del fondaparinux deve essere aggiunta ENF alla dose standard (bolo di 50-100 UI/kg) (IIa-C);**

- **la terapia anticoagulante può essere sospesa nell'arco delle 24 h successive alla procedura invasiva (IIa-C). Nella strategia conservativa, il fondaparinux, l'enoxaparina o altre EBPM possono essere continuate fino alla dimissione del paziente (I-B).**

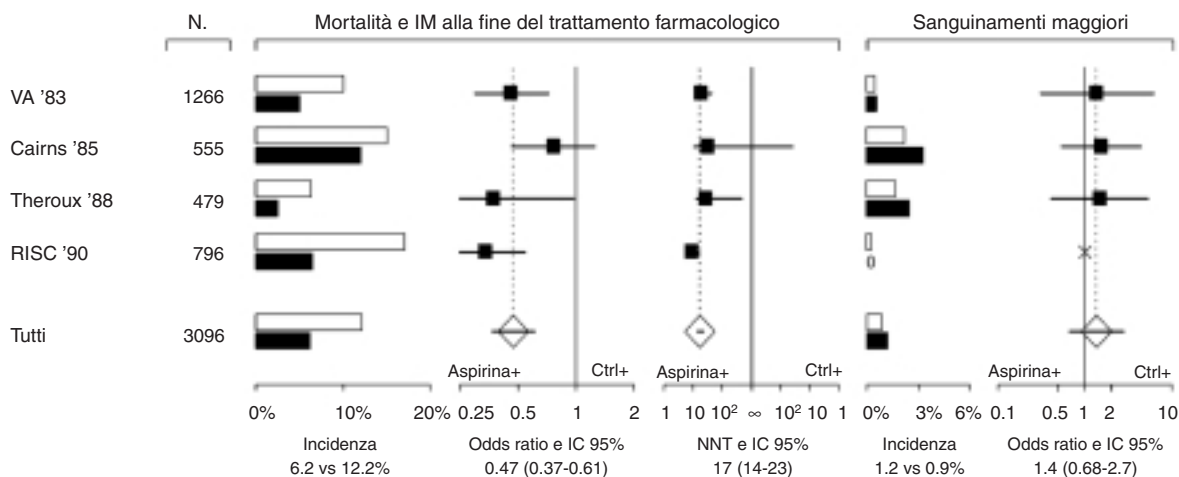
#### **5.3 Farmaci antiplastrinici**

L'attivazione piastrinica riveste un ruolo fisiopatologico fondamentale nelle SCA-NSTE. Una volta posta la diagnosi, il susseguirsi degli eventi che accompagna la presentazione clinica di SCA-NSTE richiede un trattamento immediato con terapia antiplastrinica. L'attivazione piastrinica deve essere valutata non solo nell'ottica di eventi acuti di rottura di placca, ma anche quale fattore contributivo allo sviluppo di episodi aterotrombotici in pazienti con infiammazione della parete arteriosa e alterata circolazione sistemica. Ne deriva che la terapia antiplastrinica è necessaria tanto nella fase acuta quanto in quella di mantenimento. Un'efficace terapia antiplastrinica può essere ottenuta mediante le seguenti tre strategie che sono complementari e correlate fra loro: inibizione della ciclossigenasi (COX)-1 (aspirina), inibizione con tienopiridine (ticlopidina e clopidogrel) dell'aggregazione piastrinica indotta dall'adenosina difosfato (ADP) e inibizione della GPIIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide e abciximab).

##### **5.3.1 Acido acetilsalicilico (aspirina)**

L'aspirina inibisce in maniera irreversibile la COX-1, bloccando così la formazione di trombossano A<sub>2</sub> e, di conseguenza, l'aggregazione piastrinica. Tre studi hanno dimostrato in modo univoco che l'aspirina riduce l'incidenza di mortalità e IM in pazienti affetti da angina instabile<sup>147,207,208</sup>. La metanalisi dell'Antithrombotic Trialists Collaboration ha messo in evidenza una riduzione del 46% degli eventi vascolari<sup>209</sup>, suggerendo che 75-150 mg di aspirina risultano altrettanto efficaci rispetto a dosi più elevate, anche se non è emerso un rapporto dose-risposta consistente. L'aspirina non gastroprotetta sotto forma di gomme da masticare, a dosi iniziali comprese tra 160 e 325 mg, è raccomandata per accelerare il processo di inibizione della COX-1<sup>209</sup>. In un'altra metanalisi di quattro studi, la riduzione degli eventi vascolari è stata pari al 53% (Figura 6). L'aspirina per via endovenosa rappresenta una modalità di somministrazione alternativa, ma non è mai stata validata in nessun trial.

L'effetto collaterale più diffuso dell'aspirina è dato dall'intolleranza gastrointestinale, che viene riportata nel 5-40% dei pazienti. L'aumento degli episodi emorragici gastrointestinali sembra essere correlato all'incremento del dosaggio. Nello studio CAPRIE, l'incidenza di emorragie gastrointestinali che ha portato alla sospensione del farmaco è stata dello 0.93%<sup>210</sup>. Le reazioni da ipersensibilità (allergia) all'aspirina sono rare, anche se la loro prevalenza dipende dalla manifestazione clinica. In alcuni pazienti può essere opportuna una



**Figura 6.** Mortalità, infarto miocardico (IM) e sanguinamenti maggiori alla fine del trattamento farmacologico in quattro trial randomizzati sull'aspirina (barre piene) vs gruppo di controllo (barre vuote). IC = intervallo di confidenza; NNT = numero dei pazienti da trattare per evitare un evento.

terapia desensibilizzante<sup>211</sup>. Più frequentemente si verificano complicanze a carico delle vie respiratorie. Le eruzioni o manifestazioni cutanee si riscontrano nello 0.2-0.7% della popolazione generale, mentre le reazioni allergiche più gravi come lo shock anafilattico sono estremamente rare<sup>212,213</sup>.

Nel trial CURE, l'aspirina è stata somministrata in associazione al clopidogrel a dosi comprese tra 75 e 325 mg<sup>167</sup>. L'incidenza di sanguinamento maggiore è risultata direttamente proporzionale alla dose di aspirina somministrata sia nei pazienti che assumevano aspirina da sola che in quelli che ricevevano la terapia combinata. Il rischio di sanguinamento era più basso per dosaggi di aspirina ≤100 mg e non è emerso un incremento dell'efficacia a dosi più elevate<sup>214</sup>.

### 5.3.2 Tienopiridine

Sia la ticlopidina che il clopidogrel sono degli antagonisti recettoriali dell'ADP, che bloccano l'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP attraverso un meccanismo di inibizione del suo recettore P2Y<sub>12</sub>. Solamente uno studio ha valutato l'impiego della ticlopidina in pazienti con SCA-NSTE, riportando una riduzione del 46% del rischio di morte e IM a 6 mesi<sup>215</sup>. Tuttavia, l'uso di questo farmaco è andato scemando a causa dei potenziali effetti collaterali gravi, in particolare di natura gastrointestinale, e del rischio di neutropenia e trombocitopenia, così come per l'effetto terapeutico più lento. Di conseguenza, nel tempo la ticlopidina è stata superata dal clopidogrel.

Lo studio CURE ha confrontato la somministrazione combinata di clopidogrel ed aspirina (75-325 mg) vs aspirina da sola in 12 562 pazienti con SCA-NSTE per un periodo di 9-12 mesi. I pazienti ricevevano placebo oppure una dose di carico di 300 mg di clopidogrel, seguita da una dose di mantenimento di 75 mg/die in aggiunta alla terapia convenzionale. Nel gruppo di trattamento è stata osservata una significativa riduzione del rischio di morte per cause cardiovascolari, IM non fata-

le e ictus (9.3 vs 11.4%, RR 0.80, IC 95% 0.72-0.90, p <0.001). La riduzione del rischio era significativa per IM, con una tendenza verso una riduzione della mortalità e degli episodi di ictus, ed era uniforme nei pazienti dei diversi gruppi di rischio (basso, medio o elevato) e dei differenti sottogruppi (anziani, in presenza di alterazioni del tratto ST, con o senza elevati livelli dei marker biochimici, diabetici). Gli effetti favorevoli erano riscontrabili già nella fase iniziale del trattamento con clopidogrel, con una riduzione significativa del rischio di morte, IM, ictus e ischemia grave pari al 34% a 24 h (1.4 vs 2.1%, OR 0.66, IC 95% 0.51-0.86, p <0.01) e durante i 12 mesi di studio<sup>167,216</sup>.

Nell'ambito delle patologie non acute, altri due megatrials hanno confrontato il clopidogrel vs aspirina<sup>210</sup> e l'associazione clopidogrel + aspirina vs placebo + aspirina<sup>217</sup>. Lo studio CAPRIE ha paragonato il clopidogrel (75 mg/die) con l'aspirina (325 mg/die) in una popolazione di 19 185 pazienti affetti da malattia aterosclerotica nota, definita da recente ictus ischemico o IM o arteriopatia periferica sintomatica. Il follow-up medio è stato di 23 mesi. È stata riscontrata una significativa riduzione del rischio relativo pari all'8.7% in favore del clopidogrel vs aspirina (IC 95% 0.3-16.5, p = 0.043), mentre non sono state osservate differenze nell'incidenza di sanguinamento maggiore, specialmente delle emorragie gastrointestinali e intracraniche<sup>210</sup>.

Lo studio CHARISMA ha arruolato 15 603 pazienti, di cui 12 153 con CAD nota fra i quali il 10.4% con pregresso IM. In questo trial l'aggiunta del clopidogrel all'aspirina a basso dosaggio (75-160 mg/die) non ha dimostrato differenze nei confronti dell'endpoint primario (mortalità per cause cardiovascolari, IM e ictus)<sup>217</sup>. Nel sottogruppo di pazienti coronaropatici è stata riscontrata una significativa riduzione dell'endpoint composito a favore della duplice terapia antiplastrinica rispetto alla sola aspirina (6.9 vs 7.9%, RR 0.88, IC 95% 0.77-0.99, p = 0.046), mentre è stato osservato un aumento non significativo del rischio di complicanze



emorragiche gravi secondo i criteri GUSTO (1.7 vs 1.3%, RR 1.25, IC 95% 0.97-1.61,  $p = 0.09$ ). Sebbene il clopidogrel non possa essere raccomandato come trattamento a lungo termine per l'intero spettro di pazienti inclusi nello studio CHARISMA, alcune analisi secondarie suggeriscono che, nei pazienti coronaropatici, i benefici possono superare i rischi.

Per quanto riguarda la combinazione di aspirina, clopidogrel e inibitori della GPIIb/IIIa, sono disponibili solamente pochi dati in pazienti con SCA-NSTE. Nello studio CURE, gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati considerati come marker surrogato di efficacia antischemica. Complessivamente, il 5.9% dei pazienti ha ricevuto un inibitore della GPIIb/IIIa associato a clopidogrel + aspirina rispetto al 7.2% del gruppo placebo (RR 0.82, IC 95% 0.72-0.93,  $p = 0.003$ ), ma non sono stati riportati dati specifici riguardo all'efficacia e alla sicurezza di questa tripla associazione. In analisi *post-hoc* di studi sulla PCI e nel trial ISAR-REACT-2<sup>188,218,219</sup>, la tripla terapia antiplastrinica si è dimostrata superiore nel prevenire gli eventi ischemici senza inficiare la sicurezza (vedere Sezione 5.3.3 Inibitori della GPIIb/IIIa).

Nuovi inibitori del recettore piastrinico P2Y<sub>12</sub> (ad esempio, prasugrel, cangrelor, AZD6140), dotati di una maggiore affinità recettoriale e con effetto terapeutico più rapido, sono attualmente in fase di valutazione.

**Rischio emorragico.** Lo studio CURE ha dimostrato un aumento dell'incidenza di sanguinamento maggiore nei pazienti trattati con clopidogrel (3.7 vs 2.7%, RR 1.38, IC 95% 1.13-1.67,  $p = 0.001$ ) a fronte di un incremento non significativo delle emorragie fatali e potenzialmente fatali<sup>167</sup>. L'incidenza di sanguinamento era più elevata nei pazienti sottoposti a CABG, ma al limite della significatività statistica in 912 pazienti operati entro 5 giorni dalla sospensione del trattamento con clopidogrel (9.6 vs 6.3%, RR 1.53, IC 95% 0.97-2.40,  $p = 0.06$ ). Nessun incremento delle emorragie è stato registrato nei pazienti operati dopo 5 giorni dalla cessazione del clopidogrel<sup>220</sup>. Non sono noti antidoti al clopidogrel o ad altri antagonisti recettoriali dell'ADP (vedere sezione 6.1 Complicanze emorragiche).

Ciononostante, nell'intera coorte di studio, compresi i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione mediante PCI o CABG, i benefici del trattamento con clopidogrel sono risultati maggiori del rischio di sanguinamento, in quanto, complessivamente, il trattamento di 1000 pazienti si è tradotto in 21 episodi in meno di morte per cause cardiovascolari, IM e ictus a fronte di un eccesso di 7 pazienti con necessità di trasfusione e una tendenza di 4 pazienti a sviluppare emorragie critiche<sup>220</sup>.

Nell'insieme, quindi, nei pazienti con SCA-NSTE, compresi quelli sottoposti a CABG, i benefici del trattamento con clopidogrel sono superiori ai rischi. Il rischio di sanguinamento eccessivo nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico può essere mitigato o eliminato con la sospensione della somministrazione di clo-

pidogrel 5 giorni prima della procedura, anche se resta da definire se tale approccio comporti un aumento delle complicanze nel periodo di *washout*.

**Dose e tempi di somministrazione del clopidogrel.** Diversi studi hanno utilizzato dosi di carico di clopidogrel più elevate (generalmente 600 mg) riportando una maggiore velocità di inibizione dell'aggregazione piastrinica rispetto a quella ottenibile alla dose di 300 mg. Tuttavia, nessuno studio clinico di outcome di ampie dimensioni ha valutato l'impiego di dosi più elevate di clopidogrel in pazienti con SCA-NSTE, ma l'esperienza derivante da altri contesti clinici lascia supporre che una rapida inibizione piastrinica conseguita con dosi di carico più elevate ( $\geq 600$  mg) sia più efficace nel ridurre gli endpoint clinici<sup>221-225</sup>. Evidenze definitive sul rapporto rischio/beneficio saranno fornite dai trial clinici attualmente in corso.

In pazienti selezionati, il pretrattamento con clopidogrel prima dell'esecuzione dell'esame angiografico è associato ad un miglior outcome della PCI<sup>218,219,226</sup>. L'approccio che prevede il rinvio della somministrazione di clopidogrel fino a quando non sia stata definita l'anatomia coronarica in pazienti che necessitano di essere sottoposti nell'immediato ad angiografia non è supportato dall'evidenza. Il potenziale vantaggio di questo approccio consiste nell'evitare un aumento del rischio emorragico nei pazienti candidati ad intervento chirurgico immediato, ma si tratta di evenienza rara e spesso la procedura può essere rimandata di qualche giorno. Pertanto, non viene raccomandato di posticipare la somministrazione di clopidogrel dopo l'esecuzione dell'angiografia, in ragione del fatto che i tassi di eventi più elevati si verificano nella fase iniziale di una SCA-NSTE. Nei pazienti con controindicazioni al clopidogrel, devono essere somministrati gli inibitori della GPIIb/IIIa.

#### **Raccomandazioni per la terapia orale con farmaci antiplastrinici (Tabella 6)**

- **In assenza di controindicazioni, l'aspirina è raccomandata in tutti i pazienti con SCA-NSTE ad una prima dose di carico di 160-325 mg (aspirina non gastro-protetta) (I-A), seguita da una dose di mantenimento di 75-100 mg a lungo termine (I-A).**
- **In tutti i pazienti è raccomandata un'immediata dose di carico di 300 mg di clopidogrel, seguita da 75 mg/die (I-A). La somministrazione di clopidogrel deve essere continuata per 12 mesi, sempre che non esista un rischio eccessivo di sanguinamento (I-A).**
- **In tutti i pazienti con controindicazioni all'aspirina, in sostituzione deve essere somministrato il clopidogrel (I-B).**
- **Nei pazienti da indirizzare a procedura invasiva/PCI, deve essere somministrato il clopidogrel ad una dose di carico di 600 mg al fine di ottenere una maggiore velocità di inibizione della funzionalità piastrinica (IIa-B).**

**Tabella 6.** Impiego clinico della terapia antitrombotica.

*Terapia antiplastrinica orale*

Aspirina: dose iniziale 160-325 mg in formulazione non gastroprotetta, seguita da 75-100 mg/die

Clopidogrel: dose di carico 300 mg (600 mg per un rapido effetto terapeutico) seguita da 75 mg/die

*Anticoagulanti*

Fondaparinux\* 2.5 mg/die per via sottocutanea

Enoxaparina\* 1 mg/kg per via sottocutanea ogni 12 h

Dalteparina\* 120 UI/kg ogni 12 h

Nadroparina\* 86 UI/kg ogni 12 h

ENF bolo endovenoso 60-70 UI/kg (massimo 5000 UI) seguito da infusione 12-15 UI/kg/h (massimo 1000 U/h) regolando la dose fino ad ottenere un aPTT 1.5-2.5 volte il valore basale

Bivalirudina\* bolo endovenoso 0.1 mg/kg seguito da infusione 0.25 mg/kg/h. Ulteriore bolo endovenoso 0.5 mg/kg e infusione fino a 1.75 mg/kg/h prima di una PCI

*Inibitori della GPIIb/IIIa*

Abciximab bolo endovenoso 0.25 mg/kg seguito da infusione 0.125 µg/kg/min (massimo 10 µg/min) per 12-24 h

Eptifibatide bolo endovenoso 180 µg/kg (un secondo bolo dopo 10 min in caso di PCI) seguito da infusione 2.0 µg/kg/min per 72-96 h

Tirofiban 0.4 µg/kg/min per via endovenosa per 30 min seguiti da infusione 0.10 µg/kg/min per 48-96 h. Una terapia ad alte dosi è in corso di valutazione nei trial clinici (bolo 25 µg/kg + infusione 0.15 µg/kg/min per 18 h)

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivato; ENF = eparina non frazionata; GP = glicoproteina; PCI = procedura coronarica percutanea. \* vedere Sezione Nefropatia cronica per le specifiche indicazioni di prescrizione in caso di insufficienza renale.

- **Nei pazienti pretrattati con clopidogrel candidati a CABG, quando possibile dal punto di vista clinico, la procedura deve essere rimandata a 5 giorni dopo la sospensione del clopidogrel (IIa-C).**

**5.3.3 Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa**

Tre sono gli inibitori della GPIIb/IIIa approvati per uso clinico, l'abciximab, l'eptifibatide e il tirofiban, che interferiscono con la fase ultima dell'attivazione piastrinica ostacolando il legame con il fibrinogeno e, in condizioni di elevato *shear stress*, con il fattore von Willebrand, impedendo così alle piastrine attivate di legarsi tra loro in aggregati. L'abciximab è un anticorpo monoclonale, l'eptifibatide è un peptide ciclico e il tirofiban è un inibitore peptido-mimetico. Gli studi clinici con inibitori della GPIIb/IIIa per via orale sono stati interrotti a causa del riscontro di eventi ischemici e/o emorragici eccessivi<sup>227,228</sup>.

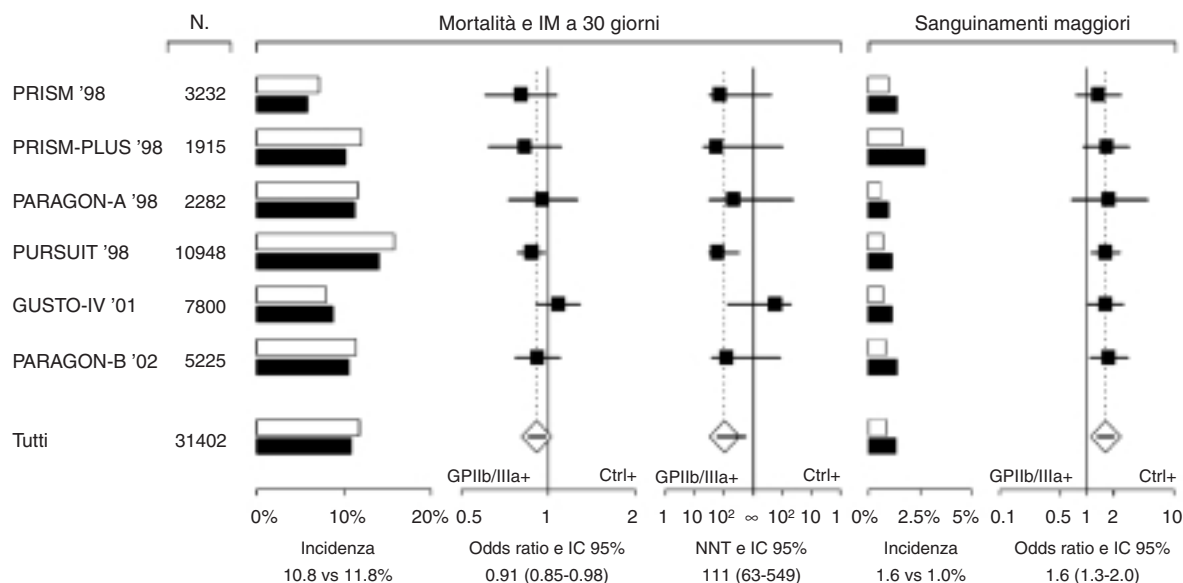
I risultati ottenuti con l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa si diversificano a seconda se tali farmaci siano stati somministrati in associazione a strategie conservative o invasive.

*Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa associati a strategia conservativa.* Tutti e tre gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati valutati in studi che scoraggiavano il ricorso ad una strategia di tipo invasivo. Una me-

tanalisi che ha incluso 31 402 pazienti con SCA-NSTE trattati con inibitori della GPIIb/IIIa ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di morte e IM a 30 giorni pari al 9% (11.8 vs 10.8%, OR 0.91, IC 95% 0.84-0.98, p = 0.015)<sup>229</sup>. Un'analoga riduzione è stata osservata nei vari sottogruppi esaminati, in particolar modo nei pazienti ad alto rischio (diabetici, con alterazioni del tratto ST e con positività della troponina) e in quelli sottoposti a PCI nella fase iniziale di ospedalizzazione. Gli inibitori della GPIIb/IIIa non si sono dimostrati efficaci nei pazienti con negatività della troponina e nelle donne. Tuttavia, la maggior parte di questi pazienti erano effettivamente troponina-negativi<sup>229</sup> e le donne con elevazione della troponina hanno beneficiato del trattamento in egual misura degli uomini. L'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa è risultato associato ad un aumento delle complicanze emorragiche maggiori, ma senza un incremento significativo delle emorragie intracraniche<sup>229</sup> (Figura 7).

Un'ulteriore metanalisi comprendente 29 570 pazienti ha analizzato l'outcome in funzione dell'uso degli inibitori della GPIIb/IIIa in pazienti trattati inizialmente con terapia medica e sottoposti poi a PCI<sup>230</sup>, confermando una riduzione del rischio globale del 9%. Il beneficio tuttavia non raggiungeva la significatività statistica nei pazienti trattati esclusivamente con terapia medica che assumevano inibitori della GPIIb/IIIa vs placebo, con un'incidenza di mortalità e IM a 30 giorni del 9.3 vs 9.7% (OR 0.95, IC 95% 0.86-1.04, p = 0.27). Il solo effetto favorevole significativo è stato osservato quando gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati proseguiti in corso di PCI (10.5 vs 13.6%, OR 0.74, IC 95% 0.57-0.96, p = 0.02). Questi dati confermano quanto riportato in precedenti indagini che hanno documentato una riduzione del rischio di eventi ischemici nei pazienti pretrattati con inibitori della GPIIb/IIIa prima della PCI<sup>231,232</sup>. Una metanalisi di studi condotti su pazienti diabetici in terapia con inibitori della GPIIb/IIIa ha messo in evidenza una riduzione del rischio di morte a 30 giorni altamente significativa<sup>233</sup>, particolarmente accentuata nei pazienti sottoposti a PCI, avvalorando i risultati di precedenti analisi in questo ambito<sup>229,231,233</sup>.

**ABCIXIMAB.** L'abciximab è stato valutato nel trial GUSTO-4-ACS<sup>234</sup>, nel quale venivano scoraggiate nella fase acuta sia una strategia invasiva che la procedura di rivascularizzazione. Settemila pazienti in terapia con aspirina ed ENF sono stati randomizzati a uno dei seguenti tre regimi farmacologici: placebo, bolo di abciximab seguito da infusione per 24 h o bolo di abciximab seguito da infusione per 48 h. Non sono stati registrati effetti favorevoli nei due gruppi in trattamento con abciximab, al contrario è stato osservato un aumento del rischio emorragico. L'1.5% dei pazienti che assumeva abciximab ha sviluppato trombocitopenia (definita da una conta piastrinica <500 000 µl<sup>-1</sup>) contro l'1% del gruppo placebo. Di conseguenza, l'abciximab



**Figura 7.** Mortalità, infarto miocardico (IM) e sanguinamenti maggiori a 30 giorni in trial randomizzati sugli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (barre piene) vs gruppo di controllo (barre vuote) in un contesto di strategia conservativa. IC = intervallo di confidenza; NNT = numero dei pazienti da trattare per evitare un evento.

non è raccomandato nei pazienti con SCA-NSTE, tranne nel contesto di una PCI (vedere oltre).

**EPTIFIBATIDE.** Nel trial PURSUIT<sup>235</sup>, 10 948 pazienti sono stati randomizzati in tre gruppi di trattamento. Oltre alla terapia convenzionale con aspirina ed ENF, i pazienti sono stati assegnati a ricevere placebo o due differenti regimi di eptifibatide per infusione dopo il primo bolo. Il regime a dosaggio inferiore è stato sospeso per mancanza di efficacia e, quindi, il confronto ha riguardato la somministrazione di eptifibatide ad alte dosi vs placebo. È stata riscontrata una riduzione significativa a 30 giorni dell'endpoint composito di morte e IM non fatale (14.2 vs 15.7%,  $p = 0.04$ ), beneficio che si è mantenuto a 6 mesi a discapito tuttavia di un rischio eccessivo di sanguinamento maggiore secondo i criteri TIMI (10.6 vs 9.1%,  $p = 0.02$ ), ma senza eccessi di emorragie intracraniche. I due gruppi di trattamento hanno mostrato un'incidenza simile di trombocitopenia (definita da una conta piastrinica  $<100\ 000\ \text{mm}^{-3}$  o con nadir  $<50\%$  rispetto ai valori basali) (6.8% eptifibatide vs 6.7% placebo). In entrambi i gruppi è stata osservata una bassa incidenza di trombocitopenia profonda (definita da una conta piastrinica  $<20\ 000\ \text{mm}^{-3}$ ) (0.2% eptifibatide vs  $<0.1\%$  placebo,  $p = \text{NS}$ ).

**TIROFIBAN.** Il tirofiban è stato valutato in due differenti trial clinici<sup>236,237</sup>. Nello studio PRISM, 3231 pazienti con SCA-NSTE sono stati randomizzati a ricevere tirofiban ed ENF per 48 h. È stata documentata una significativa riduzione dell'endpoint composito di morte, IM e ischemia refrattaria a 48 h (3.8 vs 5.6%, RR 0.67, IC 95% 0.48-0.92,  $p = 0.01$ ), riduzione che si è mantenuta a 30 giorni ma non successivamente. L'incidenza di trombocitopenia era significativamente più eleva-

ta con il tirofiban rispetto all'ENF (1.1 vs 0.4%,  $p = 0.04$ ).

Nel trial PRISM-PLUS, 1915 pazienti a rischio più elevato rispetto a quelli arruolati nello studio PRISM sono stati randomizzati ai seguenti tre gruppi di trattamento: tirofiban da solo, tirofiban associato ad ENF ed ENF da sola. Il trattamento in monoterapia con tirofiban è stato interrotto precocemente per il riscontro di un eccesso di eventi avversi. Una significativa riduzione del rischio di morte, IM e ischemia refrattaria è stata osservata a 7 giorni e si è mantenuta costante a 30 giorni e a 6 mesi nel gruppo tirofiban + ENF rispetto al gruppo ENF da sola. L'incidenza di emorragie maggiori (secondo i criteri TIMI) non è risultata significativa nel gruppo tirofiban, anche se è stata evidenziata una tendenza verso un aumento (1.4 vs 0.8%,  $p = 0.23$ ).

**Inibitori della glicoproteina IIb/IIIa associati a strategia invasiva.** Risultati univoci sono stati ottenuti in tre differenti metanalisi che hanno esaminato gli effetti degli inibitori della GPIIb/IIIa in pazienti sottoposti a PCI. Due metanalisi hanno dimostrato che può essere ottenuta una significativa riduzione della mortalità e dell'IM a 30 giorni quando i pazienti candidati a PCI sono pretrattati con inibitori della GPIIb/IIIa e quando la somministrazione di questi farmaci viene proseguita durante la procedura<sup>230,231</sup>. Kong et al.<sup>238</sup> hanno riportato una significativa riduzione del rischio di morte a 30 giorni in una popolazione di 20 186 pazienti (0.9 vs 1.3%, OR 0.73, IC 95% 0.55-0.96,  $p = 0.024$ ). Occorre sottolineare che questi trial non prevedevano l'impiego routinario di tienopiridine o il ricorso ad impianto di stent.

**ABCIXIMAB.** L'abciximab è stato testato in tre trial come trattamento aggiuntivo durante PCI in pazienti con



SCA<sup>239-241</sup>. Complessivamente, in questi studi sono stati inclusi 7290 pazienti ed è stata indiscutibilmente dimostrata una significativa riduzione della combinazione di morte, IM e necessità di rivascolarizzazione urgente a 30 giorni. L'insieme dei dati di questi tre studi ha evidenziato un significativo beneficio sulla mortalità tardiva (HR 0.71, IC 95% 0.57-0.89,  $p = 0.03$ )<sup>242</sup>.

Nel CAPTURE, l'abciximab è stato valutato anche in pazienti con SCA-NSTE sottoposti a PCI programmata, pretrattati con tale farmaco e la cui somministrazione veniva proseguita per 12 h post-intervento. In questo studio, che non contemplava l'uso routinario di clopidogrel e stent, l'abciximab ha determinato una significativa riduzione in termini di mortalità, IM e necessità di intervento urgente per ischemia ricorrente a 30 giorni in confronto al gruppo placebo (11.3 vs 15.9%,  $p = 0.012$ )<sup>243</sup>. Tale beneficio era circoscritto ai pazienti con elevati livelli di cTnT<sup>74</sup>.

Più recentemente, nello studio ISAR-REACT-2, 2022 pazienti ad alto rischio con SCA-NSTE sono stati randomizzati a ricevere abciximab o placebo dopo pretrattamento con aspirina e 600 mg di clopidogrel<sup>188</sup>. I due gruppi erano omogenei per la presenza di pazienti diabetici (media 26.5%), il 52% mostrava elevati livelli di troponina e il 24.1% aveva storia di pregresso IM. L'endpoint composito di mortalità, IM e rivascolarizzazione urgente del vaso trattato (TVR) a 30 giorni si è verificato meno frequentemente nel gruppo abciximab rispetto al gruppo placebo (8.9 vs 11.9%, RR 0.75, IC 95% 0.58-0.97,  $p = 0.03$ ). La maggior parte della riduzione del rischio osservata con l'impiego dell'abciximab era imputabile ad una riduzione della mortalità e degli eventi infartuali e ciò emergeva ancor più chiaramente in alcuni sottogruppi predefiniti, in particolar modo nei pazienti con positività della troponina (13.1 vs 18.3%, RR 0.71, IC 95% 0.54-0.95,  $p = 0.02$ ). La durata del pretrattamento con clopidogrel non ha avuto alcun impatto sull'outcome, così come non erano riscontrabili effetti nei pazienti troponina-negativi o nei diabetici. Il numero dei pazienti diabetici inclusi nello studio, tuttavia, può essere stato troppo esiguo per il conseguimento di una potenza statistica tale da consentire l'identificazione di eventuali effetti terapeutici.

L'abciximab è stato posto a confronto diretto con il tirofiban nello studio TARGET, nel quale due terzi dei pazienti presentavano recente o corrente SCA-NSTE. È emersa una superiorità dell'abciximab a dosaggio standard rispetto al tirofiban nel ridurre il rischio di morte, IM e rivascolarizzazione urgente a 30 giorni, ma tale differenza non è risultata significativa a 6 mesi e ad 1 anno<sup>244,245</sup>.

EPTIFIBATIDE. L'eptifibatide è stato valutato in pazienti sottoposti a PCI, dei quali il 38% presentava angina instabile (IMPACT-2), senza che emergessero benefici significativi nei confronti del placebo<sup>246</sup>. Successivamente, l'eptifibatide è stato confrontato vs placebo nel trial ESPRIT, che ne prevedeva la somministrazione in dop-

pio bolo da 180  $\mu\text{g}/\text{kg}$  e infusione di 2.0  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 18-24 h<sup>247</sup>. In questo studio è stata osservata una significativa riduzione del rischio di morte, IM, TVR urgente e somministrazione in *bailout* di inibitori della GPIIb/IIIa a 48 h (6.6 vs 10.5%, RR 0.63, IC 95% 0.47-0.84,  $p = 0.0015$ ), riduzione che si è mantenuta a 30 giorni e a 6 mesi. L'endpoint secondario di morte, IM e TVR urgente è risultato parimenti ridotto agli stessi intervalli di tempo (6.0 vs 9.3%, RR 0.65, IC 95% 0.47-0.87,  $p = 0.0045$ ). Bisogna tuttavia considerare che, rispetto al TARGET, in questo studio è stato arruolato un numero inferiore di pazienti (46%) con recente o corrente SCA-NSTE.

TIROFIBAN. Il tirofiban è stato valutato nello studio RESTORE, che ha coinvolto 2139 pazienti con recente SCA-NSTE, dove è stata riportata una riduzione del rischio relativo pari al 38% dell'endpoint primario di morte, IM, rivascolarizzazione ripetuta e ischemia ricorrente a 48 h. Tale riduzione è stata osservata a 7 ma non a 30 giorni<sup>248</sup>. Il tirofiban è stato impiegato alle medesime dosi anche negli studi TARGET e RESTORE, anche se *a posteriori* il dosaggio può essere stato troppo basso.

Diversi altri trial hanno esaminato l'efficacia di dosi più elevate di tirofiban in differenti contesti clinici. In uno studio di piccole dimensioni, che ha arruolato 202 pazienti, un bolo ad alta dose (25  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) seguito da infusione (0.15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  per 24-48 h) ha comportato rispetto al placebo una riduzione dell'incidenza di complicanze trombotiche e ischemiche nelle PCI ad alto rischio<sup>249</sup>. Il TENACITY, uno studio di ampie dimensioni di confronto tra tirofiban ad alte dosi e abciximab, è stato interrotto per motivi di ordine economico dopo l'arruolamento di appena 383 pazienti.

#### *Impiego degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa pre-rivascolarizzazione*

INIBITORI DELLA GLICOPROTEINA IIb/IIIa E PROCEDURA CORONARICA PERCUTANEA. Due inibitori della GPIIb/IIIa (tirofiban ed eptifibatide) si sono dimostrati efficaci nel ridurre gli eventi ischemici nelle SCA-NSTE, soprattutto in sottogruppi di pazienti ad alto rischio, come quelli troponina-positivi o affetti da diabete, e in pazienti sottoposti a rivascolarizzazione<sup>73,235</sup>. Pertanto, questi inibitori possono entrambi essere utilizzati come trattamento di prima scelta in aggiunta ad altri farmaci antitrombotici fin tanto che non si procede a valutazione invasiva del paziente. Alcune metanalisi hanno dimostrato che questo impiego cosiddetto *upstream* degli inibitori della GPIIb/IIIa, prima cioè della procedura di rivascolarizzazione e proseguito durante l'intervento, contribuisce a ridurre ulteriormente il rischio di morte e IM a 30 giorni<sup>230,231</sup>. Questo argomento sarà comunque oggetto di valutazione nei prossimi trial (EARLY ACS)<sup>250</sup>.

Lo studio ACUITY-TIMING ha confrontato con un disegno fattoriale  $2 \times 2$  la somministrazione *upstream*



di routine degli inibitori della GPIIb/IIIa con la somministrazione differita e selettiva. Gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati somministrati per 13.1 h nel 55.7% dei pazienti del gruppo trattato in tempi differiti e per 18.3 h nel 98.3% dei pazienti del gruppo trattato *upstream* con inibitori della GPIIb/IIIa<sup>251</sup>. L'impiego in tempi differiti, rispetto all'uso *upstream*, ha comportato una riduzione a 30 giorni del tasso di sanguinamento maggiore (4.9 vs 6.1%, RR 0.80, IC 95% 0.67-0.95), mentre l'incidenza degli eventi ischemici non è rientrata nei criteri di non inferiorità, mostrando una tendenza verso percentuali superiori (7.9 vs 7.1%, RR 1.12, IC 95% 0.97-1.29,  $p = 0.13$ ). Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente all'incidenza di emorragie maggiori secondo i criteri TIMI (1.6 vs 1.9%,  $p = 0.20$ ), laddove la percentuale di sanguinamenti minori era significativamente inferiore nel gruppo assegnato all'impiego differito rispetto ai pazienti con somministrazione *upstream* (5.4 vs 7.1%,  $p < 0.001$ ). L'endpoint ischemico composito è stato raggiunto più frequentemente nel gruppo sottoposto a PCI con trattamento in tempi differiti (9.5 vs 8.0%, RR 1.19, IC 95% 1.00-1.42,  $p = 0.05$ ). Sulla base di questi risultati, si può concludere che l'impiego *upstream*, e quindi più prolungato, degli inibitori della GPIIb/IIIa comporta un eccesso di episodi di sanguinamento maggiore, a fronte tuttavia di una maggiore protezione contro gli eventi ischemici nei pazienti sottoposti a PCI.

Come dimostrano alcuni registri<sup>252,253</sup>, nella pratica clinica quotidiana i pazienti sono molte volte indirizzati a procedura emodinamica senza previo trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa. In questi casi, qualora il paziente debba essere sottoposto immediatamente a PCI, sulla base dei risultati dello studio ISAR-REACT-2, si raccomanda come strategia alternativa la somministrazione di un inibitore della GPIIb/IIIa da effettuarsi direttamente in laboratorio di emodinamica, anche se tale strategia non è stata dimostrata essere superiore alla somministrazione *upstream*.

**INIBITORI DELLA GLICOPROTEINA IIb/IIIa E BYPASS AORTOCORONARICO.** L'inibizione dell'aggregazione piastrinica può provocare delle complicanze emorragiche sia spontanee sia in fase procedurale. Tuttavia, nei pazienti trattati con inibitori della GPIIb/IIIa è stato documentato che gli interventi chirurgici sono sicuri se vengono adottate misure appropriate atte a garantire un'adeguata emostasi. Gli inibitori della GPIIb/IIIa devono essere sospesi al momento dell'intervento chirurgico. L'eptifibatide e il tirofiban hanno un'emivita breve e consentono quindi il ripristino della funzionalità piastrinica entro la fine della procedura di CABG. L'abciximab ha un'emivita più lunga e, pertanto, la sua somministrazione deve essere interrotta più precocemente. Qualora si verifichi sanguinamento eccessivo, si può ricorrere alla trasfusione di piastrine fresche (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche). Per ripristinare la capacità emostatica e trattare le complicanze

emorragiche maggiori derivanti dalla somministrazione degli inibitori a piccole molecole della GPIIb/IIIa si può ricorrere a supplementazioni di fibrinogeno con plasma fresco congelato o crioprecipitato associate eventualmente a trasfusione piastrinica<sup>254</sup>.

**Terapia aggiuntiva.** Tutti i trial condotti con gli inibitori della GPIIb/IIIa hanno impiegato l'ENF. Oggigiorno, l'uso delle EBPM, in particolar modo dell'enoxaparina, è molto più diffuso. Diversi trial nel contesto delle SCA-NSTE, oltre che alcuni studi osservazionali nel campo della PCI, hanno dimostrato che le EBPM, specie l'enoxaparina, possono essere impiegate con sicurezza in combinazione con gli inibitori della GPIIb/IIIa, senza comprometterne l'efficacia<sup>162-172,255,256</sup>. Nello studio OASIS-5, gli inibitori della GPIIb/IIIa sono stati associati ad aspirina, clopidogrel e fondaparinux in 1308 pazienti oppure ad enoxaparina in 1273 pazienti. Nel complesso, le complicanze emorragiche sono risultate minori con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina (vedere Sezione 5.2 Anticoagulanti).

Nei primi trial di valutazione degli inibitori della GPIIb/IIIa non erano state impiegate le tienopiridine e, conseguentemente, l'efficacia e la sicurezza della tripla combinazione con aspirina, clopidogrel e inibitori della GPIIb/IIIa non erano state chiaramente definite. Recentemente lo studio ISAR-REACT-2, condotto nel contesto di pazienti ad alto rischio con SCA-NSTE sottoposti a PCI, ha confermato che l'aggiunta di abciximab al pretrattamento con aspirina e una dose di carico di 600 mg di clopidogrel consentono di ottenere un outcome migliore rispetto a un duplice regime farmacologico costituito da aspirina + clopidogrel<sup>188</sup>. Altri studi sono in corso per verificare questa teoria (ad esempio l'EARLY-ACS)<sup>250</sup>.

Nello studio ACUITY, la bivalirudina e l'ENF/EBPM hanno dimostrato di possedere lo stesso profilo di efficacia/sicurezza quando combinate con la tripla terapia anti-piastrinica comprendente gli inibitori della GPIIb/IIIa. La bivalirudina da sola tuttavia è risultata associata ad un rischio emorragico inferiore nei confronti di ogni altra combinazione con gli inibitori della GPIIb/IIIa<sup>257</sup>.

#### **Raccomandazioni per l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa (Tabella 6)**

- **In pazienti a medio-alto rischio, in particolare quelli con elevazione delle troponine, sottoslivellamento del tratto ST e diabete, sia l'eptifibatide che il tirofiban sono raccomandati come trattamento precoce della fase iniziale in aggiunta alla terapia orale con farmaci anti-piastrinici (IIa-A).**
- **La scelta dell'associazione di farmaci anti-piastrinici e anticoagulanti deve avvenire in base al rischio di eventi ischemici ed emorragici (I-B).**
- **I pazienti in trattamento iniziale con eptifibatide e tirofiban prima dell'esecuzione dell'angiografia devono mantenere lo stesso regime farmacologico anche durante e dopo PCI (IIa-B).**

- **In pazienti ad alto rischio non sottoposti a pretrattamento con inibitori della GPIIb/IIIa che devono essere indirizzati a PCI, si raccomanda di somministrare il clopidogrel immediatamente dopo l'angiografia (I-A). In questo contesto, l'impiego dell'eptifibatide e del tirofiban è meno definito (IIa-B).**
- **Gli inibitori della GPIIb/IIIa devono essere associati ad un anticoagulante (I-A).**
- **La bivalirudina può essere impiegata in sostituzione dell'associazione inibitori della GPIIb/IIIa + ENF/EBPM (IIa-B).**
- **Una volta definita l'anatomia coronarica e programmata la PCI entro 24 h con l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa, la maggior parte dell'evidenza depone a favore dell'uso dell'abciximab (IIa-B).**

#### 5.3.4 Resistenza ai farmaci antiplastrinici e interazioni farmacologiche

Il termine "resistenza ai farmaci antiplastrinici" indica un insuccesso parziale o totale di un determinato agente nel conseguire l'attesa inibizione della funzione piastrinica, e sarebbe quindi meglio indicarla con il termine "ridotta responsività" o "iporesponsività". Il termine fa riferimento alla variabilità dell'entità dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica, misurata *ex vivo*, ottenuta in una popolazione di pazienti in trattamento. La resistenza ai farmaci antiplastrinici viene spesso confusa con la ricorrenza di eventi trombotici vascolari in corso di terapia antiplastrinica. Ciò non implica necessariamente che sia la resistenza ai farmaci antiplastrinici il fenomeno causale, in quanto l'aterotrombosi ha un'origine multifattoriale e la ricorrenza di eventi può essere dovuta a meccanismi diversi dalla resistenza al trattamento. La resistenza ai farmaci antiplastrinici può essere valutata mediante diversi test che misurano la funzione piastrinica. L'entità della reale resistenza ai farmaci antiplastrinici rimane scarsamente definita. Nessun test di facile esecuzione è stato infatti validato in modo affidabile per valutare il livello di inibizione della funzione piastrinica per nessuno dei farmaci antiplastrinici impiegati nell'aterotrombosi<sup>258,259</sup>.

Inoltre, interazioni tra farmaci possono determinare l'inibizione parziale o totale dell'effetto terapeutico di un determinato composto. Poiché la lista di farmaci prescritti nei pazienti affetti da SCA-NSTE comprende diverse classi farmacologiche sia nella fase acuta sia a lungo termine, occorre prestare attenzione prima di prescrivere un regime politerapico. Solo poche interazioni sono state riportate per i farmaci impiegati in questo contesto clinico. Le interazioni più importanti sono state recentemente sospettate tra i farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) e l'aspirina (discussa di seguito).

*Resistenza all'aspirina e interazioni farmacologiche.* La resistenza all'aspirina comprende una serie di fenomeni che includono l'incapacità di proteggere i sogget-

ti da complicanze trombotiche, l'impossibilità di provocare un prolungamento del tempo di sanguinamento e di ridurre la produzione di trombossano A<sub>2</sub>, l'incapacità di produrre la risposta attesa in uno o più test di funzione piastrinica *in vitro*, tra cui, in particolare, l'aggregometria, l'attivazione piastrinica indotta dallo *shear stress* e l'espressione dei recettori sulla superficie piastrinica<sup>259</sup>. Una parte dei pazienti in trattamento per manifestazioni aterotrombotiche, CAD, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica possono nel tempo andare incontro ad insuccesso terapeutico anche a dosaggi crescenti<sup>260-266</sup>.

Solo pochi studi hanno tuttavia dimostrato che la resistenza all'aspirina può provocare un insuccesso terapeutico. I risultati di una sottoanalisi dello studio HOPE hanno mostrato che la variabilità dell'inibizione del trombossano A<sub>2</sub> si associa ad una differenza significativa dell'incidenza degli eventi trombotici. Tale differenza può in realtà dipendere da diversi livelli di compliance al trattamento<sup>267,268</sup>.

Sono stati individuati almeno tre potenziali meccanismi responsabili della resistenza all'aspirina: un coinvolgimento transitorio della COX-2 nelle piastrine di nuova formazione<sup>269</sup>, il concorso di altre vie metaboliche nella produzione di trombossano A<sub>2</sub><sup>270</sup> e l'interazione con i FANS. La concomitante somministrazione di FANS, come l'ibuprofene, può attenuare l'azione dell'aspirina a seguito di una competitività nel sito di legame dell'enzima COX-1<sup>271</sup>. Tale fenomeno non è stato riscontrato con l'uso di inibitori selettivi della COX-2 o di altri farmaci antinfiammatori come il diclofenac, sebbene alcuni studi abbiano riportato un incremento degli eventi trombotici nei pazienti trattati con queste associazioni<sup>258,272,273</sup>. Un'indagine retrospettiva condotta su una vasta coorte di pazienti dimessi dopo un IM ha recentemente dimostrato che l'impiego post-IM di inibitori selettivi della COX-2 e di FANS non selettivi comporta un aumentato rischio di morte<sup>274</sup>. È stato anche osservato un aumentato rischio di ospedalizzazione per IM con l'utilizzo di inibitori selettivi della COX-2 e di FANS. Questo come altri studi stanno ad indicare che i farmaci antinfiammatori dovrebbero essere evitati nel postinfarto, indipendentemente da quale sia il meccanismo responsabile dell'aumentato rischio di morte e IM.

*Resistenza al clopidogrel e interazioni farmacologiche.* Il clopidogrel è un composto inattivo che necessita dell'ossidazione ad opera del citocromo epatico P450 per formare un metabolita attivo. Il passaggio ossidativo è regolato dagli isoenzimi CYP3A4 e CYP3A5 del citocromo P450, i quali attraverso una graduale degradazione metabolica generano la forma attiva del farmaco. Attraverso un meccanismo di inibizione del recettore P2Y<sub>12</sub>, dosi standard di clopidogrel sono in grado di ridurre di circa il 30-50% l'aggregazione piastrinica indotta dal rilascio di ADP<sup>275</sup>.

La definizione di "resistenza al clopidogrel" sta ad indicare, in modo inappropriato, la variabilità dell'ini-

bizione dell'aggregazione piastrinica indotta dal clopidogrel. L'aggregometria a trasmissione di luce rappresenta il metodo più diffuso di misurazione della funzione piastrinica. Non è stato tuttavia ancora individuato in maniera univoca un valore di cut-off per la definizione di resistenza al clopidogrel. Pur con queste limitazioni, è stato evidenziato che la resistenza al clopidogrel si verifica nel 4-30% dei pazienti<sup>258,275</sup>. I meccanismi alla base di questo fenomeno sono tuttora oggetto di studio. A parte studi di piccole dimensioni, che hanno riportato una maggiore incidenza di eventi in relazione ad una ridotta inibizione dell'aggregazione piastrinica, vi è una scarsa concreta evidenza che la resistenza al clopidogrel possa determinare un insuccesso del trattamento<sup>276-278</sup>. Sono ancora in corso tentativi per risolvere questo problema utilizzando dosi più elevate e/o personalizzate di clopidogrel. Inoltre, sono in fase di valutazione anche nuovi antagonisti recettoriali dell'ADP (ad esempio, prasugrel, cangrelor e AZD6140).

In alcuni casi, certe interazioni farmacologiche hanno comportato una ridotta biodisponibilità, in particolare quelle con le statine metabolizzate dal CYP3A4 e dal CYP3A5. Studi *in vitro* hanno dimostrato che tali interazioni possono provocare una riduzione del 90% del processo di degradazione del clopidogrel in metabolita attivo<sup>258,275</sup>, sebbene nella pratica clinica questo riscontro non abbia prodotto effetti negativi documentabili<sup>279</sup>. Viceversa, in base ai risultati del registro GRACE, sembrerebbe che l'associazione di clopidogrel con statine determini un favorevole effetto aggiuntivo sulla prognosi<sup>280</sup>.

*In vitro*, i metaboliti del clopidogrel si sono dimostrati in grado di inibire l'attività enzimatica del citocromo P450C9, con conseguente aumento dei livelli plasmatici dei FANS che sono metabolizzati da questo citocromo. Nel caso di concomitante somministrazione di clopidogrel e FANS (in particolare naproxene), ciò potrebbe comportare un maggior rischio di emorragie gastrointestinali<sup>281</sup>.

Infine, non è raccomandata l'associazione di clopidogrel con AVK in ragione del potenziale aumento del rischio di sanguinamento. Tale combinazione può tuttavia rivelarsi necessaria in caso di valvole meccaniche e in presenza di un elevato rischio di eventi tromboembolici, condizioni nelle quali gli AVK non possono essere sospesi e il clopidogrel è d'obbligo. In queste situazioni, si deve mirare a valori minimi efficaci di INR e a ridurre quanto più possibile la durata del trattamento combinato. È necessario un accurato monitoraggio dell'INR.

#### **Raccomandazioni per la resistenza alla terapia antiplastrinica e le interazioni farmacologiche**

- **Non è raccomandata la valutazione di routine dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica in pazienti in trattamento con aspirina o clopidogrel o con entrambi (IIb-C).**
- **I FANS (inibitori selettivi della COX-2 e FANS**

**non selettivi) non devono essere somministrati in associazione ad aspirina o clopidogrel (III-C).**

- **Il clopidogrel può essere somministrato in associazione a qualsiasi statina (I-B).**
- **La tripla associazione con aspirina, clopidogrel e AVK deve essere prescritta solo in caso di indicazioni obbligate, nel qual caso si deve comunque mirare a valori minimi efficaci di INR e a ridurre quanto più possibile la durata della tripla terapia (IIa-C).**

#### **5.3.5 Sospensione dei farmaci antiplastrinici**

Alcuni recenti studi hanno mostrato che, in pazienti coronaropatici, la sospensione dei farmaci antiplastrinici può determinare un aumento delle recidive di eventi<sup>282</sup>. In un recente studio prospettico multicentrico, che ha coinvolto 1521 pazienti con recente IM, durante un follow-up di 12 mesi 184 pazienti avevano interrotto tutti e tre i farmaci prescritti (aspirina, betabloccanti e statine), 56 pazienti ne avevano sospesi due e 272 solo uno. I pazienti che avevano interrotto tutti e tre i farmaci hanno mostrato un tasso di sopravvivenza più basso a 12 mesi rispetto ai pazienti che avevano continuato almeno un farmaco (88.5 vs 97.7%, log-rank  $p < 0.001$ ). All'analisi multivariata, la sospensione del trattamento era associata in modo indipendente ad un tasso di mortalità più elevato (HR 3.81, IC 95% 1.88-7.72). I risultati erano analoghi quando aspirina, betabloccanti e statine erano valutati separatamente<sup>283</sup>.

La sospensione della duplice terapia antiplastrinica immediatamente dopo l'impianto di stent aumenta il rischio di trombosi acuta dello stent, comportando una prognosi particolarmente infausta con un tasso di mortalità ad 1 mese compreso tra 15 e 45%<sup>284-286</sup>. Inoltre, l'interruzione degli agenti antiplastrinici a distanza di tempo dall'impianto di stent medicati (DES) può esporre il paziente a trombosi tardiva<sup>285,287-289</sup>. Analogamente, la sospensione della doppia terapia antiplastrinica subito dopo la fase acuta di una SCA-NSTE può esporre il paziente, anche non portatore di stent, ad aumentato rischio di recidive di eventi, anche se attualmente esistono dati limitati a sostegno di tale evenienza. L'interruzione della duplice terapia antiplastrinica può tuttavia essere ragionevole in caso di un'inevitabile procedura chirurgica dopo 1 mese dalla SCA in pazienti senza DES.

Qualora la doppia terapia antiplastrinica debba essere necessariamente sospesa, ad esempio per intervento chirurgico d'urgenza o sanguinamento maggiore non controllabile con trattamento locale, non esistono terapie alternative di provata efficacia. A seconda del contesto clinico, del tipo di stent, della data di impianto e del tipo di intervento chirurgico sono state avanzate diverse alternative alla duplice terapia antiplastrinica, ma nessuna di esse si è dimostrata efficace e tutte si basano sull'opinione consensuale di esperti. È stato suggerito anche l'impiego delle EBPM, ma senza nessuna prova concreta della loro efficacia<sup>290,291</sup>.



### **Raccomandazioni per la sospensione della terapia antiplastrinica**

- **Non è consigliata l'interruzione temporanea della duplice terapia antiplastrinica (aspirina e clopidogrel) nei primi 12 mesi successivi all'episodio acuto (I-C).**
- **La sospensione temporanea è obbligatoria in presenza di emorragie maggiori o potenzialmente fatali, oppure in caso di interventi chirurgici durante i quali il verificarsi anche di un sanguinamento minore può comportare gravi conseguenze (chirurgia spinale o cerebrale) (IIa-C).**
- **Non è consigliata la sospensione prolungata o permanente di aspirina, clopidogrel o di entrambi, salvo quando indicata dal punto di vista clinico. Deve essere preso in considerazione il rischio di recidiva di eventi ischemici che dipende (fra i vari fattori) dal rischio iniziale, dalla presenza e dal tipo di stent impiantato e dall'intervallo di tempo tra l'ipotizzata sospensione e l'evento indice e/o la procedura di rivascolarizzazione (I-C).**

### **5.4 Rivascolarizzazione coronarica**

La rivascolarizzazione coronarica nel contesto di una SCA-NSTE viene eseguita per alleviare la sintomatologia anginosa o l'ischemia miocardica in atto e per prevenire la progressione a IM o morte. Le indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica e l'approccio preferito (PCI o CABG) dipendono dall'estensione e dalla gravità delle lesioni, identificate all'angiografia coronarica, dalle condizioni del paziente e dalle comorbidità.

#### **5.4.1 Angiografia coronarica**

L'angiografia coronarica invasiva rimane la metodica d'elezione per stabilire l'opportunità della rivascolarizzazione chirurgica e/o percutanea. Si raccomanda di eseguire la coronarografia dopo somministrazione intracoronarica di vasodilatatori (nitrati) allo scopo di attenuare la vasocostrizione ed eliminare la componente dinamica che caratterizza spesso una SCA<sup>292</sup>. Nei pazienti con segni di compromissione emodinamica (edema polmonare, ipotensione, gravi aritmie potenzialmente fatali) è consigliabile posizionare un contropulsatore aortico, limitare il numero delle iniezioni coronariche ed evitare di eseguire una ventricolografia sinistra.

I dati del TIMI-3B<sup>293</sup> e del FRISC-2<sup>294</sup> mostrano che il 30-38% dei pazienti con sindromi coronariche instabili presenta malattia monovasale, mentre il 44-59% è affetto da malattia multivasale (stenosi >50%). L'incidenza di stenosi del tronco comune varia dal 4 all'8%. Sebbene l'angiografia consenta generalmente di ben definire la gravità di una stenosi, talvolta può essere di ausilio l'ecografia intravascolare<sup>295</sup>. L'esame coronarografico, unitamente ai rilievi elettrocardiografici e alle anomalie della cinesi parietale, permette quasi sempre di identificare la lesione responsabile, solitamente caratterizzata da eccentricità, irregolarità dei bordi, ulce-

razione, ridotta densità e difetti di riempimento, che depongono per la presenza di un trombo intracoronarico<sup>296</sup>. Alcune volte tuttavia può essere difficoltoso individuare la lesione colpevole, giacché le suddette caratteristiche possono essere riscontrate in più di un vaso, oppure possono essere assenti. Nel 14-19% dei casi, infatti, la presenza di malattia aterosclerotica diffusa non si associa a stenosi significative<sup>253</sup>. Sono attualmente in corso di valutazione nuove tecniche di indagine diagnostica invasiva per la loro capacità di identificare la presenza di uno o più segmenti vulnerabili, di monitorare le variazioni sia spontanee sia indotte dalla terapia, e di mettere in relazione i marker di vulnerabilità della placca con il decorso clinico del paziente<sup>297,298</sup>. L'accumulo focale di specifici elementi costitutivi della placca, come il nucleo necrotico ricco di lipidi, e l'indebolimento del *cup* fibroso si associano ad instabilità<sup>299,300</sup>. Attualmente resta da chiarire se i segmenti coronarici non colpevoli che mostrano caratteristiche di vulnerabilità meritino un trattamento meccanico<sup>301</sup>.

#### **5.4.2 Strategia invasiva versus strategia conservativa**

**Scelta della strategia.** Nei pazienti con angina grave in atto, con modificazioni elettrocardiografiche marcate e dinamiche e instabilità emodinamica al momento del ricovero o in tempi successivi occorre programmare quanto prima l'esame coronarografico (strategia invasiva urgente). Questi pazienti costituiscono il 2-15% di tutti i pazienti ricoverati per SCA-NSTE<sup>302-304</sup>. Nei pazienti a medio-alto rischio, ma senza le precedenti caratteristiche, potenzialmente fatali, sono state valutate come strategie alternative la coronarografia precoce (entro 72 h) seguita da rivascolarizzazione quando possibile e indicata, oppure un'iniziale stabilizzazione con terapia farmacologica ed esecuzione selettiva della coronarografia sulla base del decorso clinico. Nei pazienti a basso rischio, prima della dimissione deve essere eseguita una valutazione non invasiva per rilevare un'ischemia inducibile e, in caso di riscontro positivo, deve essere eseguita la coronarografia<sup>305</sup> (vedere Sezione 8 Strategie gestionali).

Una metanalisi di sette trial randomizzati (comprensive studi condotti prima della larga diffusione degli stent e della politerapia aggiuntiva) ha confrontato l'angiografia di routine (n = 4608) seguita da rivascolarizzazione con una strategia più conservativa (approccio invasivo solo per i pazienti con ischemia inducibile o ricorrente, n = 4604), evidenziando una riduzione dell'incidenza di morte e IM alla fine del follow-up a favore della strategia invasiva di routine<sup>306</sup> (12.2 vs 14.4%, OR 0.82, IC 95% 0.72-0.93, p = 0.001). Allo stesso tempo, nel gruppo della strategia invasiva di routine è stata registrata una tendenza statisticamente non significativa verso una riduzione degli eventi fatali (5.5 vs 6.0%, OR 0.92, IC 95% 0.77-1.09), mentre una riduzione significativa è stata riscontrata solo per l'IM (7.3 vs 9.4%, OR 0.72, IC 95% 0.65-0.88, p <0.001). Questi risultati sono stati ottenuti malgrado durante la



fase ospedaliera fosse stato osservato un rischio precoce di morte e di morte associata ad IM nel gruppo assegnato alla strategia invasiva di routine, rispetto a quello assegnato alla strategia invasiva selettiva (morte: 1.8 vs 1.1%, OR 1.6, IC 95% 1.14-2.25,  $p = 0.007$ ; morte + IM: 5.2 vs 3.8%, OR 1.36, IC 95% 1.12-1.66,  $p = 0.002$ ). Il beneficio è stato ottenuto, quindi, nel periodo tra la dimissione e la fine del follow-up, durante il quale è stata rilevata una significativa riduzione del rischio di morte e di morte associata a IM (morte: 3.8 vs 4.9%, OR 0.76, IC 95% 0.62-0.94,  $p = 0.01$ ; morte + IM: 7.4 vs 11.0%, OR 0.64, IC 95% 0.55-0.75,  $p < 0.001$ ). A 17 mesi di follow-up, nel gruppo della strategia invasiva di routine gli episodi di angina ricorrente si sono ridotti del 33% e le riospedalizzazioni del 34%. In un'altra metanalisi, che ha incluso sei recenti studi, l'OR è risultato 0.84 (IC 95% 0.73-0.97) per la strategia invasiva precoce rispetto alla strategia conservativa (Figura 8). Gli effetti favorevoli riscontrati nel gruppo assegnato alla strategia invasiva di routine erano osservabili nei pazienti con elevati valori basali di troponina ma non nei pazienti con negatività della troponina (dati tratti dai tre trial più recenti con disponibilità dei relativi dati)<sup>122,307,308</sup>. Una metanalisi ancora più recente, che ha incluso sette trial per un totale di 8375 pazienti, ha dimostrato ad un follow-up di 2 anni una significativa riduzione del rischio di morte da tutte le cause nei pazienti nel gruppo strategia invasiva precoce rispetto al gruppo trattato con approccio conservativo (4.9 vs 6.5%, RR 0.75, IC 95% 0.63-0.90,  $p = 0.001$ ) senza eccesso di mortalità ad 1 mese (RR 0.82, IC 95% 0.50-1.34,  $p = 0.43$ ). A 2 anni di follow-up, l'incidenza di IM non fatale è risultata 7.6 vs 9.1% (RR 0.83, IC 95% 0.72-0.96,  $p = 0.012$ ), senza eccesso di rischio ad 1 mese (RR 0.93, IC 95% 0.73-1.19,  $p = 0.57$ )<sup>309</sup>. La riduzione della mortalità a lungo termine è stata conferma-

ta nel follow-up a 5 anni dello studio RITA-3<sup>310</sup> e in quello a 2 e 5 anni dello studio FRISC-2<sup>122,308</sup>. Molti degli studi contemplati nella metanalisi di Mehta et al.<sup>306</sup> risalivano all'epoca pre-moderna e in quattro di essi (TIMI-3B, VANQWISH, MATE e FRISC-2) l'utilizzo degli stent e degli inibitori della GPIIb/IIIa è stato minimo o inesistente<sup>293,311,312</sup>. Una recente rassegna degli studi più attuali realizzata dalla Cochrane Collaboration ha avvalorato i risultati iniziali di Mehta, evidenziando una tendenza verso un eccesso precoce di mortalità con la strategia invasiva (RR 1.59, IC 95% 0.96-2.54) a fronte, tuttavia, di un significativo beneficio a lungo termine, rispetto alla strategia conservativa, sull'incidenza di morte (RR 0.75, IC 95% 0.62-0.92) e IM (RR 0.75, IC 95% 0.62-0.91) ad un follow-up di 2-5 anni<sup>313</sup>. Questa metanalisi non ha incluso il recente studio ICTUS, i cui risultati mettono in discussione il paradigma di un esito migliore con l'approccio invasivo di routine<sup>314</sup>. Questo trial ha randomizzato 1200 pazienti a strategia invasiva precoce vs strategia di tipo conservativo (approccio selettivo), senza che emergessero differenze tra i due gruppi nell'incidenza di morte, IM o riospedalizzazione per angina sia ad 1 anno (22.7 vs 21.2%, RR 1.07, IC 95% 0.87-1.33,  $p = 0.33$ ) sia a 3 anni di follow-up. In accordo con precedenti studi, l'approccio invasivo di routine è risultato associato a un significativo aumento del rischio precoce. Gli episodi di IM (definito come un aumento della CK-MB  $\geq 1-3$  volte il limite superiore della norma [ULN]) sono stati più frequenti nel gruppo della strategia invasiva (15.0 vs 10.0%, RR 1.5, IC 95% 1.10-2.04,  $p = 0.005$ ) e la maggior parte di essi (67%) era correlato alla procedura di rivascolarizzazione. Le discrepanze che emergono dal confronto con gli studi precedenti potrebbero in parte essere attribuite alla piccola differenza della frequenza di rivascolarizzazione tra i due gruppi di studio e all'e-

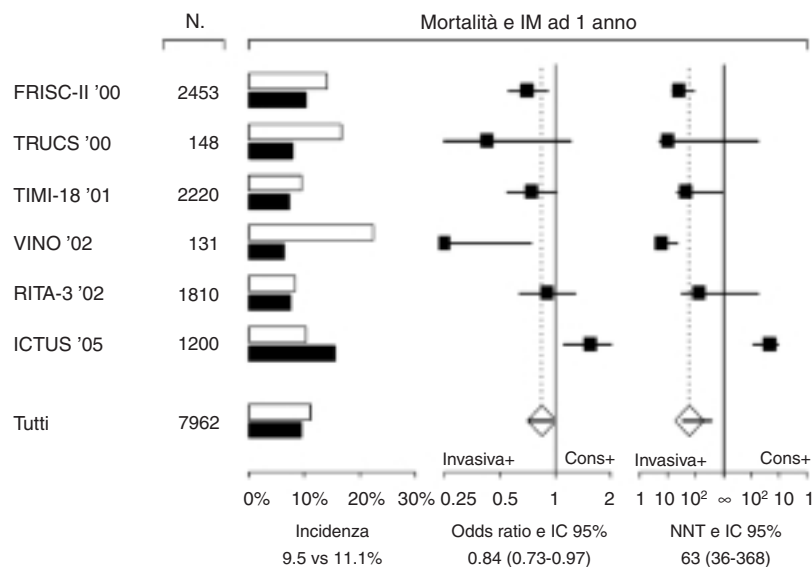


Figura 8. Mortalità e infarto miocardico (IM) in sei recenti studi randomizzati di confronto tra strategia invasiva precoce (barre piene) e strategia conservativa (barre vuote). IC = intervallo di confidenza; NNT = numero di pazienti da trattare per evitare un evento.

levata frequenza globale di rivascolarizzazione pre-dimissione (76% nel gruppo di approccio invasivo e 40% nel gruppo di approccio selettivo). Inoltre, sia il criterio adottato per porre diagnosi di IM (qualsiasi elevazione della CK-MB al di sopra dell'ULN contro un aumento >3 volte l'ULN) sia la modalità di selezione dei pazienti erano diversi (arruolamento di pazienti consecutivi in alcuni studi, esclusione dei pazienti con grave instabilità in altri).

In tutti gli studi randomizzati, un'ampia proporzione dei pazienti trattati con approccio conservativo è stata poi sottoposta a rivascolarizzazione (*crossover*), portando così a sottostimare il reale beneficio della rivascolarizzazione<sup>316</sup>. Dal confronto del beneficio relativo in termini di mortalità tra strategia invasiva di routine e strategia selettiva con la differenza effettiva tra i tassi di rivascolarizzazione dei due gruppi emerge una correlazione lineare: maggiore è la differenza tra i tassi di rivascolarizzazione, maggiore è il beneficio sulla mortalità (Figura 9).

*Timing dell'intervento invasivo.* Ad eccezione delle indicazioni all'angiografia e alla rivascolarizzazione d'emergenza, è tuttora controverso quale sia il momento ottimale dell'intervento tra ricovero in ospedale, inizio della terapia medica e valutazione invasiva. Nei 410 pazienti consecutivi ad alto rischio arruolati nello studio ISAR-COOL che presentavano sottoslivellamento del tratto ST (65%) o elevati livelli di cTnT (67%), il rinvio della procedura non ha comportato un miglioramento della prognosi<sup>317</sup>. Viceversa, i pazienti randomizzati a PCI immediata (in media 2.4 h dal ricovero) hanno mostrato un'incidenza inferiore di morte e IM a 30 giorni rispetto ai pazienti randomizzati a PCI differita (86 h dopo il ricovero e la terapia medica) (5.9 vs 11.6%, RR 1.96, IC 95% 1.01-3.82, p = 0.04). In modo analogo, non è stato osservato un rischio precoce nello studio TACTICS-TIMI-18 (PCI differita di 22 h) con trattamento iniziale con inibitori della GPIIb/IIIa<sup>73</sup>.

In contrasto con questi risultati, nello studio ICTUS l'approccio invasivo precoce di routine, instaurato en-

tro 48 h dalla randomizzazione nel 56% dei pazienti e nella prima fase dell'ospedalizzazione nel 76% dei pazienti, era associato ad un eccesso di IM (15.0 vs 10.0%, RR 1.5, IC 95% 1.10-2.04, p = 0.005). Anche negli studi FRISC-2 e GRACE e nel registro CRUSADE il ricorso precoce al cateterismo cardiaco era associato ad un decorso clinico peggiore<sup>318-320</sup>.

Pertanto, i dati attualmente disponibili non impongono sistematicamente l'esecuzione immediata dell'angiografia in pazienti con SCA-NSTE stabilizzati dall'approccio farmacologico. Allo stesso modo, non è obbligatoria la pratica di routine che prevede il trasferimento immediato dei pazienti stabilizzati ricoverati presso ospedali sprovvisti di struttura per la PCI, anche se il trasferimento deve essere comunque organizzato entro 72 h.

#### 5.4.3 Intervento coronarico percutaneo

Il decorso clinico dopo una PCI nella SCA-NSTE è nettamente migliorato con l'impiego degli stent intracoronarici e delle attuali terapie antitrombotica e antiplastrinica. Il rischio di complicanze emorragiche deve essere soppesato in rapporto alla gravità dell'ischemia e al profilo di rischio del paziente. La scelta della sede di accesso dipende dalla competenza dell'operatore e dalle preferenze locali. Le strategie non farmacologiche atte a ridurre le complicanze emorragiche nella sede di accesso arterioso prevedono l'uso di dispositivi di chiusura e l'approccio radiale. Quest'ultima opzione è preferibile nei pazienti con compromissione emodinamica per consentire l'utilizzo di un contropulsatore aortico. In tutti i pazienti sottoposti a PCI, l'impianto di stent contribuisce a ridurre il rischio di un'improvvisa chiusura del vaso con successiva ristenosi. Sebbene i pazienti con SCA-NSTE rappresentino il 50% di quelli arruolati nella maggior parte dei trial sulla PCI, la sicurezza e l'efficacia dei DES non sono mai state esaminate in modo prospettico in questa particolare popolazione. Sulla base delle analisi di sottogruppi di trial randomizzati e dei dati del mondo reale, i DES attualmente approvati sembrano essere ugualmente efficaci in

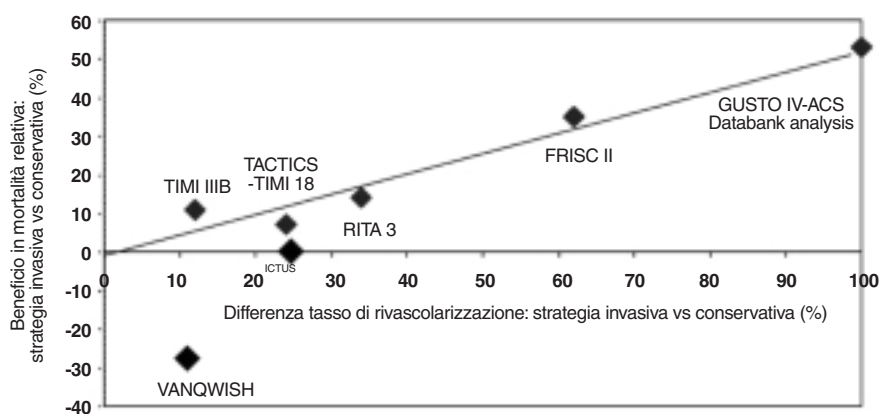


Figura 9. La possibilità di dimostrare un beneficio relativo in termini di mortalità con la rivascolarizzazione dipende dalla differenza tra le frequenze di rivascolarizzazione nei due gruppi randomizzati. Da Cannon<sup>316</sup>, modificata.

questo contesto clinico nel ridurre la ristenosi<sup>321</sup>. Per quanto l'incidenza di trombosi (sub)acuta degli stent sia più elevata nei pazienti con SCA-NSTE rispetto ai pazienti stabili sottoposti a PCI, l'utilizzo dei DES non sembra essere foriero di un aumentato rischio di trombosi (sub)acuta in questo specifico contesto<sup>287</sup>. Tenuto conto delle potenziali gravi conseguenze della trombosi acuta e subacuta degli stent, è consigliabile avvalersi degli stent metallici tradizionali (BMS) nei pazienti che devono essere indirizzati a procedure extracardiache o ad interventi chirurgici che necessitano della sospensione del clopidogrel entro 1 anno dall'impianto dello stent<sup>322,323</sup>. Questo approccio deve essere tenuto in considerazione anche per i pazienti in trattamento con AVK. Inoltre, sono stati sollevati dubbi circa il rischio di trombosi intrastent e la sicurezza a lungo termine dei DES per quanto attiene alla mortalità e all'IM, soprattutto quando impiegati al di fuori di provate indicazioni (*off-label*) in situazioni complesse<sup>324</sup>. Dati recenti suggeriscono che la duplice terapia antiplastrinica deve essere proseguita per 1 anno dopo l'impianto di DES, indipendentemente dal farmaco attivo utilizzato (sirolimus o paclitaxel)<sup>325,326</sup>. Fintanto che questi aspetti non saranno approfonditi e definitivamente chiariti, la scelta del tipo di stent (BMS o DES) dovrà basarsi sulla valutazione individuale del rapporto potenziale rischio/beneficio<sup>325,326</sup>.

Il problema predominante inerente alla PCI in pazienti con SCA-NSTE riguarda, a tutt'oggi, l'incidenza relativamente elevata di IM periprocedurale, che ha raggiunto tassi del 10% nello studio ICTUS<sup>314</sup>. Sebbene la terapia antiplastrinica abbia ridotto in maniera significativa l'incidenza di IM periprocedurale<sup>327</sup>, le attuali terapie aggiuntive antitrombotiche e antiplastriniche non sono tuttavia in grado di prevenire del tutto l'embolizzazione dei residui e dei frammenti di placca<sup>328</sup>. È stata sperimentata un'ampia gamma di filtri e di dispositivi di protezione distale, ma nessuno di essi ha dimostrato di migliorare l'outcome clinico, fatta eccezione per alcuni tipi impiegati negli interventi su innesti di vena safena<sup>329</sup>.

Allo stato attuale non sono disponibili dati sul decorso clinico a supporto dell'esecuzione routinaria della PCI, anche mediante l'uso di DES, in stenosi definite all'angiografia di grado lieve o non significative (concetto di "guarigione della placca")<sup>301</sup>.

#### 5.4.4 Bypass aortocoronarico

Il 10% dei pazienti ricoverati per SCA-NSTE viene sottoposto ad intervento chirurgico di bypass durante la prima ospedalizzazione<sup>314</sup>. È importante tenere in considerazione l'evenienza di complicanze emorragiche anche nel caso di pazienti in trattamento iniziale con terapia antiplastrinica aggressiva<sup>330,331</sup>. In generale, il pretrattamento con tripla, o anche duplice, terapia antiplastrinica costituisce solo una controindicazione relativa alla rivascolarizzazione precoce mediante CABG e non richiede l'adozione di specifiche misure atte a mi-

nimizzare il sanguinamento e il ricorso a trasfusione di piastrine (vedere Sezioni 5.3.3 Inibitori della GPIIb/IIIa e 6.2 Trombocitopenia).

#### 5.4.5 Indicazioni all'intervento coronarico percutaneo e al bypass aortocoronarico

Ad eccezione delle procedure d'urgenza, per i criteri di scelta del tipo di rivascolarizzazione nei pazienti con SCA-NSTE valgono le stesse indicazioni relative agli interventi chirurgici d'elezione. Sulla base dei dati disponibili di trial controllati randomizzati che hanno confrontato la PCI multivasale con il bypass aortocoronarico, non sono emerse correlazioni tra la presenza di SCA-NSTE, la strategia di trattamento e la prognosi<sup>331,332</sup>. Nei pazienti con malattia multivasale, si può attuare il trattamento simultaneo di tutte le stenosi significative oppure può essere inizialmente prevista una PCI immediata, valutando successivamente la necessità di intervento sulle altre lesioni.

#### Raccomandazioni per la valutazione invasiva e per la rivascolarizzazione (vedere anche Sezione 8 Strategie gestionali)

- **Nei pazienti con angina ricorrente o refrattaria associata ad alterazioni del tratto ST, scompenso cardiaco, aritmie potenzialmente fatali o instabilità emodinamica è raccomandata la coronarografia d'urgenza (I-C).**
- **Nei pazienti a medio-alto rischio è raccomandata l'esecuzione precoce della coronarografia (<72 h) seguita da rivascolarizzazione (I-A).**
- **Nei pazienti non a medio-alto rischio non è raccomandata la valutazione invasiva di routine (III-C), mentre è consigliabile la valutazione non invasiva per l'eventuale riscontro di ischemia inducibile (I-C).**
- **Non è raccomandata la PCI di lesioni non significative (III-C).**
- **Dopo accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio e sulla base della presenza di comorbilità note e della possibilità di procedure chirurgiche extracardiache a breve-medio termine (ad esempio, interventi programmati oppure altre condizioni cliniche) che richiedono la temporanea sospensione della duplice terapia antiplastrinica, occorre valutare il tipo di stent più appropriato da utilizzare (BMS o DES) (I-C).**

#### 5.5 Trattamento a lungo termine

Trascorsa la fase iniziale, i pazienti con SCA-NSTE sono ad elevato rischio di sviluppare nuovi eventi ischemici. Di conseguenza, per la gestione a lungo termine diventa fondamentale l'applicazione di un valido programma di prevenzione secondaria. Sia trial clinici randomizzati che studi osservazionali e registri hanno dimostrato l'efficacia di svariate misure di stile di vita e di terapie farmacologiche nel ridurre il rischio di recidiva degli eventi ischemici dopo SCA-NSTE. Cionono-

stante, come evidenziato da alcuni registri, tali presidi di prevenzione risultano sottoutilizzati. Il ruolo del medico è quello di accertarsi che i pazienti con SCA-NSTE ricevano terapie e raccomandazioni sullo stile di vita appropriate al fine di conseguire un miglioramento della prognosi a lungo termine. Sebbene l'analisi approfondita delle misure e dei trattamenti disponibili che dovrebbero essere adottati nella prevenzione secondaria esuli dallo scopo di questo documento, saranno sottolineati quelli di estrema rilevanza. Le raccomandazioni dettagliate sulla prevenzione secondaria sono state ampiamente discusse in altre linee guida<sup>333-335</sup>.

#### 5.5.1 Stile di vita

Alcune modifiche dello stile di vita, descritte in modo esaustivo in altri articoli, si sono dimostrate efficaci nel ridurre il rischio a lungo termine di recidiva degli eventi ischemici nei pazienti coronaropatici, inclusi quelli con SCA-NSTE<sup>333-336</sup>.

L'abolizione del fumo è difficile da conseguire nel lungo periodo e la ripresa dell'abitudine è frequente. È pertanto necessaria un'intensa attività di consulenza, nonché interventi farmacologici aggiuntivi come la terapia sostitutiva con nicotina o con bupropione<sup>333-335</sup>.

Deve essere incoraggiata un'attività fisica regolare, raccomandando di praticare 30 min di attività aerobica di moderata intensità possibilmente ogni giorno oppure almeno 5 volte alla settimana. Nei pazienti ad alto rischio può rendersi necessario un programma di trattamento sotto supervisione medica<sup>333-335</sup>.

È essenziale osservare un regime alimentare salutare a basso contenuto di sodio e di grassi saturi e incoraggiare il consumo regolare di frutta e verdura. Può risultare benefico un moderato consumo alcolico<sup>337</sup>.

#### 5.5.2 Calo ponderale

Nei pazienti obesi o in sovrappeso deve essere incoraggiato un calo ponderale, che può essere facilitato dalla ripresa dell'attività fisica. Difficilmente si ottiene una consistente riduzione del peso corporeo e, sebbene sia stato evidenziato un sostanziale calo ponderale, a fronte di effetti collaterali minimi, con l'impiego di specifici farmaci che interagiscono con il sistema degli endocannabinoidi<sup>338,339</sup>, al momento non sono disponibili terapie farmacologiche raccomandate. Il calo ponderale ha un impatto favorevole sul profilo lipidico e sul controllo glicemico. L'obiettivo teorico a lungo termine è raggiungere valori di indice di massa corporea <25 kg/m<sup>2</sup> o di circonferenza addominale <102 cm nei maschi e <88 cm nelle femmine. Nella fase iniziale si deve mirare ad una riduzione del peso corporeo del 10% rispetto ai valori basali e ulteriori riduzioni possono essere intraprese solo dopo il raggiungimento di tale obiettivo e la stabilizzazione del peso corporeo.

#### 5.5.3 Controllo della pressione arteriosa

L'obiettivo pressorio è <140/90 mmHg per i pazienti non diabetici e <130/80 mmHg per i pazienti affetti da

diabete mellito o insufficienza renale cronica. Le modifiche dello stile di vita, in particolare l'attività fisica oltre che la perdita di peso e la terapia farmacologica, rappresentano un valido supporto per il conseguimento del controllo pressorio<sup>333-335</sup>.

#### 5.5.4 Gestione del diabete

Nei pazienti con SCA-NSTE nota deve essere attentamente valutata l'eventuale presenza di squilibri glicemici (alterati o anormali livelli di glicemia a digiuno, ridotta tolleranza al glucosio). Nei pazienti con diabete noto si deve mirare a livelli di emoglobina glicosilata ≤6.5%. È consigliabile un consulto endocrinologico. Le modifiche dello stile di vita, nonché una riduzione del peso corporeo, unitamente ad un'appropriata terapia farmacologica, rivestono un ruolo importante nei pazienti diabetici. Per i pazienti con alterati livelli di glicemia a digiuno o ridotta tolleranza al glucosio non sono ad oggi disponibili specifici trattamenti raccomandati, ad eccezione delle modificazioni dello stile di vita<sup>340</sup>.

#### 5.5.5 Interventi sul profilo lipidico

Gli interventi sul colesterolo legato alle lipoproteine a bassa (LDL) e ad alta densità (HDL), nonché quelli sui trigliceridi, costituiscono una componente importante della gestione a lungo termine delle SCA-NSTE. La maggior parte delle evidenze disponibili sono state ottenute in relazione alla riduzione del colesterolo LDL, più facilmente conseguita grazie all'impiego delle statine o mediante trattamento combinato di statine e altri farmaci ipolipemizzanti. In alcuni pazienti possono rendersi necessari altri interventi finalizzati a correggere i bassi livelli di colesterolo HDL o gli elevati livelli di trigliceridi, anche se il loro effetto a lungo termine resta da definire con chiarezza.

*Statine.* In tutte le forme di CAD, dopo una SCA-NSTE e in pazienti con manifestazioni croniche della CAD, la terapia a lungo termine con statine si è dimostrata in grado di migliorare la prognosi<sup>341-344</sup>. Questo effetto favorevole è stato documentato in tutti i sottogruppi, indipendentemente dal sesso e compresi gli anziani, i fumatori, i pazienti diabetici, quelli ipertesi o con nefropatia cronica. Ai fini di una riduzione del colesterolo LDL a valori <100 mg/dl (<2.6 mmol/l), le recenti linee guida raccomandano l'associazione di misure dietetiche alla terapia con statine, oppure un trattamento combinato con statine e altri farmaci ipolipemizzanti. Due aspetti in particolare devono essere tuttavia esaminati, che riguardano la prescrizione immediata delle statine nella fase acuta di una SCA-NSTE e gli effetti di una terapia ipolipemizzante aggressiva allo scopo di conseguire livelli di colesterolo LDL <70 mg/dl (<1.81 mmol/l)<sup>333-335</sup>.

Il razionale alla base di una tempestiva terapia con statine dopo una SCA-NSTE è legato alle proprietà potenziali di stabilizzazione della placca di questi farma-



ci, agli effetti antinfiammatori e al recupero della funzione endoteliale. Inoltre, l'occorrenza di una SCA-NSTE può rappresentare un forte stimolo all'avvio immediato della terapia e alla sua prosecuzione a lungo termine, laddove nella fase cronica il trattamento può essere istituito e perseguito in modo meno stringente.

I dati ad oggi disponibili, tratti da un insieme di trial, registri, metanalisi e analisi *post-hoc* di studi condotti sulle SCA-NSTE, hanno riportato un beneficio minimo o nullo del trattamento con statine instaurato subito dopo la fase acuta<sup>14,345-349</sup>. Studi randomizzati più recenti, che hanno espressamente analizzato questo aspetto, hanno dimostrato che un'immediata terapia ipolipemizzante aggressiva determina un rapido e sostanziale calo del colesterolo LDL, ma apparentemente senza alcun effetto rilevante sulla prognosi a breve termine<sup>350-352</sup>. In una metanalisi ancora più recente, comprendente 13 studi per un totale di 17 963 pazienti, l'avvio tempestivo della terapia con statine è risultato sicuro, mostrando un impatto positivo sul decorso clinico, con effetti favorevoli sull'incidenza di morte ed eventi cardiovascolari ad un follow-up di oltre 2 anni (HR 0.81, IC 95% 0.77-0.87,  $p < 0.001$ ). I benefici sulla sopravvivenza sono risultati evidenti solamente dopo 4 mesi, raggiungendo la significatività statistica a 12 mesi<sup>353</sup>.

Il potenziale effetto favorevole di una terapia ipolipemizzante aggressiva, rispetto ad una di tipo moderato, è stato valutato dallo studio PROVE-IT in un'ampia serie di pazienti con SCA-NSTE<sup>354</sup>. Questo trial ha arruolato pazienti affetti sia da SCA-STE che da SCA-NSTE con livelli di colesterolo totale  $< 240$  mg/dl (6.2 mmol/l). Il trattamento con pravastatina 40 mg o atorvastatina 80 mg è stato istituito entro 10 giorni dal ricovero e il follow-up è continuato per 18-36 mesi. Alla conclusione dello studio, i livelli di colesterolo LDL si erano ridotti del 21% nel gruppo pravastatina [fino ad un valore medio di 95 mg/dl (2.46 mmol/l)] e del 49% nel gruppo atorvastatina [fino ad un valore medio di 62 mg/dl (1.6 mmol/l)], con la maggior parte dell'effetto terapeutico conseguito a 30 giorni. L'endpoint primario composito (morte, IM, angina instabile con necessità di ospedalizzazione, rivascolarizzazione e ictus) si era ridotto del 16% nel gruppo della terapia aggressiva rispetto al gruppo della terapia moderata. La differenza in termini di decorso clinico era già evidente a 30 giorni dalla randomizzazione. I pazienti che hanno raggiunto livelli di colesterolo LDL  $< 70$  mg/dl (1.81 mmol/l) hanno mostrato tassi di eventi inferiori rispetto ai pazienti con valori più elevati. Una differenza analoga è stata riscontrata nei pazienti con livelli di hsCRP  $< 2$  mg/dl a seguito di terapia con statine, rispetto a quelli con valori  $> 2$  mg/dl. Ne deriva che una terapia ipolipemizzante intensiva associata ad una riduzione dei livelli di colesterolo LDL e di hsCRP, rispettivamente  $< 70$  mg/dl (1.81 mmol/l) e  $< 2$  mg/dl, determina un miglioramento della prognosi dopo una SCA.

**Altri farmaci ipolipemizzanti.** I dati disponibili relativi ai benefici dei fibrati, dell'acido nicotinico e dell'ezetimibe nel contesto delle SCA-NSTE sono scarsi. L'associazione tra statine ed ezetimibe ha dimostrato di ridurre notevolmente i livelli di colesterolo LDL e, attualmente, tale combinazione, confrontata con terapia standard con statine, è in corso di sperimentazione in un ampio trial clinico di pazienti con SCA (IMPROVE-IT). È stato dimostrato che bassi livelli di colesterolo HDL rappresentano un fattore di rischio correlato con la CAD e con la mortalità per CAD. Studi epidemiologici hanno anche evidenziato che un aumento dei livelli di colesterolo HDL può prevenire lo sviluppo di CAD, per cui ogni incremento di 1 mg/dl (0.03 mmol/l) rispetto ai valori basali si traduce in una riduzione del 6% del rischio di morte per CAD e di IM<sup>355,356</sup>. L'acido nicotinico si è dimostrato in grado di aumentare i livelli di colesterolo HDL in maniera significativa. Precedenti studi di piccole dimensioni suggeriscono che un innalzamento del colesterolo HDL può indurre una riduzione significativa del rischio di eventi coronarici<sup>357</sup>; un ampio trial clinico è al momento in corso allo scopo di analizzare tale potenzialità terapeutica, confrontando l'associazione di statine e acido nicotinico (niacina) con le sole statine in una popolazione di pazienti con malattia aterosclerotica nota e profilo lipidico aterogeno (studio AIM-HIGH). Altri approcci terapeutici volti ad aumentare i livelli di colesterolo HDL sono risultati inefficaci<sup>358</sup>.

Anche un esercizio aerobico intenso è stato dimostrato in grado di aumentare i livelli di colesterolo HDL e, quando possibile, dovrebbe essere incoraggiato<sup>359</sup> (vedere Sezione 5.6 Riabilitazione e ripresa dell'attività fisica).

#### **Raccomandazioni per la terapia ipolipemizzante**

- **Il trattamento con statine è raccomandato in tutti i pazienti con SCA-NSTE (in assenza di controindicazioni), indipendentemente dai livelli di colesterolo, e deve essere instaurato subito dopo il ricovero (entro 1-4 giorni) al fine di conseguire livelli di colesterolo LDL  $< 100$  mg/dl ( $< 2.6$  mmol/l) (I-B).**
- **È consigliabile una terapia ipolipemizzante intensiva finalizzata al raggiungimento di livelli di colesterolo LDL  $< 70$  mg/dl ( $< 1.81$  mmol/l) da iniziare entro 10 giorni dal ricovero (IIa-B).**

#### **5.5.6 Farmaci antiplastrinici e anticoagulanti**

Vedere Sezioni 5.2 Anticoagulanti e 5.3 Farmaci antiplastrinici.

#### **5.5.7 Betabloccanti**

In assenza di specifiche controindicazioni, la terapia betabloccante deve essere iniziata in tutti i pazienti e va proseguita indefinitamente in presenza di disfunzione ventricolare sinistra associata o meno a scompenso cardiaco. La somministrazione di betabloccanti può essere utile anche in altre categorie di pazienti, ma a tutt'og-

gi non è stato provato un loro beneficio a lungo termine. Sulla base dei dati desunti dalle metanalisi e dai registri, la terapia betabloccante a lungo termine in pazienti affetti da SCA-NSTE può determinare una riduzione significativa della mortalità<sup>360</sup>.

#### **Raccomandazioni per l'impiego dei betabloccanti**

- **I betabloccanti devono essere somministrati in tutti i pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (I-A).**

#### **5.5.8 Inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina**

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) esercitano un effetto positivo in termini di riduzione del rimodellamento ventricolare e miglioramento della sopravvivenza in pazienti con disfunzione sistolica ventricolare sinistra (associata o meno a scompenso cardiaco) dopo IM<sup>361-363</sup> e, pertanto, il loro impiego nel contesto delle SCA è stato inizialmente ristretto ai pazienti con disfunzione sistolica. Successivamente, diversi trial hanno dimostrato un effetto antiaterogeno degli ACE-inibitori in pazienti con fattori di rischio legati all'aterosclerosi o con malattia aterosclerotica nota, indipendentemente dalla funzione ventricolare e dagli effetti sulla pressione arteriosa<sup>268,364,365</sup>. Le metanalisi dei maggiori trial, condotte allo scopo di documentare l'effetto antiaterogeno degli ACE-inibitori, hanno evidenziato una riduzione del rischio di morte a 4 anni pari al 14%<sup>366-368</sup>. Ad oggi, solamente il ramipril e il perindopril si sono dimostrati efficaci. La prescrizione degli ACE-inibitori deve essere circoscritta ai farmaci e ai dosaggi di provata efficacia<sup>369</sup>. L'applicazione di questi risultati, sebbene ottenuti in pazienti con CAD stabile, è stata estesa a tutti i pazienti con SCA-NSTE. Nei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, in assenza di controindicazioni, deve essere iniziata terapia con ACE-inibitore per via orale nell'arco della prima giornata di ricovero, mentre per tutte le altre categorie di pazienti il trattamento può essere iniziato durante il periodo di ospedalizzazione.

#### **Raccomandazioni per l'impiego degli ACE-inibitori**

- **In assenza di controindicazioni, la somministrazione a lungo termine di ACE-inibitori è indicata in tutti i pazienti con FE ventricolare sinistra <40%, nei pazienti diabetici e ipertesi e in quelli affetti da nefropatia cronica (I-A).**
- **In tutte le altre categorie di pazienti, gli ACE-inibitori possono essere presi in considerazione per prevenire la recidiva di eventi ischemici (IIa-B). Sono raccomandati i farmaci e i dosaggi di provata efficacia (IIa-C).**

#### **5.5.9 Antagonisti recettoriali dell'angiotensina II**

Recenti trial hanno chiaramente dimostrato che gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II (ARB) possono

essere impiegati nei pazienti con IM acuto e disfunzione ventricolare sinistra<sup>370,371</sup>, sia in sostituzione che in associazione agli ACE-inibitori. Al contrario di questi ultimi, non esistono dati incontrovertibili sul loro utilizzo come farmaci dotati di effetti antiaterogenici. In assenza di controindicazioni, nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra gli ARB devono essere somministrati nell'arco della prima giornata di ricovero.

#### **Raccomandazioni per l'impiego degli ARB**

- **Gli ARB devono essere presi in considerazione nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori e/o in quelli affetti da scompenso cardiaco e IM con FE ventricolare sinistra <40% (I-B).**

#### **5.5.10 Antagonisti recettoriali dell'aldosterone**

Lo spironolattone si è dimostrato efficace nel trattamento dei pazienti con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e grave scompenso cardiaco cronico (classe NYHA III-IV)<sup>372</sup>. Durante terapia cronica con spironolattone, in una piccola percentuale di pazienti è stata osservata la comparsa di ginecomastia dovuta al legame di questo composto con i recettori progestinici. L'eplerenone, un antialdosteronico di nuova generazione, con un'affinità per i recettori progestinici di 1000 volte inferiore a quella dello spironolattone, è stato valutato in un trial randomizzato con controllo placebo condotto in pazienti post-IM (con o senza sopraslivellamento del tratto ST) con disfunzione sistolica del ventricolo sinistro associata a scompenso cardiaco sintomatico o diabete mellito<sup>373</sup>. Il trattamento acuto con eplerenone per via orale, unitamente a terapia medica ottimale e approccio invasivo, è risultato associato ad un miglioramento della prognosi (morbilità e mortalità). Gli antagonisti dell'aldosterone devono essere evitati nei pazienti con insufficienza renale grave [creatinina sierica >2.5 mg/dl (221 µmol/l) nei maschi e >2.0 mg/dl (177 µmol/l) nelle femmine], iperkaliemia o non in grado di sottoporsi ad esami seriati per il monitoraggio della potassiemia.

#### **Raccomandazioni per l'impiego degli antagonisti recettoriali dell'aldosterone**

- **Gli antagonisti recettoriali dell'aldosterone possono essere presi in considerazione in pazienti post-IM, già in trattamento con ACE-inibitori e betabloccanti, con FE ventricolare sinistra <40% che presentino diabete o scompenso cardiaco, in assenza di insufficienza renale o iperkaliemia significative (I-B).**

#### **5.6 Riabilitazione e ripresa dell'attività fisica**

In seguito a SCA-NSTE è necessario valutare la capacità funzionale, nonché la capacità di svolgere attività quotidiane o lavorative che risultano entrambe influenzate dalla funzione cardiaca, dall'estensione della CAD, dalla presenza ed entità dell'ischemia residua e dalla propensione a sviluppare aritmie cardiache. Tutti i pa-

zienti che hanno avuto una SCA-NSTE devono sottoporsi ad ECG da sforzo (o ad altro test non invasivo in caso di inabilità all'esercizio o di ECG non interpretabile) entro 4-7 settimane dopo la dimissione<sup>374-376</sup>. Innanzitutto, l'attività fisica di tipo ricreazionale, agonistica o sessuale va ripresa al 50% della massima capacità di esercizio, espressa in equivalenti metabolici (METS), ed aumentata gradualmente nel tempo. I pazienti con funzione sistolica conservata (FE >40%) che non presentano ischemia inducibile o aritmie al test da sforzo possono riprendere l'attività lavorativa per 8 h al giorno nel caso di lavoro d'ufficio, oppure ad un carico di lavoro non superiore al 50% della massima capacità di esercizio nel caso di occupazioni manuali con giornate lavorative di non oltre 4 h nel primo mese e con incrementi mensili di 2 h successivamente. I pazienti con disfunzione sistolica moderata (FE 30-40%) o con evidenza di ischemia lieve al test da sforzo possono riprendere l'attività lavorativa d'ufficio limitatamente ad occupazioni manuali di tipo statico. I pazienti con disfunzione sistolica grave (FE <30%) o con evidenza di ischemia al test da sforzo possono riprendere l'attività lavorativa d'ufficio unicamente se la capacità di esercizio è >5 METS in assenza di sintomatologia. Per tutte le altre attività fisiche, compresa l'attività sessuale, può risultare utile eseguire un test non invasivo. Generalmente, i pazienti con una capacità di esercizio >5 METS possono riprendere un'attività sessuale regolare. Il medico deve informare il paziente sui tempi della ripresa dell'attività fisica e sessuale, tenendo conto dei parametri cardiaci sopramenzionati e di altri fattori quali lo stato della sede di accesso arterioso nel caso di pazienti sottoposti a cateterismo cardiaco. È comunque richiesta una stretta collaborazione tra il cardiologo e il medico curante.

### **Raccomandazioni per la riabilitazione e la ripresa dell'attività fisica**

- **In seguito a SCA-NSTE, è raccomandata la valutazione della capacità funzionale (I-C).**
- **Entro 4-7 settimane post-dimissione, i pazienti che hanno avuto una SCA-NSTE devono essere sottoposti ad ECG da sforzo (se tecnicamente eseguibile) oppure ad analogo test non invasivo per il rilievo di ischemia inducibile (IIa-C).**
- **Sulla base delle condizioni cardiovascolari e dei risultati della valutazione della capacità funzionale, i pazienti devono essere informati sui tempi e sulle modalità di ripresa dell'attività fisica sia di tipo ricreazionale che lavorativa e sessuale (I-C).**

## **6. Complicanze e loro gestione**

### **6.1 Complicanze emorragiche**

Le complicanze emorragiche rappresentano la forma più comune di complicanze di natura non ischemica che si verificano in pazienti con SCA-NSTE. Vengono utilizzate diverse definizioni per indicare il livello di

gravità di un sanguinamento, che includono la valutazione di alcuni aspetti clinici (localizzazione e impatto sullo stato emodinamico) e/o la necessità di emotrasfusione, nonché l'entità del calo dei valori di emoglobina (Tabella 7)<sup>377</sup>. L'emorragia è definita grave, potenzialmente fatale, maggiore o minore, anche se lo stesso termine può fare riferimento ad un diverso livello di gravità a seconda della definizione adottata. Questo implica che nell'ambito di una stessa casistica si possono osservare differenti tassi di complicanze emorragiche in base alle diverse definizioni usate per indicare il livello di gravità di un sanguinamento, rendendo difficile confrontare l'incidenza delle emorragie tra i vari studi.

Pur con queste limitazioni, la frequenza delle emorragie maggiori nelle SCA-NSTE si aggira tra il 2 e l'8% a seconda del trattamento impiegato, in particolare in rapporto al tipo e al dosaggio della terapia antitrombotica e antiplastrinica, alle procedure invasive eseguite così come in relazione ad altri fattori (Tabella 8)<sup>377,378</sup>. Per quanto riguarda i trial randomizzati, viene riportata un'incidenza <2% negli studi OASIS-2, PRISM e PURSUIT e >8% nello studio SYNERGY<sup>164,178,236</sup>, ma queste percentuali risultano solitamente più elevate nei registri. Nel registro CRUSADE, un'emotrasfusione, considerata come marker surrogato di emorragia maggiore, è stata attuata in oltre il 15% dei pazienti<sup>252</sup>, probabilmente per effetto di una più diffusa applicazione della strategia invasiva negli Stati Uniti. Sulla base dei

**Tabella 7.** Definizione di emorragia secondo i criteri TIMI<sup>380</sup> e GUSTO<sup>381</sup>.

Classificazione TIMI delle emorragie <sup>380</sup>	
Maggiori	Emorragia intracranica o sanguinamento clinicamente franco (anche a test di immagine) associati a diminuzione dei valori di emoglobina $\geq 5$ g/dl
Minori	Sanguinamento clinicamente franco (anche a test di immagine) associato a diminuzione dei valori di emoglobina tra 3 e <5 g/dl
Minime	Sanguinamento clinicamente franco (anche a test di immagine) associato a diminuzione dei valori di emoglobina <3 g/dl
Classificazione GUSTO delle emorragie <sup>381</sup>	
Gravi e potenzialmente fatali	Emorragia intracranica o sanguinamento che determina compromissione emodinamica che necessita di intervento
Moderate	Sanguinamento che necessita di emotrasfusione senza causare compromissione emodinamica
Lievi	Sanguinamento che non soddisfa i precedenti criteri

Tutte le definizioni TIMI tengono conto delle emotrasfusioni con le quali i valori di emoglobina sono aumentati di 1 g/dl per ogni unità di globuli rossi trasfusi.

**Tabella 8.** Analisi multivariata per emorragie maggiori in pazienti con infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST<sup>379</sup>.

Variabile	OR aggiustato	IC 95%	p
Età (per ogni aumento di 10 anni)	1.22	1.10-1.35	0.0002
Sesso femminile	1.36	1.07-1.73	0.0116
Storia di insufficienza renale	1.53	1.13-2.08	0.0062
Storia di sanguinamento	2.18	1.14-4.08	0.014
Pressione arteriosa media (per ogni riduzione di 20 mmHg)	1.14	1.02-1.27	0.019
Diuretici	1.91	1.46-2.49	<0.0001
EBPM da sole	0.68	0.50-0.92	0.012
EBPM ed ENF	0.72	0.52-0.98	0.035
Inibitori della GPIIb/IIIa da soli	1.86	1.43-2.43	<0.0001
Trombolitici e inibitori della GPIIb/IIIa	4.19	1.68-10.4	0.002
Inotropi per via endovenosa	1.88	1.35-2.62	0.0002
Cateterismo cardiaco destro	2.01	1.38-2.91	0.0003

EBPM = eparine a basso peso molecolare; ENF = eparina non frazionata; GP = glicoproteina; IC = intervallo di confidenza; OR = odds ratio. Test di Hosmer-Lomeshow  $p = 0.70$ ; statistica  $c = 0.73$ .

dati relativi ai 24 045 pazienti del registro GRACE, l'incidenza globale di sanguinamento maggiore è risultata del 3.9% nei pazienti con SCA-STE, del 4.7% in quelli con SCA-NSTE e del 2.3% in quelli affetti da angina instabile<sup>379</sup>.

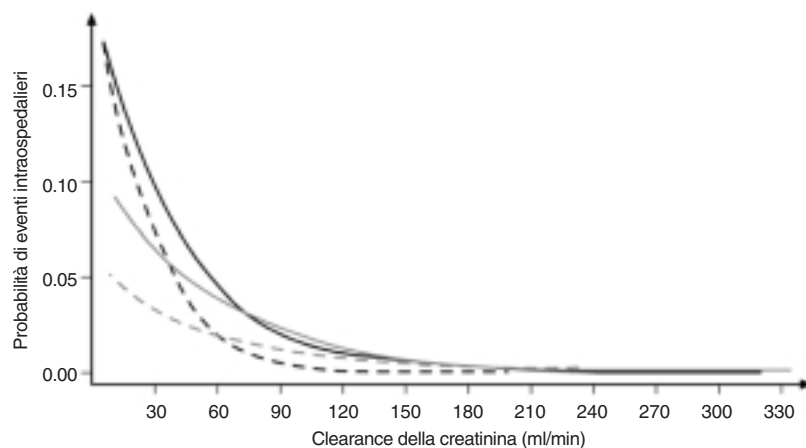
#### 6.1.1 Fattori predittivi di rischio emorragico

Nello studio GRACE i fattori predittivi indipendenti di rischio emorragico sono risultati l'età avanzata (OR 1.22 per ogni aumento di 10 anni,  $p = 0.0002$ ), il sesso femminile (OR 1.36,  $p = 0.0116$ ), un pregresso sanguinamento (OR 2.18,  $p = 0.014$ ), il ricorso alla PCI (OR 1.63,  $p = 0.0005$ ), una storia di insufficienza renale (OR 1.53,  $p = 0.0062$ ) e l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa (OR 1.86,  $p = 0.0001$ ) (Tabella 8)<sup>379</sup>. Anche la prescrizione di dosi eccessive di farmaci, soprattutto nelle donne e nei pazienti anziani o affetti da insufficienza renale, può comportare un aumento del rischio emorragico<sup>168</sup>. La presenza di disfunzione renale riveste un ruolo cruciale, giacché il rischio di sanguina-

mento aumenta in maniera esponenziale con il decrescere della CrCl<sup>176,382</sup> a partire già da valori <60 ml/min. Occorre che i dosaggi appropriati dei farmaci antitrombotici vengano meglio definiti in funzione del grado di insufficienza renale.

Inoltre, le stesse caratteristiche di base, come l'età, il sesso e la disfunzione renale condizionano il rischio di morte e di sanguinamento. Nel registro GRACE, l'aumento del rischio di sanguinamento con il ridursi della funzione renale era associato ad un incremento del rischio di morte (Figura 10). Questo implica che nei pazienti ad alto rischio occorre attenzione quando si decide di intraprendere un approccio invasivo aggressivo e/o trattamenti anticoagulanti/antiaggreganti. Particolare attenzione deve essere posta ai dosaggi più appropriati di anticoagulanti nei pazienti affetti da nefropatia cronica.

In recenti studi, i valori basali di emoglobina ed ematocrito sono risultati anch'essi fattori predittivi indipendenti di complicanze emorragiche, sia correlate sia non correlate a procedure invasive<sup>383</sup>.



**Figura 10.** Curve di Kernel di mortalità intraospedaliera (linee nere) e di sanguinamento (linee grigie) in rapporto ai valori di clearance della creatinina in pazienti trattati con eparina non frazionata (linee continue) o eparine a basso peso molecolare (linee tratteggiate). Riprodotta con permesso da Collet et al.<sup>382</sup>.



### 6.1.2 Impatto del sanguinamento sulla prognosi

L'occorrenza di sanguinamento influenza in modo rilevante la prognosi. Nel registro GRACE, le emorragie maggiori sono risultate associate ad un aumentato rischio di mortalità intraospedaliera (OR 1.64, IC 95% 1.18-2.28,  $p < 0.001$ )<sup>379</sup>. Sulla base dei dati di alcuni studi e di un'ampia metanalisi di trial e registri, su un totale di oltre 30 000 pazienti, i sanguinamenti maggiori sono risultati associati ad un aumento di 4 volte del rischio di morte, di 5 volte del rischio di recidiva di IM e di 3 volte del rischio di ictus a 30 giorni<sup>377-379,384</sup>. Un'analisi che ha raggruppato i dati di quattro trial clinici randomizzati, per un numero complessivo di 26 452 pazienti con SCA, ha evidenziato un graduale incremento del rischio di mortalità a 30 giorni e a 6 mesi in relazione alla gravità del sanguinamento. L'HR di morte ad 1 mese era pari a 1.6, 2.7 e 10.6 rispettivamente per le emorragie lievi, moderate e gravi (secondo i criteri GUSTO), mentre a 6 mesi era pari a 1.4, 2.1 e 7.5<sup>384</sup>. Un andamento analogo è stato osservato per la prognosi in rapporto al sanguinamento sia correlato che non correlato alle manovre invasive, nonché in altri contesti clinici come la PCI<sup>384</sup>. Nello studio OASIS-5, il rischio di eventi ischemici a 30 giorni è risultato chiaramente influenzato dall'occorrenza di emorragie maggiori. I pazienti che hanno sviluppato sanguinamento maggiore, in confronto a quelli nei quali non si sono verificati sanguinamenti, mostravano un'incidenza di morte del 12.9 vs 2.8%, un rischio di IM del 13.9 vs 3.6% e un rischio di ictus del 3.6 vs 0.8%. Un risultato simile, sebbene con un incremento inferiore del rischio, è stato osservato in relazione ai sanguinamenti minori<sup>176</sup>. Oltre i 30 giorni, il rischio di sanguinamento è meno elevato ma non assente, poiché l'attuale trattamento delle SCA-NSTE, che prevede l'impiego della duplice terapia antiplastrinica, ne determina un incremento a lungo termine<sup>378,385</sup>.

Diversi fattori contribuiscono ad influenzare negativamente il decorso clinico associato agli episodi emorragici. L'insufficienza renale, come le ripercussioni emodinamiche del sanguinamento, ed i potenziali effetti nocivi della trasfusione sono fra le cause dell'aumentato rischio. Inoltre, l'occorrenza di sanguinamento innesca uno stato protrombotico e proinfiammatorio. Una sostanziale diminuzione del rischio può plausibilmente essere ottenuta con la sospensione dei farmaci antiplastrinici e antitrombotici che, tuttavia, per un fenomeno di reazione condurrebbe ad un aumento del rischio di eventi. Tuttavia, tenuto conto che gli episodi emorragici ed ischemici condividono fondamentalmente gli stessi fattori di rischio, i pazienti a rischio più elevato sono esposti ad entrambi i rischi e sono quindi anche sottoposti alle strategie farmacologiche o invasive più aggressive. Di conseguenza, l'occorrenza di sanguinamento può semplicemente rappresentare un fattore precipitante di un decorso sfavorevole in una popolazione fragile.

### 6.1.3 Gestione delle complicanze emorragiche

La prevenzione degli episodi di sanguinamento è divenuta un obiettivo prioritario al pari della prevenzione degli eventi ischemici. Nello studio OASIS-5, la differenza di mortalità osservata nei due gruppi di trattamento era per la maggior parte ascrivibile ad una riduzione dei sanguinamenti nel gruppo assegnato a fondaparinux. La valutazione del rischio nei pazienti con SCA-NSTE deve pertanto tenere conto del rischio di complicanze sia trombotiche sia emorragiche. La prevenzione degli episodi di sanguinamento deve incentrarsi sulla scelta dei farmaci più sicuri ai dosaggi più appropriati (in base all'età, al sesso e ai livelli di CrCl), su una durata ridotta del trattamento antitrombotico, sull'impiego combinato di farmaci antitrombotici e antiplastrinici secondo le indicazioni raccomandate, nonché sulla scelta dell'approccio femorale o radiale qualora debba essere eseguita una PCI o una coronarografia. Inoltre, nel caso di una procedura invasiva programmata, devono essere evitati ritardi inutili giacché questi prolungano il tempo durante il quale il paziente è a rischio di sanguinamento.

Gli episodi di sanguinamento minore, se non persistenti, non implicano la necessità di sospendere il trattamento attivo. In presenza di sanguinamento maggiore non controllabile, come nel caso di sanguinamento gastrointestinale o retroperitoneale, di emorragia intracranica o di grave perdita di sangue, occorre sospendere e neutralizzare sia la terapia antiplastrinica sia quella antitrombotica. Viceversa, qualora l'emorragia sia controllabile con interventi locali, non si rende necessaria la sospensione del trattamento<sup>386</sup>. Nella pratica clinica, il rischio che deriva dall'interruzione della terapia antiplastrinica e antitrombotica deve essere confrontato con il rischio di eventi trombotici, soprattutto nei pazienti sottoposti a rivascolarizzazione e ad impianto di stent. Il rischio di eventi trombotici acuti in seguito a sospensione del trattamento è massimo dopo 4-5 giorni e persiste fino a 30 giorni<sup>378</sup>.

L'effetto dell'ENF può essere totalmente inibito dalla somministrazione di dosi equimolari di protamina solfato, che ne neutralizza l'attività anti-IIa. Viceversa, la protamina solfato induce solo una parziale riduzione dell'attività anti-Xa esercitata dalle EBPM e dal fondaparinux, nel qual caso viene raccomandata la somministrazione di fattore VII ricombinante<sup>387</sup>, anche se non esistono dati certi che questo si traduca in un efficace controllo del sanguinamento. Infatti, dati recenti hanno riportato un aumentato rischio di complicanze trombotiche associate all'impiego del fattore VIIa ricombinante<sup>387</sup>.

Anche la neutralizzazione dell'attività antiplastrinica è problematica. L'aspirina e il clopidogrel sono degli inibitori plastrinici irreversibili, i cui effetti, che vengono lentamente annullati dalla progressiva formazione di nuove piastrine (circa 10-20% al giorno), persistono fino a 5-10 giorni dopo la sospensione del trat-

tamento. Nessun composto si è dimostrato in grado di neutralizzare in modo significativo l'attività farmacologica del clopidogrel. Per far fronte ad un prolungato tempo di sanguinamento, la trasfusione di piastrine costituisce l'unica soluzione per arrestare gli effetti del clopidogrel e dell'aspirina: sulla base del consenso degli esperti, giacché non esistono chiare evidenze a riguardo, la dose minima raccomandata negli adulti è  $0.5-0.7 \times 10^{11}$  piastrine ogni 7 kg di peso corporeo<sup>388</sup>.

Gli inibitori della GPIIb/IIIa sono dotati di diverse proprietà farmacologiche che vanno tenute in debita considerazione al momento di valutarne le modalità di reversibilità. Grazie al fatto che solo modeste concentrazioni di abciximab circolano nel plasma in forma libera, un'infusione di piastrine accresce il numero di recettori attivi della GPIIb/IIIa, consentendo il recupero di una normale emostasi. Ciononostante, se da un lato l'infusione di piastrine può risultare di beneficio nei pazienti che sviluppano un sanguinamento maggiore correlato all'impiego dell'abciximab, dall'altro non esistono raccomandazioni in merito ai dosaggi necessari a neutralizzarne gli effetti antiplastrinici. Per quanto riguarda il tirofiban e l'eptifibatide, invece, essendo essi eliminati per via renale, in pazienti con normale funzione renale l'attività plastrinica di base tende a normalizzarsi entro 4-8 h dalla sospensione dell'infusione. In questi casi, qualora sia necessaria un'immediata neutralizzazione dell'inibizione plastrinica, l'infusione di piastrine da sola può rivelarsi insufficiente, a causa delle elevate concentrazioni di molecole che circolano liberamente. In questi casi, la somministrazione di plasma contenente fibrinogeno può ripristinare l'aggregabilità plastrinica<sup>254,389</sup>.

La terapia antiplastrinica e/o antitrombotica può essere ripresa solo dopo aver ottenuto un assoluto controllo dell'emorragia per almeno 24 h. In caso di ulcera peptica, la ripresa del trattamento antiplastrinico, indipendentemente dal tipo di farmaco o dalla combinazione di farmaci utilizzati, deve essere associata alla somministrazione degli inibitori della pompa protonica.

#### 6.1.4 Impatto dell'emotrasfusione

Sebbene allo stato attuale non vi sia un accordo unanime sulla reale efficacia e sicurezza dell'emotrasfusione nel contesto delle SCA-NSTE, questa può rivelarsi necessaria per controllare gli stati di anemia e di compromissione emodinamica. Nei pazienti anziani affetti da IM acuto con valori di ematocrito  $<30\%$  è stato osservato un miglioramento della prognosi in seguito ad emotrasfusione. Verosimilmente, effetti favorevoli possono riscontrarsi per valori di ematocrito tra  $30-33\%$ <sup>390</sup>, mentre per valori più elevati non sono al momento disponibili prove certe. In un report l'emotrasfusione ha determinato un miglioramento della prognosi a 1 mese nei pazienti con STEMI che mostravano valori di emoglobina basale  $<12$  g/dl<sup>391</sup>, ma allo stesso tempo è stato documentato un aumentato rischio di morte, IM e ischemia refrattaria nei pazienti con SCA-NSTE. In maniera

analogamente, in una metanalisi comprendente 24 000 pazienti con SCA, l'emotrasfusione è risultata associata ad un peggioramento del decorso clinico, anche dopo aggiustamento per le caratteristiche demografiche e le procedure intraospedaliere<sup>383</sup>. In una metanalisi ancora più recente è stato riportato un aumento del  $20\%$  della mortalità nei pazienti che avevano ricevuto un'emotrasfusione<sup>392</sup>.

Alcuni trial randomizzati di piccole dimensioni hanno valutato l'efficacia dell'emotrasfusione in pazienti critici o sottoposti a chirurgia vascolare o con trauma recente, evidenziando la mancanza di effetti sulla mortalità se non addirittura una riduzione della sopravvivenza<sup>393-396</sup>. In due trial clinici su pazienti critici affetti da patologie acute (incluse quelle cardiache), trattati in unità di terapia intensiva, una strategia trasfusionale restrittiva si è dimostrata più efficace, rispetto ad una di tipo liberale in termini di mortalità e disfunzione multiorgano a 30 giorni. Non sono state tuttavia osservate differenze di decorso clinico a 30 giorni nei pazienti cardiopatici. In questi due trial, l'emotrasfusione è stata effettuata per livelli di emoglobina  $<7$  g/dl allo scopo di raggiungere valori compresi tra 7 e 9 g/dl nel braccio strategia restrittiva e tra 10 e 12 g/dl nel braccio strategia liberale<sup>394,395</sup>. Malgrado la realizzazione di numerosi studi al riguardo, non sono stati ancora definiti i valori ottimali di ematocrito ed emoglobina da raggiungere mediante emotrasfusione in pazienti anemici (con o senza malattia cardiovascolare).

Non è chiaramente noto perché l'emotrasfusione possa associarsi ad una prognosi sfavorevole. Tra le ipotesi proposte vi sono un'alterazione degli eritrociti e della biologia dell'ossido nitrico delle emazie conservate, una maggiore affinità dell'emoglobina per l'ossigeno in seguito a deplezione di 2,3-difosfoglicerato, che causa un mancato rilascio dell'ossigeno a livello tissutale, e un'aumentata attivazione di mediatori infiammatori<sup>397-399</sup>.

In conclusione, le informazioni disponibili sull'efficacia dell'emotrasfusione e sulle sue indicazioni devono essere analizzate in maniera critica. In presenza di anemia lieve-moderata (con valori di ematocrito  $>25\%$  o di emoglobina  $>8$  g/dl), l'emotrasfusione può provocare un aumentato rischio di morte a 30 giorni e deve pertanto essere evitata se lo stato anemico è ben tollerato dal punto di vista emodinamico. Un'emotrasfusione deve invece essere effettuata per valori inferiori di ematocrito o di emoglobina<sup>383</sup>.

#### Raccomandazioni per la gestione delle complicanze emorragiche

- **La valutazione del rischio emorragico costituisce parte integrante del processo decisionale. Il rischio emorragico aumenta in funzione di dosaggi elevati o eccessivi di farmaci antitrombotici, della durata del trattamento, dell'associazione di più farmaci antitrombotici, del cambio tra differenti farmaci anticoagulanti, nonché dell'età avanzata,**

- di una ridotta funzione renale, di un basso peso corporeo, del sesso femminile, dei valori basali di emoglobina e dell'uso di procedure invasive (I-B).**
- **Il rischio emorragico deve essere sempre preso in considerazione quando si debba definire una strategia terapeutica. Nei pazienti ad elevato rischio emorragico devono essere privilegiate le terapie farmacologiche, sia di associazione che non, e tutte quelle procedure non farmacologiche (accesso vascolare) che notoriamente comportano un ridotto rischio di sanguinamento (I-B).**
  - **L'occorrenza di sanguinamento minore deve essere preferibilmente gestita senza sospendere il trattamento attivo (I-C).**
  - **L'occorrenza di sanguinamento maggiore comporta la necessità di sospendere e/o inibire entrambe le terapie antiplastrinica e anticoagulante, a meno che il sanguinamento non possa essere controllato in maniera adeguata da specifici interventi sull'emostasi (I-C).**
  - **L'emotrasfusione può esercitare effetti deleteri sul decorso clinico e deve pertanto essere valutata individualmente, ma deve essere comunque evitata nei pazienti emodinamicamente stabili con valori di ematocrito >25% o di emoglobina >8 g/dl (I-C).**

## 6.2 Trombocitopenia

Per trombocitopenia si intende una riduzione del numero delle piastrine al di sotto di  $100\,000\ \mu\text{L}^{-1}$  o di oltre il 50% rispetto ai valori basali. La trombocitopenia è definita moderata per valori di conta piastrinica compresi tra  $20\,000$  e  $50\,000\ \mu\text{L}^{-1}$  e grave per valori  $<10\,000\ \mu\text{L}^{-1}$ .

### 6.2.1 Trombocitopenia da eparina

In corso di trattamento con ENF o EBPM può svilupparsi trombocitopenia, che assume un diverso significato e un differente potenziale in termini di complicanze a seconda se sia di tipo immunomediato oppure non immunomediato.

In circa il 15% dei pazienti trattati con ENF si osserva generalmente una lieve e transitoria diminuzione del numero delle piastrine circolanti nell'arco di 1-4 giorni dall'inizio della terapia. Questo fenomeno è solitamente non immunomediato, comportando solo raramente una drastica riduzione dei livelli piastrinici, e tende a regredire spontaneamente anche senza sospendere il trattamento. La pseudo-trombocitopenia rappresenta un artefatto di laboratorio dovuto all'agglutinazione di piastrine EDTA-dipendente e può essere evitata mediante la raccolta del campione di sangue con citrato in sostituzione dell'EDTA.

La forma immunomediata di HIT costituisce una pericolosa complicanza che ingenera spesso eventi tromboembolici gravi, non è dose-dipendente, provoca generalmente un drastico calo del numero delle piastrine (pari almeno al 50%) e si sviluppa di solito dopo 5-14 giorni dall'inizio della terapia<sup>400</sup>, o ancora prima, nei pazienti che hanno assunto ENF nei 3 mesi precedenti

ti<sup>401</sup>. Sono stati riportati anche casi di HIT tardiva, verificatasi alcuni giorni o settimane dopo l'interruzione della terapia eparinica<sup>402</sup>. L'analisi dei meccanismi e delle cause della HIT esula dagli scopi di questo documento. Nel caso di sospetta HIT, la conferma di laboratorio può essere ottenuta mediante l'impiego di svariati test, ma il trattamento va istituito immediatamente senza attendere i risultati di laboratorio.

Una HIT deve essere sospettata in presenza di un calo di oltre il 50% della conta piastrinica o di una riduzione del numero delle piastrine al di sotto di  $100\,000\ \mu\text{L}^{-1}$ , nel qual caso deve essere assolutamente sospeso il trattamento con ENF o EBPM ed avviata una terapia anti-trombotica alternativa, anche in assenza di complicanze trombotiche. Possono essere impiegati gli eparinoidi come il danaparoido sodico (Orgaran), malgrado siano state osservate *in vitro* reazioni crociate degli autoanticorpi della HIT con l'ENF e le EBPM senza apparentemente causare trombosi. In alternativa, possono essere utilizzati i DTI, come l'argatroban, oppure l'irudina e i suoi derivati, che non comportano alcun rischio di trombocitopenia e consentono un efficace controllo dell'attività antitrombotica mediante semplice monitoraggio dell'aPTT<sup>403</sup>. In teoria, per i suoi effetti altamente anti-trombotici e per l'assenza di reazioni crociate con le piastrine, anche il pentasaccaride fondaparinux potrebbe essere preso in considerazione<sup>404</sup>, ma il suo impiego per questa indicazione non è stato ancora approvato.

### 6.2.2 Trombocitopenia da inibitori della glicoproteina IIb/IIIa

In trial clinici che prevedevano la somministrazione parenterale di inibitori della GPIIb/IIIa è stata riportata un'incidenza di trombocitopenia compresa tra 0.5 e 5.6%, percentuali equiparabili a quelle riscontrate con l'assunzione di ENF da sola<sup>244,405-407</sup>. L'incidenza di grave trombocitopenia risulta più che raddoppiata con l'impiego dell'abciximab rispetto al placebo, mentre risulta inferiore con l'eptifibatide (0.2% nel PURSUIT)<sup>235</sup> o con il tirofiban. Nello studio TARGET, casi di trombocitopenia si sono verificati nel 2.4% dei pazienti trattati con abciximab e nello 0.5% di quelli trattati con tirofiban ( $p < 0.001$ )<sup>408</sup>. Ancora una volta, l'analisi dei meccanismi e delle cause alla base della trombocitopenia da inibitori della GPIIb/IIIa esula dagli scopi di questo documento.

Una trombocitopenia grave da inibitori della GPIIb/IIIa può rimanere asintomatica e manifestarsi solamente con sanguinamento minore nella sede di accesso e con modesto stravasamento di sangue. L'occorrenza di sanguinamento maggiore è rara, ma può essere potenzialmente fatale. Nei pazienti trattati con inibitori della GPIIb/IIIa, si raccomanda di eseguire una conta piastrinica entro 8 h dall'inizio della loro infusione o quando si verifica un sanguinamento. Nel caso di trombocitopenia acuta ( $<10\,000\ \mu\text{L}^{-1}$ ), è raccomandata la sospensione della terapia con inibitori della GPIIb/IIIa, come anche della terapia eparinica (ENF ed EBPM). In

presenza di sanguinamento, è indicata una trasfusione di piastrine. È stata anche avanzata la possibilità di somministrare supplementi di fibrinogeno mediante plasma fresco congelato o crioprecipitato, sia da soli sia in associazione a trasfusione di piastrine<sup>254</sup>.

In seguito all'interruzione della terapia farmacologica, la trombocitopenia da tirofiban regredisce mediamente dopo 2.1 giorni (range 1-6 giorni), mentre quella da abciximab dopo 4.5 giorni (range 1-24 giorni). La trombocitopenia da inibitori della GPIIb/IIIa presenta una prognosi più sfavorevole con un'incidenza maggiore, a 30 giorni, di sanguinamento, ischemia ricorrente, rivascolarizzazione urgente e morte<sup>408</sup>.

### **Raccomandazioni per la gestione della trombocitopenia**

- **In presenza di trombocitopenia significativa (numero delle piastrine al di sotto di 100 000  $\mu\text{l}^{-1}$  o una riduzione di oltre il 50%) durante trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa e/o eparina (ENF o EBPM) è necessaria l'immediata sospensione di questi farmaci (I-C).**
- **In presenza di trombocitopenia grave (<10 000  $\mu\text{l}^{-1}$ ) da inibitori della GPIIb/IIIa è necessaria una trasfusione piastrinica con o senza supplementi di fibrinogeno con plasma fresco congelato o crioprecipitato in caso di sanguinamento (I-C).**
- **In presenza di HIT sospetta o nota è giustificata la sospensione della terapia eparinica (ENF ed EBPM) e, in caso di complicanze trombotiche, possono essere impiegati come anticoagulanti i DTI (I-C).**
- **La HIT può essere prevenuta mediante l'impiego di anticoagulanti che non aumentano il rischio di sviluppare HIT, come il fondaparinux o la bivalirudina, o mediante brevi somministrazioni di eparina (ENF o EBPM) nei casi in cui questi farmaci sono scelti come anticoagulanti (I-B).**

## **7. Popolazioni e condizioni particolari**

Alcune particolari popolazioni richiedono delle valutazioni suppletive nella gestione della SCA-NSTE. Le categorie di pazienti riportate di seguito sono a forte rischio di eventi cardiaci avversi e necessitano di strategie terapeutiche alternative. Sebbene vengano analizzate separatamente, esiste un'ampia sovrapposizione tra i vari sottogruppi, giacché, ad esempio, molti pazienti anziani sono di sesso femminile e/o presentano insufficienza renale, diabete o anemia. In questa sezione verranno fornite alcune indicazioni per queste popolazioni e si rimanda ad altre pubblicazioni per una completa disamina<sup>391,409-412</sup>.

### **7.1 Il paziente anziano**

Il numero di pazienti anziani affetti da CAD è aumentato considerevolmente a livello mondiale. Sebbene non esista una definizione univoca di ciò che rappresenta il termine "anziano", più comunemente ci si riferisce

a pazienti di età >65 o >75 anni. Per quanto la delimitazione posta da questi due cut-off risulta generalmente utile, è pur vero che il rischio di mortalità aumenta in maniera curvilinea continua per ogni decade di età dopo i 50 anni. Ne deriva che i pazienti coronaropatici di età >75 anni sono ad elevato rischio di eventi cardiaci avversi quali morte, ictus, IM e scompenso cardiaco. Negli Stati Uniti, i soggetti di età >75 anni costituiscono solamente il 6% dell'intera popolazione, ma incidono per il 37% sulle ospedalizzazioni per IM acuto e per il 60% sulla mortalità correlata all'IM<sup>413</sup>.

La percentuale di pazienti >75 anni inclusa nei registri europei sulle SCA-NSTE varia dal 27% al 34.1%<sup>414,415</sup>, con un tasso di mortalità 2 volte superiore a quello dei pazienti <75 anni<sup>415</sup>. A fronte della congrua proporzione di pazienti anziani inclusa nei registri, quelli con età >75 anni arruolati nei trial odierni rappresentano meno del 10%<sup>416</sup>. Inoltre, è stato recentemente dimostrato che i pazienti anziani arruolati nei trial sulle SCA-NSTE presentano un numero di patologie concomitanti, in particolare insufficienza renale e scompenso cardiaco, di gran lunga inferiore a quello della popolazione complessiva di pazienti anziani ospedalizzati presso gli stessi istituti<sup>417</sup>. Pertanto risulta discutibile la trasferibilità dei risultati dei trial, che hanno arruolato in maniera preponderante pazienti più giovani, ad una popolazione più anziana e tendenzialmente più ammalata. Sulla base di queste considerazioni, nei pazienti anziani la valutazione del rapporto rischio/beneficio di una strategia terapeutica, che tenga conto dell'aspettativa di vita, delle preferenze del paziente e delle eventuali comorbilità, deve essere effettuata prima dell'esecuzione di strategie e terapie invasive che comportano un aumentato rischio emorragico e/o il rischio di sviluppare insufficienza renale.

#### **7.1.1 Valutazione diagnostica precoce nel paziente anziano**

La presentazione clinica di una SCA-NSTE nel paziente anziano può talvolta essere complessa, poiché in questa popolazione la sintomatologia è verosimilmente lieve e caratterizzata spesso da sintomi atipici e assenza di dolore toracico. I sintomi ricorrenti sono respiro affannato (49%), diaforesi (26%), nausea e vomito (24%) e sincope (19%)<sup>48,49</sup>. Nei pazienti anziani con IM, l'ECG risulta il più delle volte non diagnostico, senza evidenza di sopraslivellamento o sottoslivellamento del tratto ST nel 43% dei casi. Anche il riscontro di scompenso cardiaco conclamato è frequente e il 41% dei pazienti mostra sintomi di scompenso cardiaco al momento del ricovero<sup>418</sup>. Pertanto, nei pazienti anziani con sintomi atipici deve essere fortemente sospettata la presenza di una SCA-NSTE, anche in mancanza di rilievi elettrocardiografici specifici.

#### **7.1.2 Considerazioni terapeutiche**

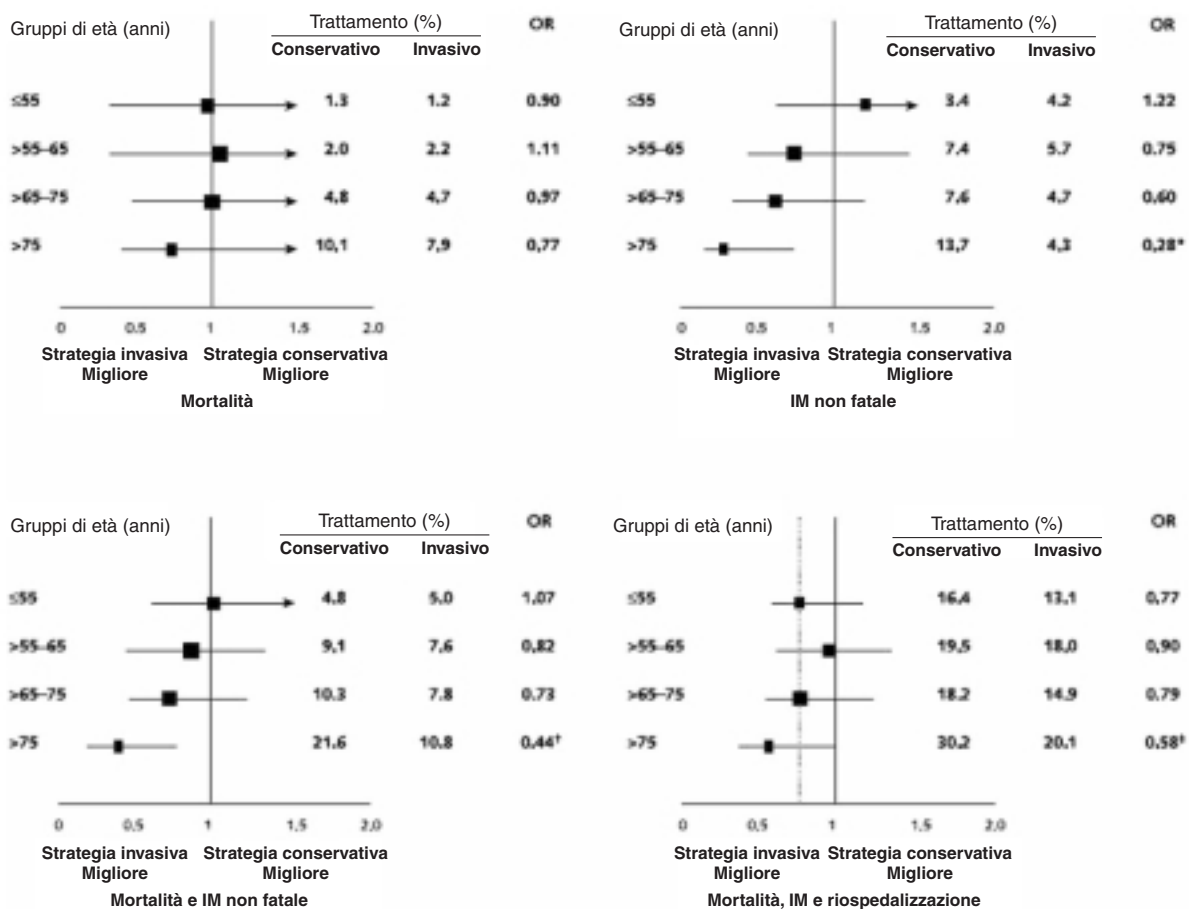
Il rischio emorragico correlato all'impiego delle EBPM è più elevato nei pazienti anziani<sup>379,419</sup>. Una segnalazio-



ne che deponesse per un maggiore effetto terapeutico delle EBPM rispetto all'ENF non ha trovato conferma all'analisi multivariata dopo aggiustamento per le più importanti caratteristiche basali dei pazienti anziani in rapporto ai più giovani<sup>419</sup>. Nell'OASIS-5, i pazienti >65 anni hanno mostrato un'incidenza più elevata di complicanze emorragiche in confronto ai pazienti di età inferiore, ma con un rischio di sanguinamento significativamente più basso con il fondaparinux rispetto all'enoxaparina<sup>176</sup>. La metanalisi di tutti i trial condotti con l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa ha dimostrato un ridotto beneficio terapeutico nei pazienti più anziani (OR 0.86 nei pazienti <60 anni vs 0.96 in quelli >70 anni, p per l'interazione 0.10), mentre i sanguinamenti maggiori sono risultati più frequenti, nell'ordine del 60%<sup>229</sup>. Lo studio CURE, tuttavia, ha riportato un beneficio più uniforme in termini di riduzione assoluta di morte, IM e ictus di circa il 2% nei pazienti anziani (>65 anni) in trattamento con clopidogrel + aspirina rispetto alla sola aspirina<sup>167</sup>. In questa categoria di pazienti, la valutazione del rapporto rischio/beneficio di queste terapie deve essere personalizzata in base al profilo terapeutico e alle patologie concomitanti. Inol-

tre, particolare attenzione va posta al dosaggio dei farmaci antitrombotici in quanto un sovradosaggio, come documentato dal registro CRUSADE, determina nei pazienti anziani un'incidenza significativamente più elevata di sanguinamento<sup>168</sup>.

Tendenzialmente, è poco probabile che i pazienti anziani vengano sottoposti a strategia invasiva dopo una SCA-NSTE e studi osservazionali non sono riusciti a dimostrare un immediato beneficio sulla sopravvivenza in confronto ai pazienti più giovani<sup>252</sup>. Ciononostante, un'analisi per sottogruppi di uno dei più ampi trial randomizzati di confronto tra un approccio invasivo e uno conservativo, che ha utilizzato le moderne strategie interventistiche (stent e inibitori della GPIIb/IIIa), ha dimostrato un considerevole effetto terapeutico a favore della strategia invasiva<sup>420</sup> (Figura 11). Nei pazienti >75 anni è stata evidenziata una riduzione relativa di morte e IM non fatale del 56%, a fronte però di un rischio 3 volte superiore di sanguinamento maggiore intraospedaliero. Sebbene lo studio FRISC-2 non abbia arruolato pazienti con età >75 anni, la massima riduzione della mortalità e di IM non fatale è stata osservata nei pazienti >65 anni ad un follow-up di 5



**Figura 11.** Eventi clinici nei pazienti dello studio TACTICS-TIMI-18 stratificati per età (strategia invasiva vs strategia conservativa)<sup>420</sup>. Riprodotta con permesso. Odds ratio (OR) per morte; infarto miocardico (IM) non fatale; morte e IM non fatale; e morte, IM e riospedalizzazione per sindrome coronarica acuta a 6 mesi in pazienti con angina instabile o IM senza soprasslivellamento del tratto ST. I dati sono stratificati per gruppi di età: ≤55 anni (n = 716), >55-65 anni (n = 614), >65-75 anni (n = 612) e >75 anni (n = 278). La linea tratteggiata indica la stima puntuale dell'endpoint primario nell'intera popolazione. \* p = 0.010; † p = 0.016; ‡ p = 0.05.

anni (strategia invasiva vs non invasiva 24.4 vs 31.5%, OR 0.77, IC 0.64-0.93)<sup>122</sup>. Complessivamente, questi risultati indicano che la strategia invasiva è associata globalmente ad un miglior decorso clinico a lungo termine. Il rapporto rischio/beneficio deve comunque essere valutato attentamente nei pazienti anziani nei quali si prenda in considerazione un trattamento invasivo di routine. Con l'avanzare dell'età, diventa sempre più importante adottare strategie e/o farmaci volti a minimizzare il rischio di sanguinamento e di decorso sfavorevole. È inoltre sempre necessario misurare i livelli di CrCl allo scopo di adattare i dosaggi dei farmaci che sono eliminati esclusivamente o quasi completamente per via renale (vedere Sezione 7.4 Nefropatia cronica).

### **Raccomandazioni per la gestione del paziente anziano**

- **I pazienti anziani (>75 anni) presentano spesso sintomi atipici. Un accurato screening per SCA-NSTE deve essere intrapreso a livelli di sospetto inferiori rispetto a quelli dei pazienti più giovani (<75 anni) (I-C).**
- **Nei pazienti anziani il trattamento deve essere personalizzato in base all'aspettativa di vita, alle preferenze del paziente e alla presenza di patologie concomitanti, allo scopo di minimizzare il rischio e di migliorare l'outcome in termini di mortalità e morbilità in questa popolazione fragile ma ad elevato rischio (I-C).**
- **I pazienti anziani possono essere presi in considerazione per un'immediata strategia invasiva di routine dopo un'accurata valutazione dell'intrinseco aumento del rischio di complicanze periprocedurali, in particolare durante CABG (I-B).**

### **7.2 Sesso**

Generalmente le donne subiscono il loro primo evento cardiovascolare mediamente 10 anni più tardi degli uomini e, di conseguenza, nel caso delle SCA-NSTE, sono tendenzialmente più anziane e affette da un numero maggiore di patologie concomitanti, compresi la disfunzione renale e lo scompenso cardiaco. In registri europei l'età media delle donne con SCA-NSTE era di 6 anni superiore a quella degli uomini (71 vs 65 anni). In media il 45% delle donne aveva un'età >75 anni, contro il 20.5% degli uomini. Il diabete era di più frequente riscontro nelle donne che negli uomini (26 vs 22%), mentre gli altri fattori di rischio erano distribuiti in maniera paritetica nei due sessi<sup>421</sup>. In un registro di 201 114 pazienti con primo IM, all'analisi multivariata è emerso che le donne più giovani avevano un'incidenza di mortalità a 30 giorni più elevata del 25% in confronto agli uomini. Il sesso, tuttavia, non è risultato un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza ad 1 anno. Le correlazioni tra età e sesso riscontrate nei casi di fatalità a breve termine possono essere spiegate da un'aumentata mortalità negli uomini in fase preospeda-

liera<sup>422</sup>. Comunque, nelle donne e negli uomini più anziani i tassi di mortalità erano simili nei due sessi dopo aggiustamento per patologie concomitanti. Nello studio GUSTO-2B, le donne con SCA-NSTE hanno mostrato una mortalità a 30 giorni significativamente superiore rispetto agli uomini, ma una simile incidenza di reinfarto. In un sottogruppo di pazienti con angina instabile, il sesso femminile è risultato avere un effetto protettivo indipendente<sup>423</sup>.

In generale, le donne con SCA-NSTE hanno meno probabilità di ricevere terapie basate sull'evidenza, oltre a procedure diagnostiche<sup>424</sup>. Nei registri europei, le donne risultano sottotrattate rispetto agli uomini, soprattutto per quanto riguarda la PCI (24.4 vs 22.9%) e la prescrizione del clopidogrel (49 vs 39%) e degli inibitori della GPIIb/IIIa (24.8 vs 23.8%). Per la maggior parte dei trattamenti non sono emerse differenze correlate al sesso nell'effetto terapeutico dei nuovi agenti terapeutici<sup>253,331,421-426</sup>. Alcuni trial, tuttavia, hanno riportato un numero maggiore di eventi avversi nelle donne, specie in quelle a rischio più basso, con l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa e la rivascolarizzazione precoce (sia PCI sia CABG). I dati dei registri non indicano il sesso come fattore indipendente di prognosi avversa. Pertanto, le donne devono essere valutate e trattate alla stregua degli uomini, ponendo particolare attenzione ai concomitanti fattori di rischio in caso di SCA-NSTE.

#### **7.2.1 Gli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nella donna**

Una metanalisi dei maggiori trial clinici sull'utilizzo degli inibitori della GPIIb/IIIa nelle SCA-NSTE ha dimostrato una mancanza di effetto terapeutico nelle donne, evidenziando una correlazione significativa tra il sesso e il trattamento prescritto con un beneficio terapeutico a favore degli uomini. È emersa anche una significativa interazione terapeutica a favore dei pazienti con positività della troponina<sup>229</sup>. In un'analisi che ha raggruppato gli studi condotti con abciximab, non sono state riscontrate differenze correlate al sesso in termini di protezione da eventi avversi, ma le donne hanno mostrato un'incidenza maggiore di sanguinamento<sup>427,428</sup>. È stato ipotizzato che le donne sono più verosimilmente affette da CAD non ostruttiva, nella quale il vantaggio terapeutico dei farmaci che agiscono sul processo aterotrombotico può risultare minimo<sup>429</sup>. In presenza di SCA-NSTE, l'impiego degli inibitori della GPIIb/IIIa è raccomandato soprattutto nelle donne che presentano un incremento dei livelli di troponina e un elevato rischio cardiovascolare.

#### **7.2.2 Rivascolarizzazione e strategia invasiva precoce nella donna**

In un contesto attuale di PCI eseguita con stent e inibitori della GPIIb/IIIa, una metanalisi degli studi che hanno adottato un approccio invasivo (rivascolarizzazione mediante PCI o CABG) ha dimostrato una ridu-

zione del rischio di morte a 2 anni del 23% (RR 0.77, IC 95% 0.60-0.99). Nell'esaminare separatamente i risultati nei due sessi, tuttavia, è risultato un beneficio terapeutico solo a favore degli uomini (RR 0.68, IC 95% 0.57-0.81), mentre nessun effetto favorevole è stato riscontrato nelle donne ad un follow-up compreso tra 6 mesi e 1 anno (RR 1.07, IC 95% 0.82-1.41)<sup>430</sup>. Entrambi gli studi RITA-3 e FRISC-2 hanno osservato un'incidenza maggiore di morte e IM non fatale nelle donne<sup>431,432</sup>. Nel TACTICS-TIMI-18 non sono state registrate differenze correlate al sesso per quanto attiene alla strategia invasiva. In rapporto all'approccio conservativo, la rivascolarizzazione ha determinato un miglioramento della prognosi nelle donne (OR 0.72, IC 95% 0.47-1.11) di entità pari a quella degli uomini (OR 0.64, IC 95% 0.47-0.88,  $p = 0.60$  per l'interazione fra i due sessi), con un beneficio superiore nelle pazienti con elevati livelli di cTnT (OR 0.47, IC 95% 0.26-0.83)<sup>433</sup>. Un miglior decorso clinico a lungo termine è stato evidenziato in donne consecutive assegnate all'approccio invasivo precoce<sup>434</sup>. Viceversa, al follow-up di 5 anni dello studio FRISC-2, la strategia invasiva non ha comportato alcun miglioramento della prognosi nelle donne (incidenza di morte e IM del 21.9% e 19.6% rispettivamente nei gruppi di approccio invasivo e di approccio conservativo), a fronte di un beneficio significativo riscontrato negli uomini [incidenza di morte e IM del 19.0% e 26.8%, rispettivamente, nei gruppi di approccio invasivo e di approccio conservativo (RR 0.70, IC 95% 0.59-0.86)] con una significativa interazione tra i due sessi ( $p = 0.01$ )<sup>122</sup>. Infine, una metanalisi più recente della Cochrane Collaboration ha evidenziato un beneficio significativo a lungo termine in relazione all'incidenza di morte e IM (RR 0.73, IC 95% 0.59-0.91) nelle donne assegnate a strategia invasiva, malgrado il riscontro di un rischio precoce<sup>313</sup>. Questi risultati contrastanti depongono per la necessità di ulteriori trial randomizzati volti a stabilire se una strategia invasiva di routine determini effetti favorevoli nel sesso femminile. Nel frattempo, si raccomanda di adottare un approccio invasivo di routine principalmente nelle pazienti che rispondono ai criteri di elevato rischio, in presenza quindi di ischemia in atto o di un'elevazione delle troponine, tenendo in debita considerazione eventuali patologie concomitanti.

### **Raccomandazioni per la gestione del paziente di sesso femminile**

- **Le donne devono essere valutate e trattate alla stregua degli uomini, ponendo particolare attenzione alla presenza di comorbidità (I-B).**

### **7.3 Diabete mellito**

La presenza di diabete mellito costituisce un fattore predittivo indipendente di aumentata mortalità nei pazienti con SCA-NSTE ed è associata ad un rischio di mortalità 2 volte superiore rispetto ai pazienti non diabetici<sup>435</sup>, evidenza che ne determina l'inclusione nella

categoria ad alto rischio. I pazienti diabetici presentano un maggior numero di comorbidità che comprendono la disfunzione renale, lo scompenso cardiaco, l'ictus e le malattie vascolari<sup>436</sup>. Nel complesso, il 20-30% circa dei pazienti con SCA-NSTE è affetto da diabete mellito, che nella maggior parte dei casi è di tipo 2 con resistenza all'insulina. I dati di recenti registri condotti negli Stati Uniti e in Europa indicano che l'incidenza di diabete mellito è in aumento tra i pazienti con SCA-NSTE, con un range del 29-35% in Europa. Tale patologia è di più frequente riscontro nelle donne che negli uomini (41.6 vs 30.7%). I pazienti diabetici sono spesso anche ipertesi (81 vs 66% nei non diabetici) e obesi (un indice di massa corporea  $>30 \text{ kg/m}^2$  è di più facile riscontro nei diabetici che nei non diabetici; rispettivamente, 25.5 vs 18.6%), e affetti da insufficienza renale (7.2 vs 2.4% nei non diabetici)<sup>437,438</sup>. Nel caso di diagnosi documentata di diabete, ridotta tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno, due terzi dei pazienti affetti da CAD acuta o cronica presentano anomalie del metabolismo glucidico<sup>439</sup>. I pazienti con ridotta tolleranza al glucosio o alterata glicemia a digiuno hanno una prognosi più sfavorevole rispetto ai pazienti senza anomalie del metabolismo glucidico, ma una prognosi leggermente migliore rispetto ai diabetici.

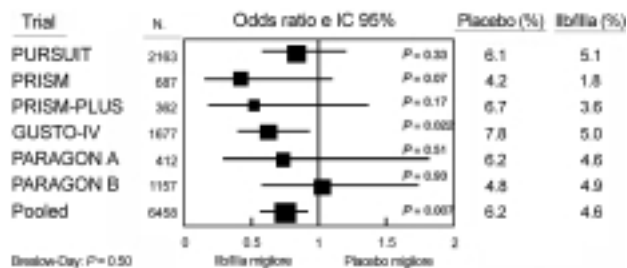
Poiché i pazienti diabetici sono a rischio più elevato di eventi avversi, si raccomanda di adottare misure di prevenzione primaria e secondaria più rigorose. Nello studio DIGAMI, un rigoroso controllo glicemico mediante somministrazione endovenosa di insulina e glucosio ha determinato, in pazienti con STEMI, una riduzione della mortalità ad 1 anno del 30%<sup>440</sup>, beneficio che si è mantenuto a 39 mesi<sup>441</sup>. Questi dati non sono stati confermati nel DIGAMI-2, nel quale, tuttavia, i livelli di glucosio sono risultati un potente fattore predittivo indipendente di mortalità a lungo termine in pazienti post-IM con diabete di tipo 2, con un aumento della mortalità a lungo termine del 20% per ogni incremento di 3 mmol/l dei livelli plasmatici di glucosio<sup>442</sup>. Le attuali evidenze indicano che nei pazienti diabetici con elevati livelli di glucosio nel sangue al momento del ricovero si rende necessaria un'infusione di insulina al fine di normalizzare quanto prima l'alterato metabolismo glicemico. Livelli moderatamente o appena elevati possono essere controllati mediante farmaci ipoglicemizzanti orali. Durante il follow-up, uno stretto controllo glicemico ha un effetto favorevole e, a questo scopo, possono essere opportuni un adeguato regime dietetico, le modifiche dello stile di vita e l'impiego di farmaci per via orale e di insulina. Informazioni più dettagliate a riguardo si possono trovare nelle linee guida di riferimento sulla gestione del diabete e delle patologie cardiovascolari<sup>340</sup>.

L'esecuzione di un'angiografia e/o di un'angioplastica comporta un aumento del rischio di nefropatia da mezzo di contrasto (CIN). In teoria, la metformina deve essere sospesa 24 h prima dell'esame o al massimo il giorno stesso della procedura. Il rischio di acidosi lat-

tica, sebbene generalmente molto basso, risulta aumentato nei pazienti con insufficienza renale. La somministrazione di metformina può essere ripresa 40 h dopo l'uso del mezzo di contrasto, in assenza di insufficienza renale.

Contemporaneamente si raccomanda l'applicazione di strategie invasive e di potenti terapie antitrombotiche. Sia lo studio FRISC-2 sia il TACTICS-TIMI-18 hanno dimostrato una riduzione della mortalità e di IM non fatale, rispettivamente del 22 e 27%, nei pazienti diabetici sottoposti a strategia invasiva precoce rispetto a quelli assegnati a strategia conservativa. Di conseguenza, nei pazienti diabetici con SCA-NSTE è raccomandata una strategia invasiva precoce. Sulla base dei dati del trial BARI, tuttavia, è frequentemente raccomandato l'intervento di CABG, tenuto conto che molti pazienti diabetici sono affetti da CAD multivasale<sup>443</sup>. Sono attualmente in corso studi atti a valutare se la strategia invasiva più appropriata per i pazienti diabetici sia l'impianto di DES o un intervento di CABG.

Lo studio BARI (non espressamente focalizzato sulle SCA-NSTE) ha riportato un beneficio sulla sopravvivenza nei pazienti con CAD multivasale che erano stati randomizzati a CABG rispetto a quelli sottoposti a PCI<sup>410,444</sup>. Occorre sottolineare che questo studio aveva impiegato vecchie tecnologie e si prefiggeva soprattutto di paragonare la PCI (senza uso di stent) con la procedura chirurgica. L'utilizzo di tecnologie moderne nel gruppo randomizzato a PCI potrebbe infatti generare risultati diversi. Tuttavia, ciò non è stato osservato nel più recente studio di confronto tra CABG e PCI in una popolazione diabetica con angina instabile refrattaria alla terapia medica, nel quale non sono infatti emerse differenze significative di sopravvivenza a 3 anni tra i due gruppi (CABG 72% vs PCI 81%)<sup>445</sup>. Questo studio si contraddistingue da tutti i precedenti trial di confronto tra PCI e CABG in quanto ha arruolato unicamente pazienti refrattari alla terapia medica. Sebbene fossero state largamente impiegate le moderne terapie con inibitori della GPIIb/IIIa, lo studio non aveva sufficiente potenza statistica per identificare differenze significative. Alcuni registri hanno dimostrato una significativa riduzione della mortalità intraospedaliera in gruppi di pazienti assegnati ad una strategia invasiva precoce comprendente l'impiego dei moderni presidi farmacologici e l'uso estensivo di stent<sup>252</sup>. Il trattamento farmacologico con inibitori della GPIIb/IIIa è stato anche analizzato in una metanalisi<sup>233</sup>. In un totale di 6458 pazienti diabetici arruolati in 6 ampi trial di SCA-NSTE, l'utilizzo degli inibitori della GPIIb/IIIa era associato ad una riduzione della mortalità a 30 giorni del 26% (6.2 vs 4.6%, OR 0.74, IC 95% 0.59-0.92, p = 0.007), come mostrato nella Figura 12. Ne deriva che nei pazienti diabetici con SCA-NSTE gli inibitori della GPIIb/IIIa devono costituire parte integrante del trattamento farmacologico iniziale e la loro somministrazione deve essere proseguita fino alla conclusione della PCI. È pur vero che recenti dati ottenuti nel contesto



**Figura 12.** Effetto del trattamento sulla mortalità a 30 giorni in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST arruolati in sei trial clinici randomizzati<sup>233</sup>. Riprodotta con permesso. Sono riportati gli odds ratio dell'effetto del trattamento sulla mortalità a 30 giorni, unitamente agli intervalli di confidenza (IC) al 95% e ai relativi valori della p, in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta. I valori alla sinistra di 1.0 indicano un beneficio sulla sopravvivenza con l'impiego degli inibitori della glicoproteina IIb/IIIa.

della PCI non confermano i risultati di questa metanalisi, in quanto sia nella PCI elettiva sia nei pazienti con SCA-NSTE ad alto rischio l'abciximab non ha determinato un maggior beneficio nei pazienti diabetici<sup>188,446</sup>.

A dispetto dell'evidenza, sembrerebbe che i pazienti diabetici continuino ad essere sottotrattati rispetto ai non diabetici. Nei registri europei, la rivascolarizzazione (qualsiasi forma), le tienopiridine e gli inibitori della GPIIb/IIIa sono prescritti meno frequentemente nei pazienti diabetici rispetto ai non diabetici, con ovvie ripercussioni sulla mortalità intraospedaliera e a lungo termine (mortalità a 1 mese 5.9 vs 3.2%, mortalità a 1 anno 15.2 vs 7.6%). Inoltre, la presenza di diabete è risultata non influenzare la scelta della strategia di rivascolarizzazione<sup>447</sup>. Per una disamina completa del trattamento del diabete associato a malattia cardiovascolare si rimanda alle relative linee guida<sup>340</sup>.

#### Raccomandazioni per la gestione del paziente diabetico

- Nella fase acuta di una SCA-NSTE, nei pazienti diabetici è raccomandato un rigoroso controllo glicemico al fine di normalizzare quanto prima il metabolismo glicemico (I-C).
- In pazienti selezionati con SCA-NSTE che presentano elevati livelli di glucosio nel sangue al momento del ricovero, può rendersi necessaria un'infusione di insulina al fine di normalizzare il metabolismo glicemico (IIa-C).
- Nei pazienti diabetici con SCA-NSTE è raccomandata una strategia invasiva precoce (I-A).
- Nei pazienti diabetici con SCA-NSTE gli inibitori della GPIIb/IIIa devono costituire parte integrante del trattamento farmacologico iniziale e la loro somministrazione deve essere proseguita fino alla conclusione della PCI (IIa-B).

#### 7.4 Nefropatia cronica

La nefropatia cronica viene classificata in cinque stadi (Tabella 9)<sup>448</sup>. La valutazione della funzione renale si



**Tabella 9.** Stadi della nefropatia cronica secondo la classificazione della National Kidney Foundation<sup>448</sup>.

Stadio	Descrizione	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )
1	Danno renale con GFR normale o aumentata	≥90
2	Danno renale con lieve riduzione della GFR	60-89
3	Moderata riduzione della GFR	30-59
4	Grave riduzione della GFR	15-29
5	Insufficienza renale	<15 (o dialisi)

GFR = velocità di filtrazione glomerulare.

fonda sulla stima della GFR mediante la formula MDRD, che tiene conto dell'etnia e dell'età, e deve essere effettuata in tutti i pazienti coronaropatici o ad elevato rischio cardiovascolare<sup>449</sup>. Nella pratica clinica quotidiana, tuttavia, il metodo più comunemente utilizzato per stimare la GFR è la CrCl. Anche la cistatina C si è dimostrata un buon marker surrogato di disfunzione renale<sup>93,94</sup>.

#### 7.4.1 La nefropatia cronica quale marker di rischio cardiovascolare

Secondo un registro americano di ampie dimensioni, la disfunzione renale è piuttosto comune nella popolazione generale e si associa ad un elevato rischio di mortalità cardiovascolare e da tutte le cause, che aumenta in modo esponenziale al decrescere della GFR, con un rapido incremento dell'incidenza di eventi per valori di GFR <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>450</sup>. Il rischio di morte da tutte le cause, comprese le malattie cardiovascolari, aumenta da un HR aggiustato di 1.2 per una disfunzione renale lieve ad un HR aggiustato di 5.1 per una disfunzione renale grave, avendo valori di riferimento di GFR >60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. L'HR aggiustato per l'occorrenza di malattia cardiovascolare è risultato, rispettivamente, di 1.4 e 3.4<sup>450</sup>. Osservazioni analoghe sono state riportate in altri studi<sup>451</sup>, alcuni dei quali hanno confermato un'elevata prevalenza di CAD nei vari stadi della malattia renale, compreso il primo, che determina un'incidenza maggiore di complicanze e un aumento della mortalità a breve termine 2 volte superiore rispetto ai pazienti non nefropatici<sup>412,451-453</sup>. L'elevata prevalenza di CAD nei pazienti nefropatici è ascrivibile alla maggiore incidenza di fattori di rischio, come un accentuato stato proinfiammatorio, l'iperomocisteinemia e una condizione protrombotica<sup>454</sup>. La presenza di diabete, che si riscontra in circa il 50% dei casi di insufficienza renale terminale, costituisce un fattore aggravante<sup>455</sup>.

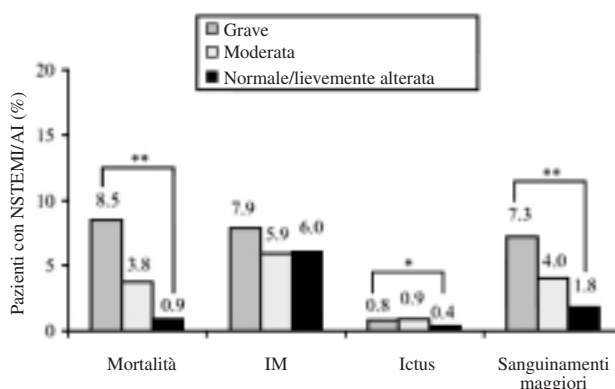
Nei pazienti con SCA-NSTE o affetti da altre forme di CAD, è frequente il riscontro di disfunzione renale, associato ad una prognosi peggiore nei pazienti con manifestazioni cliniche conclamate dell'aterosclerosi o nei diabetici<sup>11,456-461</sup>. Inoltre, nei pazienti con SCA la presenza di disfunzione renale costituisce un potente

fattore predittivo indipendente di rischio emorragico, per cui tanto maggiore è la gravità della disfunzione, tanto più elevato risulta il rischio emorragico (Figura 13) (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche).

L'evenienza di una disfunzione renale rende più complessa la gestione dei pazienti con SCA-NSTE. Nel caso di insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min), molti dei farmaci eliminati *in toto* o in parte per via renale devono essere somministrati a dosaggi inferiori o addirittura possono rivelarsi controindicati, specie le EBPM, il fondaparinux, la bivalirudina e gli inibitori della GPIIb/IIIa. In questi casi, anche l'impiego dell'ENF non protegge contro le complicanze emorragiche; infatti, nel registro GRACE è stato osservato un graduale aumento del rischio di sanguinamento con la progressiva compromissione della funzione renale con l'uso di ENF, simile a quello osservato con le EBPM<sup>382</sup>. Viceversa, il fondaparinux è potenzialmente efficace, giacché sulla scorta dei dati dell'OASIS-5, è stato documentato un rischio di complicanze emorragiche sensibilmente inferiore con questo farmaco rispetto all'enoaxaparina, anche nei pazienti con insufficienza renale grave. Recenti evidenze confermano che l'eptifibatide a dosi ridotte può favorire una diminuzione del rischio emorragico<sup>462</sup> (Tabella 10).

#### 7.4.2 Nefropatia da mezzo di contrasto

La presenza di disfunzione renale comporta un aumentato rischio di sviluppare CIN nei pazienti sottoposti ad angiografia o ad angioplastica<sup>463</sup>, particolarmente elevato nei pazienti con età avanzata, diabete, disidratazione, iniezione di alte quantità di mezzo di contrasto, e in caso di uso di mezzi di contrasto ad alta osmolarità piuttosto che quelli non ionici a bassa osmolarità. L'idratazione pre- e post-procedurale si è dimostrata la strategia migliore per ridurre in modo significativo il rischio di CIN<sup>464-468</sup>. I pazienti che devono essere sottoposti ad angiografia o ad angioplastica necessitano di



**Figura 13.** Decorso ospedaliero in base al grado di compromissione della funzione renale nel sottogruppo di pazienti con infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST/angina instabile (NSTEMI/AI) del registro GRACE<sup>460</sup>. Riprodotta con il permesso di BMJ Publishing Group. \*  $p < 0.05$  e \*\*  $p < 0.0001$  tra le diverse categorie di funzione renale nel sottogruppo di pazienti con NSTEMI/AI. IM = infarto miocardico.

**Tabella 10.** Raccomandazioni per l'impiego di diversi farmaci nella nefropatia cronica.

Farmaco	Raccomandazioni
Simvastatina*	Lenta eliminazione per via renale. Porre attenzione alle dosi >10 mg nei pazienti con insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min).
Ramipril*	Richiede aggiustamento posologico in caso di CrCl <30 ml/min (dose iniziale 1.25 mg/die). Le dosi non devono superare 5 mg/die.
Losartan*	Raccomandato per il trattamento dell'ipertensione e dell'insufficienza renale nei pazienti diabetici di tipo 2 con microalbuminuria di 50-100 mg/die. È raccomandato il monitoraggio degli elettroliti e della creatinemia.
Clopidogrel	Nessuna informazione nei pazienti con insufficienza renale.
Enoxaparina*	In caso di insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min), può sia essere controindicata sia richiedere aggiustamento posologico, a seconda delle specifiche indicazioni prescrittive di ciascun paese.
Fondaparinux	Controindicato in caso di insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min). Tuttavia, sulla base della maggiore riduzione del rischio di complicanze emorragiche osservata nell'OASIS-5 con il fondaparinux, rispetto all'enoxaparina, anche in pazienti con insufficienza renale grave, in questa condizione può essere scelto come anticoagulante.
Bivalirudina	In caso di CrCl <30 ml/min, considerare di ridurre il tasso di infusione a 1.0 mg/kg/h. In caso di pazienti dializzati, l'infusione deve essere ridotta a 0.25 mg/kg/h. Non sono necessarie riduzioni della dose in bolo.
Tirofiban	Richiede aggiustamento posologico nei pazienti con insufficienza renale. In caso di CrCl <30 ml/min, dimezzare la dose.
Eptifibatide	Tenuto conto che il 50% viene eliminato per via renale, occorre porre attenzione ai pazienti con ridotta funzione renale (CrCl <50 ml/min). La dose dell'infusione deve essere ridotta a 1 µg/kg/min, mentre la dose in bolo resta invariata (180 µg/kg). È controindicato nei pazienti con CrCl <30 ml/min.
Abciximab	Nessuna raccomandazione specifica per il suo impiego, né per un aggiustamento posologico in caso di insufficienza renale. È necessaria un'accurata valutazione del rischio emorragico prima della somministrazione in pazienti con insufficienza renale.
Atenololo	In caso di CrCl di 15-35 ml/min dimezzare la dose (50 mg/die); in caso di CrCl <15 ml/min somministrare un quarto di dose (25 mg/die).

\* Le raccomandazioni sono riportate laddove appropriato. Si suppone che le stesse raccomandazioni siano valide per gli altri composti della medesima classe farmacologica (altre eparine a basso peso molecolare, statine, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e antagonisti recettoriali dell'angiotensina), ma è necessaria una verifica su base individuale in quanto, nell'ambito della medesima classe farmacologica, può variare la via di eliminazione. Le raccomandazioni per l'impiego dei farmaci elencati in Tabella possono differire a seconda delle specifiche indicazioni prescrittive di ciascun paese. CrCl = clearance della creatinina.

particolari cure al fine di evitare l'occorrenza di CIN. I protocolli attuali raccomandano di effettuare un'idratazione con 250-500 ml di soluzione salina isotonica (NaCl 0.9%) sia prima che dopo la procedura, ponendo particolare attenzione ai pazienti con storia di scompenso cardiaco. Per le procedure diagnostiche la quantità di mezzo di contrasto non deve superare i 50 ml e, ai fini della rilevazione di CIN, devono essere misurati i livelli di creatinina nei 3 giorni successivi alla somministrazione del mezzo di contrasto.

Nei pazienti con grave compromissione renale, se possibile, è opportuno posticipare la procedura di angioplastica o rivascolarizzazione onde ridurre il rischio di insufficienza renale acuta post-intervento. Relativamente alla PCI, va considerata la possibilità di rimandare l'intervento alcuni giorni dopo l'esame angiografico o di eseguire una procedura a più stadi nel caso di malattia multivasale, mentre per il CABG, associandosi ad un aumentato rischio di disfunzione renale, deve essere attentamente valutato il rapporto rischio/beneficio.

#### 7.4.3 Gestione della nefropatia cronica nel paziente coronaropatico

Sia gli ACE-inibitori che gli ARB possono ridurre la microalbuminuria e rallentare la progressione verso l'insufficienza renale terminale. Durante somministrazione di ACE-inibitori deve essere eseguito un accurato monitoraggio della creatinemia, che tende inizialmente ad aumentare per poi ritornare nella maggior parte dei pazienti ai valori basali. Gli ACE-inibitori sono controindicati nei pazienti con stenosi dell'arteria renale, nei quali, come alternativa, possono essere impiegati gli ARB. Nei pazienti nefropatici, solamente gli ACE-inibitori e le statine si sono dimostrati in grado di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari e, pertanto, devono essere somministrati anche in quelli con SCA-NSTE. Sono disponibili solo pochi dati relativi all'effetto della rivascolarizzazione sulla prognosi dei pazienti con nefropatia cronica, in quanto, nella stragrande maggioranza dei trial, questa patologia rappresentava un criterio d'esclusione, rendendo questa categoria di pazienti poco rappresentata<sup>469</sup>. In un ampio registro e in sottogruppi di pazienti con SCA-NSTE arruolati in alcuni trial la procedura di rivascolarizzazione ha comportato un miglioramento della prognosi non solo nei pazienti con insufficienza renale terminale, ma anche in quelli con moderata disfunzione renale<sup>458,470,471</sup>. Nel medesimo registro e in altri studi è stato evidenziato che i pazienti nefropatici sono spesso sottoposti a terapia non ottimale e non ricevono i trattamenti raccomandati dalle linee guida<sup>458</sup>.

#### 7.4.4 I marcatori biochimici nella nefropatia cronica

In alcuni pazienti nefropatici asintomatici, specie in quelli dializzati e senza chiara evidenza di SCA-NSTE in atto, può talvolta riscontrarsi un'elevazione delle troponine, che rende la diagnosi di SCA-NSTE in questo contesto ancora più difficile. Nel caso di un aumento

dei livelli di troponina non correlato ad uno stato anginoso, i pazienti con nefropatia cronica presentano una prognosi sfavorevole<sup>77,78,472-474</sup>.

#### **Raccomandazioni per il paziente con nefropatia cronica**

- **Nei pazienti ospedalizzati per SCA-NSTE si deve procedere alla misurazione della CrCl e/o della GFR (I-B). Particolare attenzione va dedicata ai pazienti anziani, di sesso femminile e con basso peso corporeo in quanto una creatininemia al limite della normalità può associarsi a livelli di CrCl e GFR più bassi del previsto (I-B).**
- **In assenza di controindicazioni, i pazienti con nefropatia cronica devono ricevere un trattamento di prima scelta al pari di qualsiasi altro paziente (I-B).**
- **Nei pazienti con livelli di CrCl <30 ml/min o di GFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> si raccomanda di impiegare con cautela gli anticoagulanti, giacché alcuni di essi richiedono un aggiustamento posologico, mentre altri sono controindicati (I-C).**
- **Nei pazienti con livelli di CrCl <30 ml/min o di GFR <30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> viene raccomandata l'infusione di ENF aggiustata in base ai valori di aPTT (I-C).**
- **Nel caso di insufficienza renale possono essere impiegati gli inibitori della GPIIb/IIIa. Per l'eptifibatide e il tirofiban è necessario un aggiustamento posologico. Per l'abciximab è necessaria un'attenta valutazione del rischio emorragico (I-B).**
- **I pazienti affetti da nefropatia cronica con livelli di CrCl <30 ml/min sono ad elevato rischio di eventi ischemici e devono pertanto essere sottoposti, quando possibile, a valutazione invasiva e procedura di rivascolarizzazione (IIa-B).**
- **Si consiglia di adottare appropriate misure atte a ridurre il rischio di CIN (I-B).**

#### **7.5 Anemia**

L'anemia si associa ad una prognosi peggiore, e in particolare ad un'aumentata mortalità, in varie patologie, tra cui lo scompenso cardiaco, l'insufficienza renale, diversi tipi di chirurgia e le neoplasie<sup>475-481</sup>, oltre che anche nell'intero spettro della CAD, comprendente lo STEMI, la SCA-NSTE, la PCI e il CABG<sup>391,482,483</sup>. In base ai criteri dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (ematocrito <39% e livelli di emoglobina <13 g/dl negli maschi e <12 g/dl nelle donne)<sup>484</sup>, l'anemia si riscontra nel 5-10% dei pazienti con SCA-NSTE<sup>383</sup>. Percentuali alte sino al 43% sono state osservate nei pazienti anziani con IM acuto, ma solo il 4.2% aveva livelli di ematocrito <30%<sup>390</sup>. In uno studio più recente, l'anemia è stata osservata nel 30.6% dei casi di SCA, di cui solo il 5.4%, però, presentava valori di emoglobina <10 g/dl<sup>391</sup>.

Il riscontro di anemia nei pazienti con SCA-NSTE si associa ad una prognosi peggiore. Una recente meta-

nalisi, che ha incluso oltre 40 000 pazienti con SCA-NSTE e STEMI, ha dimostrato che il decorso clinico a 30 giorni è influenzato in modo significativo dai livelli basali di emoglobina. Assumendo come gruppo di riferimento i pazienti con valori di emoglobina di 15-16 g/dl, la probabilità di morte per cause cardiovascolari, di IM o ischemia ricorrente aumenta in concomitanza di una riduzione dei livelli di emoglobina al di sotto di 11 g/dl, con un OR di 1.45 per ogni decremento di 1 g/dl. L'incidenza di eventi cardiovascolari aumenta altresì con valori di emoglobina >16 g/dl<sup>391</sup>. La medesima relazione lineare inversa tra mortalità e livelli di emoglobina è stata documentata in una coorte di 5888 pazienti anziani del Cardiovascular Health Study seguiti per 11 anni<sup>485</sup>. Altri studi condotti in contesti diversi (STEMI, PCI e CABG) hanno ugualmente identificato l'anemia come un marker di prognosi sfavorevole<sup>390,483,486</sup>. L'anemia è associata con più comorbilità, come l'età avanzata, il diabete e l'insufficienza renale<sup>482,483</sup>, nonché a condizioni patologiche non cardiovascolari (diatesi emorragica o neoplasia), che possono in parte spiegare la prognosi avversa. Tuttavia, nel contesto globale delle SCA è stata osservata una relazione dose-risposta anche dopo aggiustamento per molteplici variabili basali, per cui quanto più sono bassi i livelli di emoglobina all'ingresso tanto più la prognosi è infausta<sup>391,485</sup>. Sembra esservi una correlazione causale tra anemia e rischio cardiovascolare, giacché uno stato anemico provoca un aumento della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca, con conseguente sviluppo di ipertrofia ventricolare sinistra e squilibrio tra richiesta e apporto di ossigeno al miocardio. Questi meccanismi, unitamente al ridotto apporto di ossigeno al miocardio infartuato e ischemico, possono incrementare l'area infartuale, favorire lo sviluppo di aritmie, aggravare l'ipotensione arteriosa e, in ultimo, peggiorare la prognosi.

I valori basali di emoglobina sono risultati anche un fattore predittivo indipendente di rischio emorragico, per cui quanto più bassi sono i livelli di emoglobina tanto più elevato è il rischio di sanguinamento sia correlato sia non correlato alle manovre invasive<sup>383,487</sup>. Pertanto, tenuto conto che l'attuale trattamento delle SCA-NSTE può comportare un progressivo peggioramento dell'anemia, a causa dell'aumentato rischio emorragico, la scelta dell'approccio terapeutico da adottare non può prescindere da un'attenta valutazione dei livelli basali di emoglobina<sup>179,488,489</sup> (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche).

#### **Raccomandazioni per la gestione dell'anemia**

- **Ridotti valori basali di emoglobina costituiscono un fattore predittivo indipendente di rischio emorragico e di eventi ischemici a 30 giorni e devono pertanto essere presi in dovuta considerazione nella valutazione iniziale del rischio (I-B).**
- **Nella fase iniziale del trattamento devono essere intraprese tutte quelle misure atte a prevenire un peggioramento dell'anemia secondario a sangui-**



**namento (I-B) (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche).**

- **Se l'anemia basale è ben tollerata, nei pazienti con SCA-NSTE non occorre procedere in maniera sistematica ad emotrasfusione, che deve invece essere presa in considerazione in caso di compromissione emodinamica (I-C) (vedere Sezione 6.1 Complicanze emorragiche).**

### 7.6 Arterie coronarie normali

Una proporzione variabile di pazienti con SCA-NSTE presenta arterie coronarie normali o con solo minori alterazioni. I meccanismi fisiopatologici delle SCA-NSTE in questi casi possono essere diversi e comprendono: a) uno spasmo arterioso coronarico (angina di Prinzmetal), b) una placca aterosclerotica intramurale complicata da una trombosi acuta e successiva ricanalizzazione, c) un'embolia coronarica, e d) la sindrome X.

Nei pazienti ricoverati per sospetta SCA-NSTE, il riscontro angiografico di arterie coronarie normali o quasi normali mette in discussione la diagnosi. Tuttavia, modificazioni del tratto ST e il rilascio di marker biochimici in pazienti con dolore toracico tipico e arterie coronarie pervie senza lesioni stenotiche significative possono tuttavia essere dovute ad una vera necrosi miocardica piuttosto che ad un risultato falso-positivo. Circa il 15% dei pazienti con SCA-NSTE nota mostra effettivamente arterie coronarie normali o quasi normali, con una preponderanza nel sesso femminile. Una rilevante componente aterosclerotica può essere presente anche in assenza di stenosi angiograficamente significativa, in quanto questa può distribuirsi in modo diffuso e portare ad un rimodellamento secondo cui la parete coronarica si ispessisce e si espande verso l'esterno senza invadere il lume arterioso<sup>490</sup>. La prognosi di questi pazienti è simile a quella dei pazienti con SCA-NSTE associata ad aterosclerosi coronarica significativa e devono pertanto giovare di una terapia antitrombotica ottimale e di interventi di prevenzione secondaria con farmaci antiplastrinici e statine<sup>41</sup>.

L'angina variante di Prinzmetal consiste in una forma inusuale di dolore toracico dovuto ad ischemia miocardica, che insorge esclusivamente a riposo e che si associa ad un transitorio soprallivellamento del tratto ST. L'ipotesi originaria che ne identificava la causa nel vasospasmo coronarico è stata inequivocabilmente confermata dagli studi coronarografici, che hanno messo in evidenza come il vasospasmo determini un marcato, improvviso ma reversibile restringimento delle coronarie epicardiche fino a provocare grave ischemia miocardica. Il vasospasmo può verificarsi a livello dei segmenti coronarici stenotici, ma spesso si sviluppa in pazienti con coronarie angiograficamente normali. I pazienti affetti da angina variante sono tendenzialmente più giovani di quelli con SCA-NSTE tradizionale e sono spesso forti fumatori. La sintomatologia è solitamente grave e può essere accompagnata da episodi sincopali, con concentrazione degli attacchi anginosi ge-

neralmente tra mezzanotte e le 8.00 del mattino<sup>491,492</sup>. L'elemento caratterizzante l'angina di Prinzmetal è lo spasmo delle coronarie epicardiche con conseguente ischemia transmurale, che può essere spontaneo oppure indotto con test provocativi all'ergonovina o all'acetilcolina o mediante iperventilazione. La terapia di base consiste nella somministrazione a lungo termine di calcioantagonisti alle massime dosi tollerate<sup>492</sup>, che si sono dimostrati efficaci nel prevenire lo spasmo coronarico, da soli o in associazione ai nitrati.

In alcuni rari casi, un quadro di SCA-NSTE con coronarie angiograficamente indenni o quasi normali può essere correlato ad embolia coronarica dovuta a fibrillazione o flutter atriale. La frequenza di tale meccanismo in questo contesto può risultare sottostimata in ragione del fatto che la fibrillazione atriale è spesso non identificabile clinicamente<sup>493</sup>.

Con il termine "sindrome X" vengono definiti quei pazienti con angina tipica da sforzo associata a sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo e arterie coronarie "non ostruite" alla coronarografia. Gli episodi di dolore toracico possono verificarsi in maniera ripetuta o intensa e a riposo. I pazienti possono presentare le caratteristiche proprie dell'angina instabile<sup>494,495</sup>. La prognosi è generalmente eccellente. La vera causa di questa sindrome non è stata ancora chiarita, ma per lo più è associata a disfunzione endoteliale, ridotta produzione di ossido nitrico e ad esagerata stimolazione simpatica. Sono sempre più numerose le evidenze in favore di un'amplificazione della risposta al dolore. Considerato che la prognosi è eccellente, la terapia ottimale consiste nel rassicurare il paziente e nell'alleviare la sintomatologia mediante l'impiego di quei farmaci che si sono dimostrati efficaci in questa condizione, come i nitrati, i betabloccanti e i calcioantagonisti.

La sindrome dell'*apical ballooning*, di recente descrizione, può avere una presentazione clinica simulante una SCA-NSTE ed è caratterizzata da coronarie angiograficamente normali unitamente ad acinesia dell'apice e talvolta della porzione media del ventricolo sinistro. Essa si risolve spontaneamente entro alcune settimane. A tutt'oggi non è noto il meccanismo responsabile di questa sindrome<sup>496,497</sup>.

## 8. Strategie gestionali

Le SCA-NSTE comprendono una serie eterogenea di pazienti con differenti livelli di rischio in termini di mortalità, IM e recidiva di IM. Nei paragrafi che seguono verranno delineate le diverse fasi di una strategia basata sull'analisi dettagliata dei dati scientifici disponibili, da applicare nella maggior parte dei pazienti ricoverati per sospetta SCA-NSTE. Occorre tuttavia sottolineare che reperti specifici evidenziati in singoli pazienti possono comportare delle variazioni rispetto alla strategia suggerita. Per ciascun paziente, le decisioni



del medico devono essere prese su base individuale tenendo conto dell'anamnesi (comorbidità, età, ecc.), della condizione clinica, dei risultati ottenuti nel corso della valutazione iniziale e delle opzioni terapeutiche disponibili di tipo sia farmacologico sia non farmacologico.

### 8.1 Prima fase: valutazione iniziale

Il dolore o fastidio toracico rappresenta il sintomo che induce il paziente a cercare assistenza medica o che ne determina l'ospedalizzazione. Un paziente con sospetta SCA-NSTE deve essere esaminato nell'ambito di una struttura ospedaliera e deve essere immediatamente visitato da un medico qualificato. Le unità per il dolore toracico (*chest pain units*) forniscono in tal senso la migliore e più rapida assistenza<sup>498</sup>.

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

- caratteristiche del dolore toracico ed esame obiettivo basato sui sintomi;
- valutazione della probabilità di CAD (vale a dire età, fattori di rischio, pregressi IM, CABG, PCI);
- ECG (modificazioni del tratto ST o altre alterazioni elettrocardiografiche).

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

- STEMI che necessita di riperfusione immediata,
- SCA-NSTE,
- SCA (fortemente) improbabile.

Per il trattamento dei pazienti con STEMI, si rimanda alle rispettive linee guida<sup>2</sup>. In assenza di un'evidente motivazione (ad esempio, per trauma), estrema attenzione va posta nell'attribuire il paziente alla categoria "SCA improbabile", registrando derivazioni elettrocardiografiche aggiuntive ( $V_3R$  e  $V_4R$ ,  $V_7-V_9$ ) soprattutto nei pazienti che mostrano dolore toracico persistente.

Va effettuato un prelievo di sangue all'arrivo del paziente in ospedale e i risultati devono essere disponibili entro 60 min al fine di poter procedere alla seconda fase strategica. Gli esami ematologici iniziali devono includere la misurazione di almeno i seguenti parametri: cTnT o cTnI, CK-(MB), creatinina, emoglobina e conta leucocitaria.

L'assegnazione del paziente alla categoria "SCA-NSTE" comporta l'avviamento della seconda fase strategica.

### 8.2 Seconda fase: verifica della diagnosi e valutazione del rischio

#### 8.2.1 Verifica della diagnosi

Una volta che il paziente è stato attribuito al gruppo SCA-NSTE, devono essere istituiti i trattamenti per via orale ed endovenosa secondo quanto riportato nella Tabella 11.

**Tabella 11.** Misure terapeutiche di base.

Ossigeno	Somministrazione (4-8 l/min) in caso di saturazione arteriosa dell'ossigeno <90%
Nitrati	Sublinguali o per via endovenosa (usare cautela se la pressione arteriosa sistolica è <90 mmHg)
Aspirina	Dose iniziale 160-325 mg in formulazione non gastro-protetta (somministrazione endovenosa se possibile), seguita da 75-100 mg/die
Clopidogrel	Dose di carico 300 mg (600 mg per un rapido effetto terapeutico) seguita da 75 mg/die
Anticoagulanti	La scelta del farmaco dipende dalla strategia adottata: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ENF bolo endovenoso 60-70 UI/kg (massimo 5000 UI) seguito da infusione 12-15 UI/kg/h (massimo 1000 UI/h) regolando la dose fino ad ottenere un aPTT 1.5-2.5 volte il valore basale</li> <li>- Fondaparinux 2.5 mg/die per via sottocutanea</li> <li>- Enoxaparina 2 mg/kg per via sottocutanea ogni 12 h</li> <li>- Dalteparina 120 UI/kg per via sottocutanea ogni 12 h</li> <li>- Nadroparina 86 UI/kg per via sottocutanea ogni 12 h</li> <li>- Bivalirudina bolo endovenoso 0.1 mg/kg seguito da infusione 0.25 mg/kg/h</li> </ul>
Morfina	3-5 mg per via endovenosa o sottocutanea, a seconda della gravità del dolore
Betabloccanti orali	In particolare per tachicardia o ipertensione in assenza di segni di scompenso cardiaco
Atropina	0.5-1 mg per via endovenosa in presenza di tachicardia o ipereccitazione vagale

aPTT = tempo di tromboplastina parziale attivato; ENF = eparina non frazionata.

Il trattamento di prima scelta deve comprendere quanto meno i nitrati, i betabloccanti, l'aspirina, il clopidogrel e gli anticoagulanti, selezionati in base al tipo di strategia gestionale adottata (invasiva d'urgenza, invasiva precoce o conservativa) (vedere Terza fase).

Potranno essere attuati ulteriori trattamenti in base alle informazioni e ai dati aggiuntivi derivanti da:

- test biochimici di routine, in particolare misurazione delle troponine (al momento del ricovero e dopo 6-12 h) e di altri marcatori, a seconda della diagnosi operativa (ad esempio, D-dimero, BNP, NT-proBNP),
- monitoraggio seriato, preferibilmente continuo, del tratto ST (quando possibile),
- ecocardiogramma, RMN, TC oppure metodiche d'immagine per la diagnosi differenziale (ad esempio, dissecazione aortica, embolia polmonare),
- risposta alla terapia antianginosa,
- valutazione del punteggio di rischio,
- valutazione del rischio emorragico.

Nel corso di questa fase, possono essere escluse o confermate altre diagnosi, come quelle di anemia acuta, embolia polmonare e aneurisma aortico (Tabella 4; vedere Sezione 4.3 Diagnosi differenziale).

### 8.2.2 Valutazione del rischio

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

La valutazione del rischio costituisce un'importante componente del processo decisionale ed è soggetta ad una continua rianalisi. Essa comprende la stima sia del rischio emorragico sia del rischio di eventi ischemici. Essendo i fattori di rischio di sanguinamento e di eventi ischemici fondamentalmente gli stessi, ne deriva che un paziente ad alto rischio di eventi ischemici è parimenti ad alto rischio di complicanze emorragiche. Pertanto, la scelta del trattamento farmacologico e dei relativi dosaggi (tripla o duplice terapia antiplastrinica, anticoagulanti) ha assunto un'importanza cruciale. Nel caso di una strategia invasiva, anche la scelta dell'approccio vascolare riveste un ruolo fondamentale, tenuto conto che è stata dimostrata una superiorità dell'approccio radiale nel ridurre il rischio di sanguinamento rispetto all'approccio femorale. In questo contesto, deve essere posta particolare attenzione alla disfunzione

renale, di frequente riscontro nei pazienti anziani e in quelli diabetici.

Nel corso di questa fase strategica, occorre stabilire se il paziente deve essere sottoposto a cateterismo cardiaco.

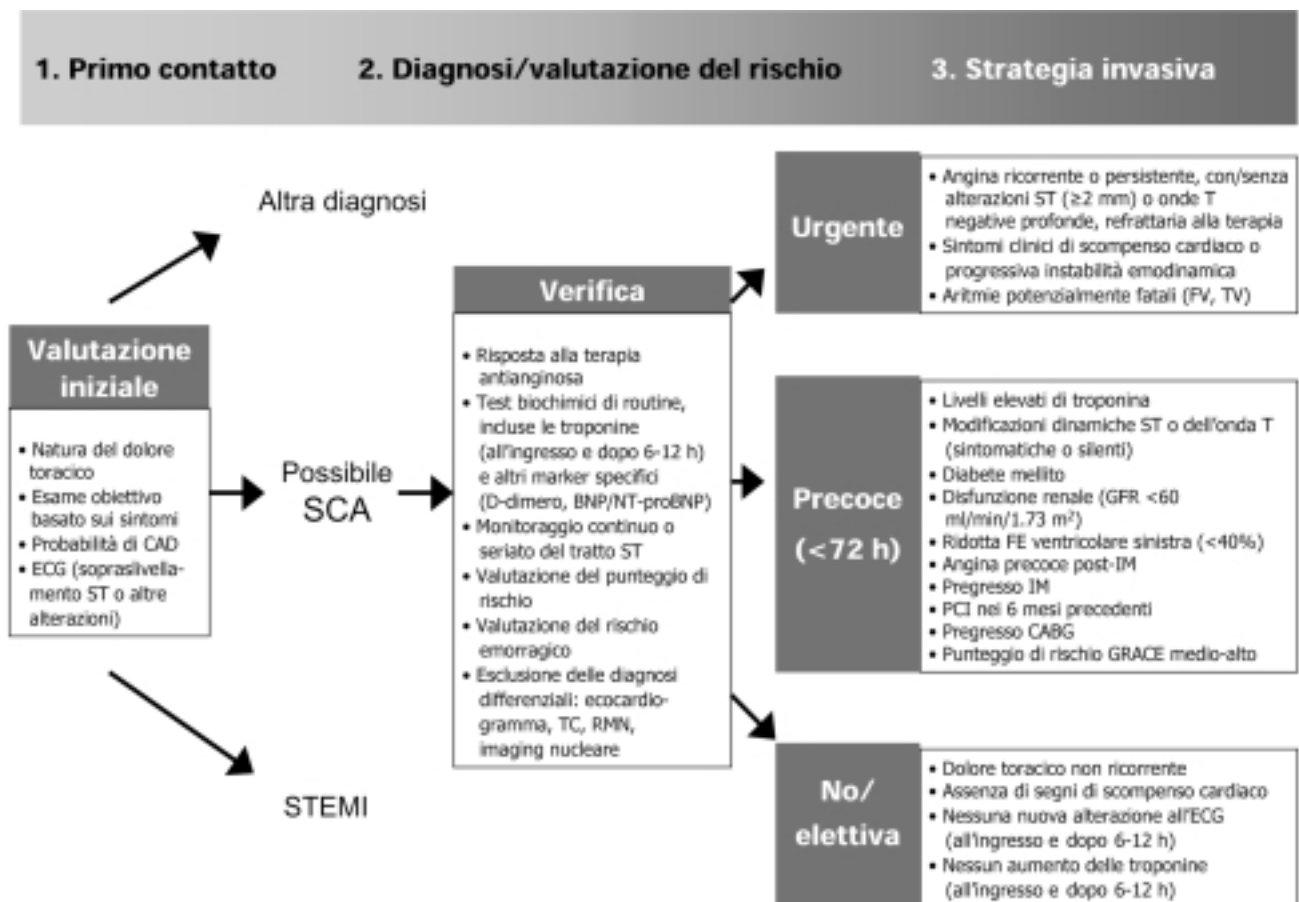
### 8.3 Terza fase: strategia invasiva

Il cateterismo cardiaco è indicato per prevenire l'occorrenza di complicanze nell'immediato e/o per migliorare la prognosi a lungo termine (Figura 14). Di conseguenza, la necessità e il momento di attuazione di una strategia invasiva devono essere stabiliti individualmente in base all'entità del rischio, decidendo tra tre opzioni: strategia conservativa, invasiva precoce o invasiva d'urgenza.

#### 8.3.1 Strategia conservativa

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

- assenza di dolore toracico ricorrente,
- assenza di segni di scompenso cardiaco,
- assenza di alterazioni elettrocardiografiche al primo o al secondo (6-12 h) ECG,



**Figura 14.** Algoritmo decisionale per la gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) senza sopraslivellamento del tratto ST. BNP = peptide natriuretico di tipo B; CABG = bypass aortocoronarico; CAD = coronaropatia; FE = frazione di eiezione; FV = fibrillazione ventricolare; GFR = velocità di filtrazione glomerulare; IM = infarto miocardico; PCI = procedura coronarica percutanea; RMN = risonanza magnetica nucleare; STEMI = infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; TC = tomografia computerizzata; TV = tachicardia ventricolare.

- assenza di elevazione delle troponine (al ricovero e a 6-12 h).

La classificazione dei pazienti nella categoria a basso rischio sulla base di un punteggio di rischio (vedere Sezione 4.4 Punteggi di rischio) può avvalorare un processo decisionale a favore di una strategia conservativa. La successiva gestione di questi pazienti è basata su valutazioni analoghe a quelle di una CAD stabile<sup>499</sup>. Prima della dimissione, uno stress test per il rilievo di ischemia inducibile è utile per poter prendere ulteriori decisioni.

I pazienti che non possono essere esclusi sulla base dei criteri sopra elencati devono essere indirizzati al cateterismo cardiaco.

### 8.3.2 Strategia invasiva d'urgenza

Una strategia invasiva d'urgenza deve essere adottata nei pazienti che sono a rischio imminente di sviluppare una necrosi miocardica grave non riscontrabile all'ECG (ad esempio, un'occlusione dell'arteria circonflessa) o che sono considerati ad elevato rischio di occlusione vascolare.

Questi pazienti sono caratterizzati da:

- angina refrattaria (ad esempio, IM in evoluzione in assenza di alterazioni del tratto ST),
- angina ricorrente malgrado terapia antianginosa intensiva, associata a sottoslivellamento del tratto ST ( $\geq 2$  mm) o ad onde T negative profonde,
- sintomi clinici di scompenso cardiaco o di instabilità emodinamica,
- aritmie potenzialmente fatali (fibrillazione o tachicardia ventricolare).

Oltre alle terapie mediche riportate nella Tabella 11, nei pazienti sintomatici in attesa di essere sottoposti a cateterismo deve essere aggiunta la somministrazione di un inibitore della GPIIb/IIIa.

### 8.3.3 Strategia invasiva precoce

Inizialmente la maggior parte dei pazienti risponde alla terapia antianginosa, ma essendo ad aumentato rischio deve comunque essere rapidamente sottoposta ad angiografia, da effettuarsi entro 72 h, anche se i tempi di esecuzione dipendono dalle situazioni locali.

Le seguenti caratteristiche definiscono i pazienti che devono essere sottoposti ad angiografia precoce di routine:

- elevati livelli di troponina,
- modificazioni dinamiche del tratto ST o dell'onda T (sintomatiche o silenti) ( $\geq 0.5$  mm),
- diabete mellito,
- ridotta funzione renale (GFR  $< 60$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>),
- ridotta FE ventricolare sinistra ( $< 40\%$ ),
- angina precoce post-IM,
- PCI nei 6 mesi precedenti,
- peggioro CABG,
- score di rischio medio-alto (Tabella 5).

Prima dell'esecuzione del cateterismo, in presenza di elevati livelli di troponina, di modificazioni ST/T di-

namiche o di diabete, e a condizione che non vi sia un evidente rischio di sanguinamento eccessivo, deve essere aggiunto alla terapia standard un inibitore della GPIIb/IIIa (tirofiban, eptifibatide).

La decisione in merito ai tempi di esecuzione del cateterismo deve essere continuamente riconsiderata e modificata in base all'evoluzione del quadro clinico e all'acquisizione di nuovi dati clinici.

### 8.4 Quarta fase: modalità di rivascularizzazione

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

Le raccomandazioni inerenti al tipo di rivascularizzazione da eseguire nelle SCA-NSTE sono simili a quelle per la rivascularizzazione elettiva. Nei pazienti con malattia monovasale la PCI associata ad impianto di stent rappresenta la modalità preferenziale, mentre nei pazienti con malattia multivasale, la scelta tra PCI e CABG deve essere effettuata su base individuale. In alcuni pazienti può essere vantaggioso adottare un approccio sequenziale che preveda il trattamento della lesione responsabile mediante PCI seguito da CABG elettivo.

Nel caso di una PCI, la terapia anticoagulante non deve essere variata. Prima dell'intervento, nei pazienti pretrattati con fondaparinux deve essere aggiunta l'ENF e in quelli pretrattati con tirofiban o eptifibatide occorre mantenere l'infusione per tutta la durata della procedura. Nei pazienti non in trattamento con inibitori della GPIIb/IIIa è preferibile somministrare l'abciximab prima della PCI. L'impiego dell'eptifibatide e del tirofiban in questo contesto è meno comprovato.

Nel caso del CABG, qualora le condizioni cliniche ed i rilievi angiografici lo consentano, deve essere sospesa la somministrazione del clopidogrel e l'intervento deve essere posticipato di 5 giorni.

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

### 8.5 Quinta fase: dimissione e gestione post-dimissione

Sebbene nelle SCA-NSTE la maggior parte degli eventi avversi si verifica nella fase iniziale, il rischio di IM e di morte permane elevato per diversi mesi. I pazienti

sottoposti a rivascolarizzazione precoce sono a basso rischio (~2.5%) di sviluppare aritmie potenzialmente fatali, che per l'80% hanno luogo nei 12 mesi successivi all'esordio della sintomatologia<sup>500</sup>. Di conseguenza, diventa superfluo monitorare i pazienti oltre le 24-48 h.

La dimissione dall'ospedale dipende dai rilievi clinici e angiografici. Dopo un'efficace applicazione di stent sulla lesione responsabile, i pazienti con SCA-NSTE devono rimanere ricoverati per almeno 24 h.

In tutti i pazienti con diagnosi di SCA-NSTE è auspicabile un efficace intervento sui fattori di rischio (vedere Sezione 5.5 Trattamento a lungo termine).

## 9. Misurazione della performance

Malgrado l'esistenza di appropriate linee guida nazionali ed europee, esistono delle sostanziali differenze nella loro osservanza nell'ambito dei vari paesi per quanto attiene l'utilizzo delle procedure diagnostiche, la stratificazione del rischio, l'impiego dei trattamenti farmacologici ed interventistici, nonché la selezione dei pazienti da indirizzare a specifiche strategie terapeutiche<sup>10,11,252,501-503</sup>. Queste discrepanze nell'applicazione delle strategie basate sull'evidenza si traducono in altrettante differenze nella prognosi. Diversi registri che hanno analizzato il rapporto tra l'attuazione di strategie basate sull'evidenza e l'incidenza degli eventi clinici hanno chiaramente dimostrato un miglioramento della prognosi ogniquale volta siano state applicate le raccomandazioni delle linee guida<sup>14,15,504-508</sup>. Pertanto, diventa prioritario potenziare la comprensione delle linee guida basate sull'evidenza.

La pubblicazione delle linee guida rischia di non avere alcuna ripercussione sulla qualità dell'assistenza, a meno che non vengano realizzati dei controlli a livello regionale e nazionale e non vengano adottate delle valutazioni della loro attuazione. È richiesto un approccio sistematico e multidisciplinare che coniughi la formazione con l'identificazione e la risoluzione dei problemi logistici. Un processo terapeutico ben strutturato associato a monitoraggio continuo degli indicatori dell'applicazione delle linee guida può determinare un miglioramento del decorso clinico<sup>7,509-514</sup>.

La qualità è un concetto relativo che deve essere messo a confronto sia con i risultati ottenuti da altri sia con gli standard precedenti. Lo standard delle cure prestate in un'unità è determinato da una moltitudine di singole decisioni e azioni da parte dell'operatore sanitario nei riguardi di ciascun paziente. Le stime di qualità devono basarsi su degli indicatori di cura che siano misurabili e rilevanti dal punto di vista dell'operatore sanitario e del paziente. Al fine di rendere possibili nel tempo i raffronti sia fra i vari centri sia all'interno di un medesimo centro, è necessario che gli indicatori di applicazione siano ben definiti e standardizzati<sup>510</sup>. Le misurazioni devono essere effettuate in popolazioni simili di pazienti, con aggiustamento del rischio, il che ri-

chiede la rilevazione delle caratteristiche del rischio individuale, un adeguato campione e solidi confronti statistici. Di prassi, le stime di qualità delle cure nelle singole unità si basano sulla valutazione del processo assistenziale (ad esempio, incidenza dell'utilizzo di interventi farmacologici e interventistici con raccomandazione di classe I-A) piuttosto che degli eventi meno frequenti (mortalità o IM). Stime affidabili dell'incidenza di morte e IM richiedono popolazioni molto ampie e lunghi periodi di osservazione.

Le stime della qualità delle cure possono essere applicate a singole unità, ospedali, regioni o paesi. Tuttavia, perché un indicatore possa determinare un cambiamento del processo assistenziale, questo deve essere applicato in maniera costante, a livello locale, e deve far riferimento ai risultati attuali piuttosto che a dati storici. Ciò implica continue o ripetute misurazioni e comunicazione dei risultati ai singoli centri assistenziali<sup>7,252,503,508,509,511-514</sup>.

Per i pazienti con SCA, la serie di dati del CARDS (disponibile sul sito <http://www.escardio.org>) costituisce un appropriato e standardizzato database raccomandato dall'ESC e dall'Unione Europea come riferimento per lo sviluppo della qualità. La raccolta della serie di dati del CARDS, o di analoghe serie di dati di programmi nazionali che prevedono il monitoraggio continuo degli standard di trattamento nei pazienti con SCA, è stata implementata in diversi paesi europei. I risultati hanno evidenziato sostanziali differenze sia all'interno di uno stesso paese<sup>508</sup> sia tra i vari paesi<sup>11,508</sup>. Ciononostante, questi programmi di registrazione continua hanno contribuito in maniera consistente al miglioramento degli standard di cura e del decorso clinico<sup>14,15,504-508</sup>.

Allo stato attuale, nei singoli centri, gli indicatori di applicazione delle linee guida maggiormente utili per il monitoraggio e il miglioramento degli standard di cura nell'ambito delle SCA-NSTE sono i seguenti:

- farmaci antiplastrinici e anticoagulanti raccomandati di classe I: uso di aspirina, clopidogrel ed ENF/EBPM (enoxaparina)/fondaparinux/bivalirudina; uso degli inibitori della GPIIb/IIIa prima e/o durante PCI precoce;
- strategia invasiva raccomandata di classe I: uso di procedure invasive precoci nei pazienti a medio-alto rischio;
- stratificazione del rischio: impiego delle misure terapeutiche sopra descritte, in assenza di controindicazioni, in popolazioni selezionate sulla base della stratificazione del rischio (utilizzando i punteggi di rischio);
- trattamento di prevenzione secondaria raccomandato di classe I: statine, betabloccanti nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra, ACE-inibitori, cessazione del fumo, controllo dei valori glicemici, modificazioni dello stile di vita.

I programmi di verifica regionali, nazionali e internazionali che includono migliaia, piuttosto che centi-



naia, di pazienti sono in grado di misurare gli eventi clinici (IM ricorrente e morte) e possono essere utilizzati per valutare l'impatto di un'attuazione rigorosa delle linee guida sulla prognosi<sup>14,15,504-508</sup>. Questi programmi di vaste dimensioni richiedono tuttavia un'operatività a livello locale. In tutti gli ospedali viene fortemente incoraggiato il monitoraggio degli indicatori di applicazione delle linee guida allo scopo di migliorare la qualità del trattamento e di ridurre al minimo il discostamento dalle cure di provata efficacia. L'applicazione assidua delle terapie basate sull'evidenza (raccomandazione di classe I) può tradursi in benefici per la salute cardiovascolare nel mondo reale superiori a quelli osservati nelle popolazioni selezionate dei trial, specie se associata all'utilizzo di combinazioni di diverse misure terapeutiche efficaci. Questi programmi di rilevazione dell'applicazione delle linee guida sono stati resi operativi con successo in diversi paesi, tra cui Svezia (Registro RIKS-HIA), Inghilterra (Registro MINAP), Germania, Italia e, su base regionale, Israele, e vengono applicati in modo intermittente in molte altre nazioni. Sono altresì proposti e sviluppati dall'ESC attraverso il registro permanente sulle SCA nell'ambito dello Euro Heart Survey Programme.

#### **Raccomandazioni per la misurazione della performance**

- **È fortemente incoraggiato lo sviluppo di programmi regionali e/o nazionali atti a misurare in maniera sistematica gli indicatori di applicazione delle linee-guida e fornire un riscontro ai singoli ospedali (I-C).**

## 10. Abbreviazioni

- ACC, American College of Cardiology
- ACE, enzima di conversione dell'angiotensina
- ACT, tempo di coagulazione attivato
- ADP, adenosina difosfato
- AHA, American Heart Association
- aPTT, tempo di tromboplastina parziale attivato
- ARB, antagonisti recettoriali dell'angiotensina II
- AVK, antagonisti della vitamina K
- BMS, stent metallico
- BNP, peptide natriuretico di tipo B
- CABG, bypass aortocoronarico
- CAD, coronaropatia
- CARDS, Cardiology Audit and Registration Data Standards
- CCS, Canadian Cardiovascular Society
- CIN, nefropatia da mezzo di contrasto
- CK, creatinichinasi
- CK-MB, creatinichinasi-isoenzima MB
- COX, ciclossigenasi
- CrCl, clearance della creatinina
- cTnI, troponina cardiaca I
- cTnT, troponina cardiaca T
- DES, stent medicato
- DTI, inibitore diretto della trombina
- EBPM, eparina a basso peso molecolare
- ECG, elettrocardiogramma
- EDTA, acido etilene diamine tetracetico
- ENF, eparina non frazionata

- ESC, Società Europea di Cardiologia
- FANS, farmaci antinfiammatori non steroidei
- Fattore IIa, fattore II attivato
- Fattore Xa, fattore X attivato
- FE, frazione di eiezione
- GFR, velocità di filtrazione glomerulare
- GPIIb/IIIa, glicoproteina IIb/IIIa
- HDL, lipoproteina ad alta densità
- HIT, trombocitopenia da eparina
- HR, hazard ratio
- hsCRP, proteina C-reattiva ad alta sensibilità
- IC, intervallo di confidenza
- IM, infarto miocardico
- INR, rapporto normalizzato internazionale
- LDL, lipoproteina a bassa densità
- MDRD, Modification of Diet in Renal Disease
- NNT, numero dei pazienti da trattare
- NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST
- NT-proBNP, frammento N-terminale del pro-ormone del peptide natriuretico di tipo B
- OR, odds ratio
- PCI, procedura coronarica percutanea
- PDA, personal digital assistant
- PF4, fattore piastrinico 4
- RMN, risonanza magnetica nucleare
- RR, rischio relativo
- SCA, sindrome coronarica acuta
- SCA-NSTE, sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST
- SCA-STE, sindrome coronarica acuta associata a sopraslivellamento del tratto ST
- STEMI, infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST
- TC, tomografia computerizzata
- TEV, tromboembolismo venoso
- TVP, trombosi venosa profonda
- TVR, rivascolarizzazione del vaso trattato
- ULN, limite superiore della norma

## 11. Acronimi dei trial

- ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy)
- ACUTE-2 (Antithrombotic Combination Using Tirofiban and Enoxaparin)
- ASPIRE (Arixtra Study in Percutaneous Coronary Interventions)
- BARI (Bypass Angioplasty Revascularisation Investigation)
- CAPRIE (Clopidogrel vs Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events)
- CAPTURE (Chimeric 7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment)
- CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study)
- CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)
- CRUSADE (Can Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines)
- CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)
- DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction)
- EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in patients with Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes)
- ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy)

- ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events)
- FRISC (Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease)
- FRISC-2 (Fragmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease II)
- GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)
- GUSTO (Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries)
- GUSTO-2 (Global Use of Strategies To open Occluded coronary arteries II)
- GUSTO-4 (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries IV)
- GUSTO-4-ACS (Global Utilization of Strategies To open Occluded coronary arteries trial IV in Acute Coronary Syndromes)
- HINT (Holland Interuniversity Nifedipine/metopropol Trial)
- HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study)
- ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndrome)
- IMPACT-2 (Integrilin to Minimize Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis II)
- INTERACT (Integrilin and Enoxaparin Randomized Assessment on Acute Coronary Syndrome Treatment)
- IONA (Impact of Nicorandil in Angina)
- ISAR (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen)
- ISAR-COOL (Intracoronary Stenting With Antithrombotic Regimen Cooling-Off)
- ISAR-REACT-2 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment 2)
- MATE (Medicine vs Angiography in Thrombolytic Exclusion)
- MINAP (National Audit of Myocardial Infarction Project)
- OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes pilot study)
- OASIS-5 (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes 5)
- OASIS-6 (Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes 6)
- PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management)
- PRISM-PLUS (Platelet Receptor Inhibition in Ischaemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms)
- PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy trial)
- PURSUIT (Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina; Receptor Suppression Using Integrilin Therapy)
- RESTORE (Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis)
- RITA-3 (Randomized Intervention Trial of unstable Angina 3)
- STEEPLE (The Safety and Efficacy of Enoxaparin In PCI Patients In International Randomized Evaluation)
- SYNERGY (Superior Yield of the New strategy of Enoxaparin, Revascularization and Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors)
- TACTICS-TIMI-18 (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)
- TARGET (Tirofiban and Reopro Give Similar Efficacy Outcomes)
- TENACITY (Tirofiban Novel Dosing vs Abciximab with Evaluation of Clopidogrel and Inhibition of Thrombin Study)
- TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)
- TIMI-11A (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11A)
- TIMI-11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction Phase 11B)
- TIMI-3B (Thrombolysis in Myocardial Ischaemia Phase III)
- VANQWISH (Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital)

## Bibliografia

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-504.
2. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
3. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
4. Cook RJ, Sackett DL. The number needed to treat: a clinically useful measure of treatment effect. *BMJ* 1995; 310: 452-4.
5. Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined - a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-13.
6. GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001; 141: 190-9.
7. Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004; 90: 1004-9.
8. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727-33.
9. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
10. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes - the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24: 1189-94.
11. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201.
12. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1146-55.
13. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003; 91: 224-7.
14. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following

- acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285: 430-6.
15. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1805-11.
  16. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986; 255: 2774-9.
  17. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993 - The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol* 2000; 16: 589-95.
  18. Fox KA, Cokkinos DV, Deckers J, Keil U, Maggioni A, Steg G. The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European Network for Acute Coronary Treatment. *Eur Heart J* 2000; 21: 1440-9.
  19. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Gore JM. Twenty-two year (1975 to 1997) trends in the incidence, in-hospital and long-term case fatality rates from initial Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction: a multi-hospital, community-wide perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1571-80.
  20. van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978-1994. *Eur Heart J* 1998; 19: 429-34.
  21. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafri A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-13.
  22. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998; 80: 40-4.
  23. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18-26.
  24. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002; 143: 205-16.
  25. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001; 103: 3062-8.
  26. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford, UK: Blackwell Publishing, 2006: 333-66.
  27. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-6.
  28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
  29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868-74.
  30. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-91.
  31. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
  32. Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73: 418-27.
  33. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 287-91.
  34. Fitzgerald DJ, Roy L, Catella F, Fitzgerald GA. Platelet activation in unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1986; 315: 983-9.
  35. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997; 349: 769-71.
  36. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139-47.
  37. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-24.
  38. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106: 804-8.
  39. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004; 110: 1926-32.
  40. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-906.
  41. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-84.
  42. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995; 92: 2058-65.
  43. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006; 114: 1863-72.
  44. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 373-82.
  45. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54: 522-3.
  46. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534-9.
  47. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90: 248-53.
  48. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144: 1012-7.
  49. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004; 126: 461-9.



50. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.
51. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
52. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118-22.
53. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437-42.
54. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133-40.
55. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 905-15.
56. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84: 379-85.
57. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. *Platelet IIB/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network*. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64-71.
58. Nyman I, Areskog M, Areskog NH, Swahn E, Wallentin L. Very early risk stratification by electrocardiogram at rest in men with suspected unstable coronary heart disease. The RISC Study Group. *J Intern Med* 1993; 234: 293-301.
59. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657-65.
60. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365-73.
61. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multi-center Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087-92.
62. Akkerhuis KM, Klootwijk PA, Lindeboom W, Umans VA, Meij S, Kint PP, Simoons ML. Recurrent ischaemia during continuous multilead ST-segment monitoring identifies patients with acute coronary syndromes at high risk of adverse cardiac events; meta-analysis of three studies involving 995 patients. *Eur Heart J* 2001; 22: 1997-2006.
63. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyang P, Mellits ED, Gerstenblith G. Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 314: 1214-9.
64. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. The combination of a continuous 12-lead ECG and troponin T; a valuable tool for risk stratification during the first 6 h in patients with chest pain and a non-diagnostic ECG. *Eur Heart J* 2000; 21: 1464-72.
65. Patel DJ, Holdright DR, Knight CJ, Mulcahy D, Thakrar B, Wright C, Sparrow J, Wicks M, Hubbard W, Thomas R, Sutton GC, Hendry G, Purcell H, Fox K. Early continuous ST segment monitoring in unstable angina: prognostic value additional to the clinical characteristics and the admission electrocardiogram. *Heart* 1996; 75: 222-8.
66. Nyman I, Wallentin L, Areskog M, Areskog NH, Swahn E. Risk stratification by early exercise testing after an episode of unstable coronary artery disease. The RISC Study Group. *Int J Cardiol* 1993; 39: 131-42.
67. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 574-81.
68. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Personal Communication*.
69. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335: 1342-9.
70. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327: 146-50.
71. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003; 108: 275-81.
72. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-86.
73. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
74. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 1623-9.
75. Heeschen C, Hamm CW, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management*. *Lancet* 1999; 354: 1757-62.
76. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
77. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106: 2941-5.



78. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002; 346: 2047-52.
79. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1535-42.
80. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1460-5.
81. de Winter RJ, Koch KT, van Straalen JP, Heyde G, Bax M, Schotborgh CE, Mulder KJ, Sanders GT, Fischer J, Tijssen JG, Piek JJ. C-reactive protein and coronary events following percutaneous coronary angioplasty. *Am J Med* 2003; 115: 85-90.
82. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001; 345: 1014-21.
83. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 437-45.
84. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 3206-12.
85. Weber M, Kleine C, Keil E, Rau M, Berkowitsch A, Elsaesser A, Mitrovic V, Hamm C. Release pattern of N-terminal proB-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in acute coronary syndromes. *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 270-80.
86. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1081-7.
87. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974-80.
88. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623-9.
89. Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991; 37: 695-700.
90. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
91. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
92. Morrow DA, Scirica BM, Karwowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, Wolff AA, Skene A, McCabe CH, Braunwald E; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1775-83.
93. Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 29-34.
94. Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *N Engl J Med* 2005; 352: 2049-60.
95. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004; 110: 2342-8.
96. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440-5.
97. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishebor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlan ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349: 1595-604.
98. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348: 1104-11.
99. Varo N, de Lemos JA, Libby P, Morrow DA, Murphy SA, Nuzzo R, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E, Schonbeck U. Soluble CD40L: risk prediction after acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1049-52.
100. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; 273: 1279-82.
101. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, Granger CB, Wilcox RG, Weaver WD, Gibler WB, Stebbins AL, Cianciolo C, Califf RM, Topol EJ. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTO III Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1281-6.
102. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 1104-21.
103. Sylvén C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G. Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J* 1998; 135: 677-83.
104. Muller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, Zerback R, Remppis A, Katus HA. Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: a complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999; 45: 1002-8.
105. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-62.
106. Amanullah AM, Lindvall K. Predischarge exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15: 417-23.

107. Amanullah AM, Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993; 39: 71-8.
108. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1053-7.
109. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, Christian TF, Balaban RS, Arai AE. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 531-7.
110. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2693-700.
111. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977-84.
112. Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van der Wall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005; 95: 457-61.
113. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24: 623-9.
114. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-8.
115. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247-56.
116. James P, Ellis CJ, Whitlock RM, McNeil AR, Henley J, Anderson NE. Relation between troponin T concentration and mortality in patients presenting with an acute stroke: observational study. *BMJ* 2000; 320: 1502-4.
117. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr, Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333: 1091.
118. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345-53.
119. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-72.
120. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
121. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Venge P, Siegbahn A, Wallentin L. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005; 91: 1047-52.
122. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a noninvasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006; 368: 998-1004.
123. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000; 101: 2557-67.
124. Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; 1: 1225-8.
125. Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987; 60: 18A-25A.
126. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259-63.
127. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. *Eur Heart J* 1985; 6: 199-226.
128. Kaplan K, Davison R, Parker M, Przybylek J, Teagarden JR, Lesch M. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-8.
129. DePace NL, Herling IM, Kotler MN, Hakki AH, Spielman SR, Segal BL. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806-9.
130. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, Hensley W, Kelly DT. Intravenous nitroglycerine in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 598-602.
131. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, Fung HL. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-82.
132. Dellborg M, Gustafsson G, Swedberg K. Buccal versus intravenous nitroglycerin in unstable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 41: 5-9.
133. Theroux P, Taeymans Y, Morissette D, Bosch X, Pelletier GB, Waters DD. A randomized study comparing propranolol and diltiazem in the treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 717-22.
134. Parodi O, Simonetti I, Michelassi C, Carpeggiani C, Biagini A, L'Abbate A, Maseri A. Comparison of verapamil and propranolol therapy for angina pectoris at rest: a randomized, multiple-crossover, controlled trial in the coronary care unit. *Am J Cardiol* 1986; 57: 899-906.
135. Smith NL, Reiber GE, Psaty BM, Heckbert SR, Siscovick DS, Ritchie JL, Every NR, Koepsell TD. Health outcomes associated with beta-blocker and diltiazem treatment of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1305-11.
136. Gibson RS, Young PM, Boden WE, Schechtman K, Roberts R. Prognostic significance and beneficial effect of diltiazem on the incidence of early recurrent ischemia after non-Q-wave myocardial infarction: results from the Multicenter Diltiazem Reinfarction Study. *Am J Cardiol* 1987; 60: 203-9.
137. Held PH, Yusuf S, Furberg CD. Calcium channel blockers in acute myocardial infarction and unstable angina: an overview. *BMJ* 1989; 299: 1187-92.
138. Psaty BM, Heckbert SR, Koepsell TD, Siscovick DS, Raghunathan TE, Weiss NS, Rosendaal FR, Lemaitre RN,

- Smith NL, Wahl PW, Wagner EH, Furberg CD. The risk of myocardial infarction associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995; 274: 620-5.
139. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-7.
  140. Boden WE, van Gilst WH, Scheldewaert RG, Starkey IR, Carlier MF, Julian DG, Whitehead A, Bertrand ME, Col JJ, Pedersen OL, Lie KI, Santoni JP, Fox KM. Diltiazem in acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents: a randomised placebo-controlled trial. Incomplete Infarction Trial of European Research Collaborators Evaluating Prognosis post-Thrombolysis (INTERCEPT). *Lancet* 2000; 355: 1751-6.
  141. Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006; 53: 440-5.
  142. McClellan KJ, Plosker GL. Trimetazidine. A review of its use in stable angina pectoris and other coronary conditions. *Drugs* 1999; 58: 143-57.
  143. Chaitman BR. Ranolazine for the treatment of chronic angina and potential use in other cardiovascular conditions. *Circulation* 2006; 113: 2462-72.
  144. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1269-75.
  145. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513S-548S.
  146. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188S-203S.
  147. Theroux P, Ouimet H, McCans J, Latour JG, Joly P, Levy G, Pelletier E, Juneau M, Stasiak J, deGuise P, Pelletier GB, Rinzler D, Waters DD. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-11.
  148. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000; 355: 1936-42.
  149. Collins R, MacMahon S, Flather M, Baigent C, Remvig L, Mortensen S, Appleby P, Godwin J, Yusuf S, Peto R. Clinical effects of anticoagulant therapy in suspected acute myocardial infarction: systematic overview of randomised trials. *BMJ* 1996; 313: 652-9.
  150. Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D. Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA* 1996; 276: 811-5.
  151. Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, Turpie AG, Bernink PJ, Salein D, Bayes De Luna A, Fox K, Lablanche JM, Radley D, Premeureur J, Braunwald E. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
  152. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, Turpie AG, Fromell GJ, Goodman S, Langer A, Califf RM, Fox KA, Premeureur J, Bigonzi F. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
  153. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease Investigators. Long-term low-molecular-mass heparin in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354: 701-7.
  154. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
  155. Klein W, Buchwald A, Hillis SE, Monrad S, Sanz G, Turpie AG, van der Meer J, Olaisson E, Undeland S, Ludwig K. Comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. Fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-8.
  156. TIMI 11A Investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11A. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A Trial Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1474-82.
  157. Fragmin During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-8.
  158. Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, Cerda MA, Duronto EA, Garcia CN, Daroca AM, Mautner B. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 313-8.
  159. FRAX.I.S. (FRaxiparine in Ischemic Syndromes) Investigators. Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6-day treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAX.I.S. (Fraxiparine in Ischaemic Syndrome). *Eur Heart J* 1999; 20: 1553-62.
  160. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The FRISC experience with troponin T. Use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *Eur Heart J* 1998; 19 (Suppl N): N51-N58.
  161. Blazing MA, de Lemos JA, White HD, Fox KA, Verheugt FW, Ardissino D, DiBattiste PM, Palmisano J, Bilheimer DW, Snapinn SM, Ramsey KE, Gardner LH, Hasselblad V, Pfeffer MA, Lewis EF, Braunwald E, Califf RM. Safety and efficacy of enoxaparin vs unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes who receive tirofiban and aspirin: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 55-64.
  162. Cohen M, Theroux P, Borzak S, Frey MJ, White HD, Van Mieghem W, Senatore F, Lis J, Mukherjee R, Harris K, Bigonzi F. Randomized double blind safety study of enoxaparin versus unfractionated heparin in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes treated with tirofiban and aspirin: the ACUTE II study. The anti-thrombotic combination using tirofiban and enoxaparin. *Am Heart J* 2002; 144: 470-7.
  163. Goodman SG, Fitchett D, Armstrong PW, Tan M, Langer A. Randomized evaluation of the safety and efficacy of enoxaparin versus unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes receiving the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor eptifibatid. *Circulation* 2003; 107: 238-44.
  164. Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Neszel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy:



- primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 45-54.
165. Petersen JL, Mahaffey KW, Hasselblad V, Antman EM, Cohen M, Goodman SG, Langer A, Blazing MA, Le-Moigne-Amrani A, de Lemos JA, Nessel CC, Harrington RA, Ferguson JJ, Braunwald E, Califf RM. Efficacy and bleeding complications among patients randomized to enoxaparin or unfractionated heparin for antithrombin therapy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic overview. *JAMA* 2004; 292: 89-96.
166. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA. Effects of Fondaparinux, a factor Xa inhibitor, on mortality and reinfarction in patients with acute myocardial infarction presenting with ST-segment elevation. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS)-6 Investigators. *JAMA* 2006; 295: 1519-30.
167. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
168. Alexander KP, Chen AY, Roe MT, Newby LK, Gibson CM, Allen-LaPointe NM, Pollack C, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Excess dosing of antiplatelet and antithrombin agents in the treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *JAMA* 2005; 294: 3108-16.
169. Ferguson JJ, Antman EM, Bates ER, Cohen M, Every NR, Harrington RA, Pepine CJ, Theroux P. Combining enoxaparin and glycoprotein IIb/IIIa antagonists for the treatment of acute coronary syndromes: final results of the National Investigators Collaborating on Enoxaparin-3 (NICE-3) study. *Am Heart J* 2003; 146: 628-34.
170. James S, Armstrong P, Califf R, Husted S, Kontny F, Nieminen M, Pfisterer M, Simoons ML, Wallentin L. Safety and efficacy of abciximab combined with dalteparin in treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1538-45.
171. Mukherjee D, Mahaffey KW, Moliterno DJ, Harrington RA, Yadav JS, Pieper KS, Gallup D, Dyke C, Roe MT, Berdan L, Lauer MS, Manttari M, White HD, Califf RM, Topol EJ. Promise of combined low-molecular-weight heparin and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: results from Platelet IIb/IIIa Antagonist for the Reduction of Acute coronary syndrome events in a Global Organization Network B (PARAGON B). *Am Heart J* 2002; 144: 995-1002.
172. Zeymer U, Gitt A, Junger C, Koeth O, Zahn R, Wienbergen H, Gottwik M, Senges J. Clinical benefit of enoxaparin in patients with high-risk acute coronary syndromes without ST elevations in clinical practice. *Am J Cardiol* 2006; 98: 19-22.
173. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, Gardien M, Klootwijk P, Lensing AW, Ruzyllo W, Umans VA, Vahanian A, Van De Werf F, Zeymer U. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2183-90.
174. Mehta SR, Steg PG, Granger CB, Bassand JP, Faxon DP, Weitz JI, Afzal R, Rush B, Peters RJ, Natarajan MK, Velianou JL, Goodhart DM, Labinaz M, Tanguay JF, Fox KA, Yusuf S. Randomized, blinded trial comparing fondaparinux with unfractionated heparin in patients undergoing contemporary percutaneous coronary intervention: Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: a Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial. *Circulation* 2005; 111: 1390-7.
175. MICHELANGELO OASIS 5 Steering Committee; Mehta SR, Yusuf S, Granger CB, Wallentin L, Peters RJ, Bassand JP, Budaj A, Joyner C, Chrolavicius S, Fox KA. Design and rationale of the MICHELANGELO. Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial program evaluating fondaparinux, a synthetic factor Xa inhibitor, in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005; 150: 1107.
176. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Efficacy and safety of fondaparinux compared to enoxaparin in 20 078 patients with acute coronary syndromes without ST segment elevation. The OASIS (Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)-5 Investigators. *N Engl J Med* 2006; 354: 1464-76.
177. Direct Thrombin Inhibitor Trialists' Collaborative Group. Direct thrombin inhibitors in acute coronary syndromes: principal results of a meta-analysis based on individual patients' data. *Lancet* 2002; 359: 294-302.
178. Organisation to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS-2) Investigators. Effects of recombinant hirudin (lepirudin) compared with heparin on death, myocardial infarction, refractory angina, and revascularisation procedures in patients with acute myocardial ischaemia without ST elevation: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 429-38.
179. Bittl JA, Chaitman BR, Feit F, Kimball W, Topol EJ. Bivalirudin versus heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina: final report reanalysis of the Bivalirudin Angioplasty Study. *Am Heart J* 2001; 142: 952-9.
180. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, Feit F, Kleiman NS, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Kereiakes DJ, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 853-63.
181. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, Feit F, Bittl JA, Jackman JD, Sarembock IJ, Cohen DJ, Spriggs D, Ebrahimi R, Keren G, Carr J, Cohen EA, Betriu A, Desmet W, Rutsch W, Wilcox RG, de Feyter PJ, Vahanian A, Topol EJ. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA* 2004; 292: 696-703.
182. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
183. Dang CH, Durkalski VL, Nappi JM. Evaluation of treatment with direct thrombin inhibitors in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2006; 26: 461-8.
184. Lubenow N, Greinacher A. Drugs for the prevention and treatment of thrombosis in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1: 429-43.
185. Warkentin TE. Management of heparin-induced thrombocytopenia: a critical comparison of lepirudin and argatroban. *Thromb Res* 2003; 110: 73-82.
186. Stone GW, Bertrand M, Colombo A, Dangas G, Farkouh ME, Feit F, Lansky AJ, Lincoff AM, Mehran R, Moses JW, Ohman M, White HD. Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY (ACUITY) trial: study design and rationale. *Am Heart J* 2004; 148: 764-75.
187. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W,



- Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
188. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, ten Berg J, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 1531-8.
  189. Brown D, Volkens P, Day S. An introductory note to the CHMP guidelines: choice of the non-inferiority margin and data monitoring committees. *Stat Med* 2006; 25: 1623-7.
  190. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin. *Stat Med* 2006; 25: 1628-38.
  191. Andres AM, Tejedor IH. An approximate unconditional test of noninferiority between two proportions. *Stat Med* 2001; 20: 2206-8.
  192. Brown D, Volkens P, Day S. An introductory note to CHMP guidelines: choice of the non-inferiority margin and data monitoring committees. *Stat Med* 2006; 25: 1623-7.
  193. Chow SC, Shao J. On non-inferiority margin and statistical tests in active control trials. *Stat Med* 2006; 25: 1101-13.
  194. Hung HM, Wang SJ, O'Neill R. A regulatory perspective on choice of margin and statistical inference issue in non-inferiority trials. *Biometrical J* 2005; 47: 28-36; discussion 99-107.
  195. Kang SH, Chen JJ. An approximate unconditional test of non-inferiority between two proportions. *Stat Med* 2000; 19: 2089-100.
  196. Sidik K. Exact unconditional tests for testing non-inferiority in matched pairs design. *Stat Med* 2003; 22: 265-78.
  197. Kaul S, Diamond GA. Making sense of noninferiority: a clinical and statistical perspective on its application to cardiovascular clinical trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49: 284-99.
  198. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 204S-233S.
  199. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969-74.
  200. Andreotti F, Testa L, Biondi-Zoccai GG, Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25 307 patients. *Eur Heart J* 2006; 27: 519-26.
  201. Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes (OASIS) Investigators. Effects of long-term, moderate-intensity oral anticoagulation in addition to aspirin in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 475-84.
  202. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding complications associated with combinations of aspirin, thienopyridine derivatives, and warfarin in elderly patients following acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165: 784-9.
  203. Natarajan MK, Velianou JL, Turpie AG, Mehta SR, Raco D, Goodhart DM, Afzal R, Ginsberg JS. A randomized pilot study of dalteparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary interventions. *Am Heart J* 2006; 151: 175.
  204. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 576S-599S.
  205. Montalescot G, White HD, Gallo R, Cohen M, Steg PG, Aylward PE, Bode C, Chiariello M, King SB 3rd, Harrington RA, Desmet WJ, Macaya C, Steinhubl SR. Enoxaparin versus unfractionated heparin in elective percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2006; 355: 1006-17.
  206. Majure DT, Aberegg SK. Fondaparinux versus enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 354: 2829; author reply 2830.
  207. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-8.
  208. Cairns JA, Singer J, Gent M, Holder DA, Rogers D, Sackett DL, Sealey B, Tanser P, Vandervoort M. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375 000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5: 239-46.
  209. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
  210. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
  211. Silberman S, Neukirch-Stoop C, Steg PG. Rapid desensitization procedure for patients with aspirin hypersensitivity undergoing coronary stenting. *Am J Cardiol* 2005; 95: 509-10.
  212. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA* 2004; 292: 3017-23.
  213. Ramanuja S, Breall JA, Kalaria VG. Approach to "aspirin allergy" in cardiovascular patients. *Circulation* 2004; 110: e1-e4.
  214. Peters RJ, Mehta SR, Fox KA, Zhao F, Lewis BS, Kopecky SL, Diaz R, Commerford PJ, Valentin V, Yusuf S. Effects of aspirin dose when used alone or in combination with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes: observations from the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events (CURE) study. *Circulation* 2003; 108: 1682-7.
  215. Balsano F, Rizzon P, Violi F, Scutrinio D, Cimminiello C, Aguglia F, Pasotti C, Rudelli G. 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.
  216. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox KA, Tognoni G, Zhao F, Chrolavicius S, Hunt D, Keltai M, Franzosi MG. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622-6.
  217. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, Cacoub P, Cohen EA, Creager MA, Easton JD, Flather MD, Haffner SM, Hamm CW, Hankey GJ, Johnston SC, Mak KH, Mas JL, Montalescot G, Pearson TA, Steg PG, Steinhubl SR, Weber MA, Brennan DM, Fabry-Ribaudo L, Booth J, Topol EJ. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
  218. Chan AW, Moliterno DJ, Berger PB, Stone GW, DiBattiste PM, Yakubov SL, Sapp SK, Wolski K, Bhatt DL, Topol EJ. Triple antiplatelet therapy during percutaneous coronary intervention is associated with improved outcomes including one-year survival: results from the Do Tirofiban and Reo-ProGive Similar Efficacy Outcome Trial (TARGET). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1188-95.
  219. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, Fry ET, DeLago A, Wilmer C, Topol EJ. Early and sustained dual oral an-

- tiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
220. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110: 1202-8.
221. Kandzari DE, Berger PB, Kastrati A, Steinhubl SR, Mehilli J, Dotzer F, Ten Berg JM, Neumann FJ, Bollwein H, Dirschinger J, Schomig A. Influence of treatment duration with a 600-mg dose of clopidogrel before percutaneous coronary revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 2133-6.
222. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, Slama M, Milleron O, Collet JP, Henry P, Beygui F, Drouet L. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (Assessment of the Best Loading Dose of Clopidogrel to Blunt Platelet Activation, Inflammation and Ongoing Necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 931-8.
223. Patti G, Colonna G, Pasceri V, Pepe LL, Montinaro A, Di Sciascio G. Randomized trial of high loading dose of clopidogrel for reduction of periprocedural myocardial infarction in patients undergoing coronary intervention: results from the ARMYDA-2 (Antiplatelet therapy for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study. *Circulation* 2005; 111: 2099-106.
224. von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism, and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Choose Between 3 High Oral Doses for Immediate Clopidogrel Effect) Trial. *Circulation* 2005; 112: 2946-50.
225. Hochholzer W, Trenk D, Bestehorn HP, Fischer B, Valina CM, Ferenc M, Gick M, Caputo A, Buttner HJ, Neumann FJ. Impact of the degree of peri-interventional platelet inhibition after loading with clopidogrel on early clinical outcome of elective coronary stent placement. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1742-50.
226. Szuk T, Gyongyosi M, Homorodi N, Kristof E, Kiraly C, Edes IF, Facsko A, Pavo N, Sodeck G, Strehlow C, Farhan S, Maurer G, Glogar D, Domanovits H, Huber K, Edes I. Effect of timing of clopidogrel administration on 30-day clinical outcomes: 300-mg loading dose immediately after coronary stenting versus pretreatment 6 to 24 h before stenting in a large unselected patient cohort. *Am Heart J* 2007; 153: 289-95.
227. SYMPHONY Investigators. Comparison of sibrifiban with aspirin for prevention of cardiovascular events after acute coronary syndromes: a randomised trial. The SYMPHONY Investigators. Sibrifiban versus Aspirin to Yield Maximum Protection from Ischemic Heart Events Post-acute Coronary Syndromes. *Lancet* 2000; 355: 337-45.
228. Topol EJ, Easton D, Harrington RA, Amarenco P, Califf RM, Graffagnino C, Davis S, Diener HC, Ferguson J, Fitzgerald D, Granett J, Shuaib A, Koudstaal PJ, Theroux P, Van de Werf F, Sigmon K, Pieper K, Vallee M, Willerson JT. Randomized, double-blind, placebo-controlled, international trial of the oral IIB/IIIa antagonist lotrafiban in coronary and cerebrovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 399-406.
229. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, White H, Theroux P, Van de Werf F, de Torbal A, Armstrong PW, Wallentin LC, Wilcox RG, Simes J, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359: 189-98.
230. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Moliterno DJ, Heeschen C, Hamm CW, Robbins MA, Kleiman NS, Theroux P, White HD, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibition in acute coronary syndromes. Gradient of benefit related to the revascularization strategy. *Eur Heart J* 2002; 23: 1441-8.
231. Boersma E, Akkerhuis KM, Theroux P, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor inhibition in non-ST-elevation acute coronary syndromes: early benefit during medical treatment only, with additional protection during percutaneous coronary intervention. *Circulation* 1999; 100: 2045-8.
232. Kong DF, Califf RM, Miller DP, Moliterno DJ, White HD, Harrington RA, Tcheng JE, Lincoff AM, Hasselblad V, Topol EJ. Clinical outcomes of therapeutic agents that block the platelet glycoprotein IIB/IIIa integrin in ischemic heart disease. *Circulation* 1998; 98: 2829-35.
233. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIB/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.
234. Simoons ML. Effect of glycoprotein IIB/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
235. PURSUIT Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIB/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIB/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
236. PRISM Investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1498-505.
237. PRISM PLUS Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
238. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, White HD, Tcheng JE, Kandzari DE, Topol EJ, Califf RM. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein IIB/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003; 92: 651-5.
239. EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIB/IIIa receptor blockade and low-dose heparin during percutaneous coronary revascularization. The EPILOG Investigators. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-96.
240. EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloon-angioplasty-controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein-IIB/IIIa blockade. The EPISTENT Investigators. Evaluation of Platelet IIB/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998; 352: 87-92.
241. Lincoff AM, Califf RM, Anderson KM, Weisman HF, Aguirre FV, Kleiman NS, Harrington RA, Topol EJ. Evidence for prevention of death and myocardial infarction with platelet membrane glycoprotein IIB/IIIa receptor blockade by abciximab (c7E3 Fab) among patients with unstable angina undergoing percutaneous coronary revascu-

- larization. EPIC Investigators. Evaluation of 7E3 in Preventing Ischemic Complications. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 149-56.
242. Anderson KM, Califf RM, Stone GW, Neumann FJ, Montalescot G, Miller DP, Ferguson JJ 3rd, Willerson JT, Weisman HF, Topol EJ. Long-term mortality benefit with abciximab in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2059-65.
243. CAPTURE Investigators. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
244. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, Powers ER, Grines CL, Cohen DJ, Cohen EA, Bertrand M, Neumann FJ, Stone GW, DiBattiste PM, Demopoulos L. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 344: 1888-94.
245. Moliterno DJ, Yakubov SJ, DiBattiste PM, Herrmann HC, Stone GW, Macaya C, Neumann FJ, Ardissino D, Bassand JP, Borzi L, Yeung AC, Harris KA, Demopoulos LA, Topol EJ. Outcomes at 6 months for the direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularisation with stent placement: the TARGET follow-up study. *Lancet* 2002; 360: 355-60.
246. IMPACT-II Investigators. Randomised placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous coronary intervention: IMPACT-II. Integrilin to Minimise Platelet Aggregation and Coronary Thrombosis-II. *Lancet* 1997; 349: 1422-8.
247. ESPRIT Investigators. Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2037-44.
248. RESTORE Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis. *Circulation* 1997; 96: 1445-53.
249. Valgimigli M, Percoco G, Barbieri D, Ferrari F, Guardigli G, Parrinello G, Soukhomovskaia O, Ferrari R. The additive value of tirofiban administered with the high-dose bolus in the prevention of ischemic complications during high-risk coronary angioplasty: the ADVANCE Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 14-9.
250. Giugliano RP, Newby LK, Harrington RA, Gibson CM, Van de Werf F, Armstrong P, Montalescot G, Gilbert J, Strony JT, Califf RM, Braunwald E. The early glycoprotein IIb/IIIa inhibition in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome (EARLY ACS) trial: a randomized placebo-controlled trial evaluating the clinical benefits of early front-loaded eptifibatid in the treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome - study design and rationale. *Am Heart J* 2005; 149: 994-1002.
251. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, Ohman EM, Lincoff AM, Ware JH, Pocock SJ, McLaurin BT, Cox DA, Jafar MZ, Chandna H, Hartmann F, Leisch F, Strasser RH, Desaga M, Stuckey TD, Zelman RB, Lieber IH, Cohen DJ, Mehran R, White HD. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY timing trial. *JAMA* 2007; 297: 591-602.
252. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, Greenbaum AB, Berger PB, Cannon CP, Cohen DJ, Gibson CM, Saucedo JF, Kleiman NS, Hochman JS, Boden WE, Brindis RG, Peacock WF, Smith SC Jr, Pollack CV Jr, Gibler WB, Ohman EM. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *JAMA* 2004; 292: 2096-104.
253. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F, Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJ, Mercado N, Wijns W. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. *Eur Heart J* 2005; 26: 1169-79.
254. Li YF, Spencer FA, Becker RC. Comparative efficacy of fibrinogen and platelet supplementation on the in vitro reversibility of competitive glycoprotein IIb/IIIa receptor-directed platelet inhibition. *Am Heart J* 2002; 143: 725-32.
255. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Brady WE, White HD, Fox KA, Palmisano J, Ramsey KE, Bilheimer DW, Lewis EF, Pfeffer M, Califf RM, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin in patients treated with tirofiban, aspirin and an early conservative initial management strategy: results from the A phase of the A-to-Z trial. *Eur Heart J* 2004; 25: 1688-94.
256. Young JJ, Kereiakes DJ, Grines CL. Low-molecular-weight heparin therapy in percutaneous coronary intervention: the NICE 1 and NICE 4 trials. National Investigators Collaborating on Enoxaparin Investigators. *J Invasive Cardiol* 2000; 12 (Suppl E): E14-E18.
257. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward P, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra JW, Mehran R, Ohman EM, for the ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203-16.
258. Patrono C, Collier B, FitzGerald GA, Hirsh J, Roth G. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 234S-264S.
259. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical readouts. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1710-3.
260. Berglund U, Wallentin L. Persistent inhibition of platelet function during long-term treatment with 75 mg acetylsalicylic acid daily in men with unstable coronary artery disease. *Eur Heart J* 1991; 12: 428-33.
261. Buchanan MR, Brister SJ. Individual variation in the effects of ASA on platelet function: implications for the use of ASA clinically. *Can J Cardiol* 1995; 11: 221-7.
262. Helgason CM, Bolin KM, Hoff JA, Winkler SR, Mangat A, Tortorice KL, Brace LD. Development of aspirin resistance in persons with previous ischemic stroke. *Stroke* 1994; 25: 2331-6.
263. Helgason CM, Tortorice KL, Winkler SR, Penney DW, Schuler JJ, McClelland TJ, Brace LD. Aspirin response and failure in cerebral infarction. *Stroke* 1993; 24: 345-50.
264. Helgason CM, Hoff JA, Kondos GT, Brace LD. Platelet aggregation in patients with atrial fibrillation taking aspirin or warfarin. *Stroke* 1993; 24: 1458-61.
265. Mueller MR, Salat A, Stangl P, Murabito M, Pulaki S, Boehm D, Koppensteiner R, Ergun E, Mittlboeck M, Schreiner W, Losert U, Wolner E. Variable platelet response to low-dose ASA and the risk of limb deterioration in patients submitted to peripheral arterial angioplasty. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1003-7.
266. Weksler BB, Kent JL, Rudolph D, Scherer PB, Levy DE. Effects of low dose aspirin on platelet function in patients with recent cerebral ischemia. *Stroke* 1985; 16: 5-9.
267. Eikelboom JW, Hirsh J, Weitz JI, Johnston M, Yi Q, Yusuf S. Aspirin resistant thromboxane biosynthesis and the risk of myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death in



- patients at high risk for cardiovascular events. *Circulation* 2002; 105: 1650-5.
268. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
269. Rocca B, Secchiero P, Ciabattoni G, Ranelletti FO, Catani L, Guidotti L, Melloni E, Maggiano N, Zauli G, Patrono C. Cyclooxygenase-2 expression is induced during human megakaryopoiesis and characterizes newly formed platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7634-9.
270. Cipollone F, Ciabattoni G, Patrignani P, Pasquale M, Di Gregorio D, Bucciarelli T, Davi G, Cuccurullo F, Patrono C. Oxidant stress and aspirin-insensitive thromboxane biosynthesis in severe unstable angina. *Circulation* 2000; 102: 1007-13.
271. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, Cucchiara AJ, DeMarco S, Tournier B, Vyas SN, FitzGerald GA. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 2001; 345: 1809-17.
272. Kurth T, Glynn RJ, Walker AM, Chan KA, Buring JE, Hennekens CH, Gaziano JM. Inhibition of clinical benefits of aspirin on first myocardial infarction by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Circulation* 2003; 108: 1191-5.
273. MacDonald TM, Wei L. Effect of ibuprofen on cardioprotective effect of aspirin. *Lancet* 2003; 361: 573-4.
274. Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, Schramm TK, Abildstrom SZ, Kober L, Madsen M, Torp-Pedersen C. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006; 113: 2906-13.
275. Nguyen TA, Diodati JG, Pharand C. Resistance to clopidogrel: a review of the evidence. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1157-64.
276. Geisler T, Langer H, Wydymus M, Gohring K, Zurn C, Bigalke B, Stellos K, May AE, Gawaz M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after coronary stent implantation. *Eur Heart J* 2006; 27: 2420-5.
277. Gurbel PA, Bliden KP, Hiatt BL, O'Connor CM. Clopidogrel for coronary stenting: response variability, drug resistance, and the effect of pretreatment platelet reactivity. *Circulation* 2003; 107: 2908-13.
278. Matetzky S, Shenkman B, Guetta V, Shechter M, Bienart R, Goldenberg I, Novikov I, Pres H, Savion N, Varon D, Hod H. Clopidogrel resistance is associated with increased risk of recurrent atherothrombotic events in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 3171-5.
279. Saw J, Steinhubl SR, Berger PB, Kereiakes DJ, Serebruany VL, Brennan D, Topol EJ. Lack of adverse clopidogrel-atorvastatin clinical interaction from secondary analysis of a randomized, placebo controlled clopidogrel trial. *Circulation* 2003; 108: 921-4.
280. Lim MJ, Spencer FA, Gore JM, Dabbous OH, Agnelli G, Kline-Rogers EM, Dibenedetto D, Eagle KA, Mehta RH. Impact of combined pharmacologic treatment with clopidogrel and a statin on outcomes of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: perspectives from a large multinational registry. *Eur Heart J* 2005; 26: 1063-9.
281. van Hecken A, Depre M, Wynants K, Vanbilloen H, Verbruggen A, Arnout J, Vanhove P, Cariou R, De Schepper PJ. Effect of clopidogrel on naproxen-induced gastrointestinal blood loss in healthy volunteers. *Drug Metab Drug Interact* 1998; 14: 193-205.
282. Collet JP, Montalescot G, Blanchet B, Tanguy ML, Gollmard JL, Choussat R, Beygui F, Payot L, Vignolles N, Metzger JP, Thomas D. Impact of prior use or recent withdrawal of oral antiplatelet agents on acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110: 2361-7.
283. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-7.
284. Jeremias A, Sylvia B, Bridges J, Kirtane AJ, Bigelow B, Pinto DS, Ho KK, Cohen DJ, Garcia LA, Cutlip DE, Carrozza JP Jr. Stent thrombosis after successful sirolimus-eluting stent implantation. *Circulation* 2004; 109: 1930-2.
285. Kaluza GL, Joseph J, Lee JR, Raizner ME, Raizner AE. Catastrophic outcomes of noncardiac surgery soon after coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1288-94.
286. Ong AT, Hoyer A, Aoki J, van Mieghem CA, Rodriguez Granillo GA, Sonnenschein K, Regar E, McFadden EP, Sianos G, van der Giessen WJ, de Jaegere PP, de Feyter P, van Domburg RT, Serruys PW. Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 947-53.
287. Iakovou I, Schmidt T, Bonizzi E, Ge L, Sangiorgi GM, Stankovic G, Airolidi F, Chieffo A, Montorfano M, Carlino M, Michev I, Corvaja N, Briguori C, Gerckens U, Grube E, Colombo A. Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 2005; 293: 2126-30.
288. McFadden EP, Stabile E, Regar E, Cheneau E, Ong AT, Kinnaird T, Suddath WO, Weissman NJ, Torguson R, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Waksman R, Serruys PW. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519-21.
289. Wilson SH, Fasseas P, Orford JL, Lennon RJ, Horlocker T, Charnoff NE, Melby S, Berger PB. Clinical outcome of patients undergoing non-cardiac surgery in the two months following coronary stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 234-40.
290. Albaladejo P, Marret E, Piriou V, Samama CM. Perioperative management of antiplatelet agents in patients with coronary stents: recommendations of a French Task Force. *Br J Anaesth* 2006; 97: 580-2.
291. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr, Gardner TJ, Lockhart PB, Moliterno DJ, O'Gara P, Whitlow P. Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery stents. A Science Advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with Representation from the American College of Physicians. *Circulation* 2007; 115: 813-8.
292. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982; 65: 1299-306.
293. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89: 1545-56.
294. FRISC-II Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC-II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354: 708-15.
295. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Bosch J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. *Circulation* 2004; 110: 2875-80.



296. Avanzas P, Arroyo-Espiguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, Kaski JC. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. *Heart* 2004; 90: 847-52.
297. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van Mieghem C, van Geuns RJ, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, van der Giessen W, de Feyter P, Serruys PW. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 1921-7.
298. Rodriguez-Granillo GA, McFadden EP, Valgimigli M, van Mieghem CA, Regar E, de Feyter PJ, Serruys PW. Coronary plaque composition of nonculprit lesions, assessed by in vivo intracoronary ultrasound radiofrequency data analysis, is related to clinical presentation. *Am Heart J* 2006; 151: 1020-4.
299. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-72.
300. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Reekter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: part II. *Circulation* 2003; 108: 1772-8.
301. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, de Valk V, O'Neill WW, Gersh BJ, Meier B, Serruys PW, Wijns W. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing. *Eur Heart J* 2003; 24: 541-51.
302. Al-Khatib SM, Granger CB, Huang Y, Lee KL, Califf RM, Simoons ML, Armstrong PW, Van de Werf F, White HD, Simes RJ, Moliterno DJ, Topol EJ, Harrington RA. Sustained ventricular arrhythmias among patients with acute coronary syndromes with no ST-segment elevation: incidence, predictors, and outcomes. *Circulation* 2002; 106: 309-12.
303. Srichai MB, Jaber WA, Prior DL, Marso SP, Houghtaling PL, Menon V, Simoons ML, Harrington RA, Hochman JS. Evaluating the benefits of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in heart failure at baseline in acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 84-90.
304. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, Hassan Q, Luchansky J, Langer A, Goodman SG. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may provide incremental prognostic value beyond comprehensive risk stratification. *Am Heart J* 2006; 152: 270-6.
305. Bholasingh R, Cornel JH, Kamp O, van Straalen JP, Sanders GT, Tijssen JG, Umans VA, Visser CA, de Winter RJ. Prognostic value of predischARGE dobutamine stress echocardiography in chest pain patients with a negative cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 596-602.
306. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293: 2908-17.
307. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronary artery disease: the FRISC-II invasive troponin T electrocardiogram substudy. *Am Heart J* 2002; 143: 760-7.
308. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1902-14.
309. Bavry AA, Kumbhani DJ, Rassi AN, Bhatt DL, Askari AT. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: a meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1319-25.
310. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA-3 randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 914-20.
311. Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, Wexler LF, Kleiger RE, Pepine CJ, Ferry DR, Chow BK, Lavori PW. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1785-92.
312. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, Stomel RJ, Rogers F, David S, Farhat A, Kazlauskaitė R, Al-Zagoum M, Grines CL. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the medicine versus angiography in thrombolytic exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 596-605.
313. Hoenig MR, Doust JA, Aroney CN, Scott IA. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina & non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD004815.
314. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005; 353: 1095-104.
315. Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, Verheugt FW, Cornel JH, de Winter RJ. Long-term outcome after an early invasive versus selective invasive treatment strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and elevated cardiac troponin T (the ICTUS trial): a follow-up study. *Lancet* 2007; 369: 827-35.
316. Cannon CP. Revascularisation for everyone? *Eur Heart J* 2004; 25: 1471-2.
317. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, Mehilli J, Bollwein H, Bestehorn HP, Schmitt C, Seyfarth M, Dirschinger J, Schomig A. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before

- intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-9.
318. Fox KA, Anderson FA, Dabbous OH, Steg PG, Lopez-Sendon JL, Van de Werf F, Budaj A, Gurfinkel EP, Goodman SG, Brieger D. Intervention in acute coronary syndromes: do patients undergo intervention on the basis of their risk characteristics? The global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2007; 93: 177-82.
319. Mehta RH, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Brindis RG, Smith SC Jr, Harrington RA, Fintel D, Fraulo ES, Califf RM, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Recent trends in the care of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2027-34.
320. Van de Werf F, Gore JM, Avezum A, Gulba DC, Goodman SG, Budaj A, Brieger D, White K, Fox KA, Eagle KA, Kennelly BM. Access to catheterisation facilities in patients admitted with acute coronary syndrome: multinational registry study. *BMJ* 2005; 330: 441.
321. Lemos PA, Lee CH, Degertekin M, Saia F, Tanabe K, Arampatzis CA, Hoye A, van Duuren M, Sianos G, Smits PC, de Feyter P, van der Giessen WJ, van Domburg RT, Serruys PW. Early outcome after sirolimus-eluting stent implantation in patients with acute coronary syndromes: insights from the Rapamycin-Eluting Stent Evaluated At Rotterdam Cardiology Hospital (RESEARCH) registry. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2093-9.
322. Eisenstein EL, Anstrom KJ, Kong DF, Shaw LK, Tuttle RH, Mark DB, Kramer JM, Harrington RA, Matchar DB, Kandzari DE, Peterson ED, Schulman KA, Califf RM. Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 2007; 297: 159-68.
323. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ, Kuck KH, Ormiston J, Munzel T, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Bonan R, Kuntz RE. Randomized, double-blind, multicenter study of the Endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR II trial. *Circulation* 2006; 114: 798-806.
324. Bavry AA, Kumbhani DJ, Helton TJ, Borek PP, Mood GR, Bhatt DL. Late thrombosis of drug-eluting stents: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Med* 2006; 119: 1056-61.
325. Farb A, Boam AB. Stent thrombosis redux - the FDA perspective. *N Engl J Med* 2007; 356: 984-7.
326. Maisel WH. Unanswered questions-drug-eluting stents and the risk of late thrombosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 981-4.
327. Pieper KS, Tsiatis AA, Davidian M, Hasselblad V, Kleiman NS, Boersma E, Chang WC, Griffin J, Armstrong PW, Califf RM, Harrington RA. Differential treatment benefit of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with percutaneous coronary intervention versus medical therapy for acute coronary syndromes: exploration of methods. *Circulation* 2004; 109: 641-6.
328. Claeys MJ, Van der Planken MG, Bosmans JM, Michiels JJ, Vertessen F, Van Der Goten P, Wuyts FL, Vrints CJ. Does pre-treatment with aspirin and loading dose clopidogrel obviate the need for glycoprotein IIb/IIIa antagonists during elective coronary stenting? A focus on periprocedural myonecrosis. *Eur Heart J* 2005; 26: 567-75.
329. Mauri L, Rogers C, Baim DS. Devices for distal protection during percutaneous coronary revascularization. *Circulation* 2006; 113: 2651-6.
330. Chu MW, Wilson SR, Novick RJ, Stitt LW, Quantz MA. Does clopidogrel increase blood loss following coronary artery bypass surgery? *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 1536-41.
331. Solodky A, Behar S, Boyko V, Battler A, Hasdai D. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience. *Cardiology* 2005; 103: 44-7.
332. Mercado N, Wijns W, Serruys PW, Sigwart U, Flather MD, Stables RH, O'Neill WW, Rodriguez A, Lemos PA, Hueb WA, Gersh BJ, Booth J, Boersma E. One-year outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention with multiple stenting for multisystem disease: a meta-analysis of individual patient data from randomized clinical trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 512-9.
333. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-10.
334. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Fonarow GC, Grundy SM, Hiratzka L, Jones D, Krumholz HM, Mosca L, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update: endorsed by the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
335. Smith SC Jr, Blair SN, Bonow RO, Brass LM, Cerqueira MD, Dracup K, Fuster V, Gotto A, Grundy SM, Miller NH, Jacobs A, Jones D, Krauss RM, Mosca L, Ockene I, Pasternak RC, Pearson T, Pfeffer MA, Starke RD, Taubert KA. AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1581-3.
336. Iestra JA, Kromhout D, van der Schouw YT, Grobbee DE, Boshuizen HC, van Staveren WA. Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. *Circulation* 2005; 112: 924-34.
337. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
338. Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM, Devin J, Rosenstock J. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-75.
339. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ, Ziegler O, Rossner S. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-97.
340. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, Cosentino F, Jonsson B, Laakso M, Malmberg K, Priori S, Ostergren J, Tuomilehto J, Thrainsdottir I, Vanhorebeek I, Stramba-Badiale M, Lindgren P, Qiao Q, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Deckers JW, Bertrand M, Charbonnel B, Erdmann E, Ferrannini E, Flyvbjerg A, Gohlke H, Juanatey JR, Graham I, Monteiro PF, Parhofer K, Pyorala K, Raz I, Scherthaner G, Volpe M, Wood D. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on

- Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88-136.
341. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  342. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, Gotto AM, Greten H, Kastelein JJ, Shepherd J, Wenger NK. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-35.
  343. Scandinavian Simvastatin Survival Study Investigators. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
  344. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-58.
  345. Kayikcioglu M, Can L, Kultursay H, Payzin S, Turkoglu C. Early use of pravastatin in patients with acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Acta Cardiol* 2002; 57: 295-302.
  346. SoRelle R. Cardiovascular news. FLORIDA. *Circulation* 2000; 102: E9050-E9051.
  347. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, Every N, French WJ. Effect of statin use within the first 24 h of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol* 2005; 96: 611-6.
  348. Heeschen C, Hamm CW, Laufs U, Snapinn S, Bohm M, White HD. Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1446-52.
  349. Spencer FA, Fonarow GC, Frederick PD, Wright RS, Every N, Goldberg RJ, Gore JM, Dong W, Becker RC, French W. Early withdrawal of statin therapy in patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction: national registry of myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2162-8.
  350. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-8.
  351. Thompson PL, Meredith I, Amerena J, Campbell TJ, Sloman JG, Harris PJ. Effect of pravastatin compared with placebo initiated within 24 h of onset of acute myocardial infarction or unstable angina: the Pravastatin in Acute Coronary Treatment (PACT) trial. *Am Heart J* 2004; 148: e2.
  352. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, Rouleau JL, Pedersen TR, Gardner LH, Mukherjee R, Ramsey KE, Palmisano J, Bilheimer DW, Pfeffer MA, Califf RM, Braunwald E. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-16.
  353. Hulten E, Jackson JL, Douglas K, George S, Villines TC. The effect of early, intensive statin therapy on acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1814-21.
  354. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, Pfeffer MA, Braunwald E. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005; 352: 20-8.
  355. Gordon DJ, Knoke J, Probstfield JL, Superko R, Tyroler HA. High-density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in hypercholesterolemic men: the Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *Circulation* 1986; 74: 1217-25.
  356. Miller NE, Thelle DS, Forde OH, Mjos OD. The Tromso heart-study. High density lipoprotein and coronary heart-disease: a prospective case-control study. *Lancet* 1977; 1: 965-8.
  357. Chapman MJ, Assmann G, Fruchart JC, Shepherd J, Sirtori C. Raising high-density lipoprotein cholesterol with reduction of cardiovascular risk: the role of nicotinic acid - a position paper developed by the European Consensus Panel on HDL-C. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1253-68.
  358. Nissen SE, Tardif JC, Nicholls SJ, Revkin JH, Shear CL, Duggan WT, Ruzyllo W, Bachinsky WB, Lasala GP, Tuzcu EM. Effect of torcetrapib on the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1304-16.
  359. Kelley GA, Kelley KS, Franklin B. Aerobic exercise and lipids and lipoproteins in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiopulm Rehabil* 2006; 26: 131-9; quiz 140-31, discussion 142-34.
  360. Lopez-Sendon J, Swedberg K, McMurray J, Tamargo J, Maggioni AP, Dargie H, Tendera M, Waagstein F, Kjekshus J, Lechat P, Torp-Pedersen C. Expert consensus document on beta-adrenergic receptor blockers. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
  361. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
  362. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, Davis BR, Geltman EM, Goldman S, Flaker GC, Klein M, Lamas GA, Packer M, Rouleau J, Rouleau JL, Rutherford J, Wertheimer JH, Hawkins CM, on behalf of the SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
  363. Torp-Pedersen C, Kober L. Effect of ACE inhibitor trandolapril on life expectancy of patients with reduced left-ventricular function after acute myocardial infarction. TRACE Study Group. *Trandolapril Cardiac Evaluation. Lancet* 1999; 354: 9-12.
  364. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 2058-68.
  365. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
  366. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, Simoons ML, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581-8.
  367. Danchin N, Cucherat M, Thuillez C, Durand E, Kadri Z, Steg PG. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with coronary artery disease and absence of heart failure or left ventricular systolic dysfunction: an overview of long-term randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 787-96.
  368. Yusuf S, Pogue J. ACE inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 937-9; author reply 937-9.



369. Fox K, Ferrari R, Yusuf S, Borer JS. Should angiotensin-converting enzyme-inhibitors be used to improve outcome in patients with coronary artery disease and "preserved" left ventricular function? *Eur Heart J* 2006; 27: 2154-7.
370. Dickstein K, Kjekshus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
371. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, Rouleau JL, Kober L, Maggioni AP, Solomon SD, Swedberg K, Van de Werf F, White H, Leimberger JD, Henis M, Edwards S, Zelenkofske S, Sellers MA, Califf RM. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-906.
372. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
373. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, Bittman R, Hurley S, Kleiman J, Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
374. 20th Bethesda Conference Insurability and employability of the patient with ischemic heart disease. 3-4 October 1988, Bethesda, Maryland. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1003-44.
375. Boudrez H, De Backer G. Recent findings on return to work after an acute myocardial infarction or coronary artery bypass grafting. *Acta Cardiol* 2000; 55: 341-9.
376. Turkulin K, Cerovec D, Baborski F. Predictive markers of occupational activity in 415 post myocardial infarction patients after one-year follow-up. *Eur Heart J* 1988; 9 (Suppl L): 103-8.
377. Rao SV, Eikelboom JW, Granger CB, Harrington RA, Califf RM, Bassand JP. Bleeding and blood transfusion issues in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1193-204.
378. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 774-82.
379. Moscucci M, Fox KA, Cannon CP, Klein W, Lopez-Sendon J, Montalescot G, White K, Goldberg RJ. Predictors of major bleeding in acute coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1815-23.
380. Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA, Sharma D, Chew P, Braunwald E. Enoxaparin versus unfractionated heparin as antithrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149: 217-26.
381. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 673-82.
382. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005; 26: 2285-93.
383. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW, Moliterno DJ, Lindblad L, Pieper K, Topol EJ, Stamler JS, Califf RM. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292: 1555-62.
384. Rao SV, O'Grady K, Pieper KS, Granger CB, Newby LK, Van de Werf F, Mahaffey KW, Califf RM, Harrington RA. Impact of bleeding severity on clinical outcomes among patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1200-6.
385. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966-72.
386. Barkun A, Bardou M, Marshall JK. Consensus recommendations for managing patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med* 2003; 139: 843-57.
387. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295: 293-8.
388. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved JF. Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSaPS) 2003. *Can J Anaesth* 2005; 52: 30-7.
389. Schroeder WS, Gandhi PJ. Emergency management of hemorrhagic complications in the era of glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists, clopidogrel, low molecular weight heparin, and third-generation fibrinolytic agents. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5: 310-7.
390. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 345: 1230-6.
391. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005; 111: 2042-9.
392. Hill SR, Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PC, McClelland DB, Henderson KM. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD002042.
393. Bush RL, Pevac WC, Holcroft JW. A prospective, randomized trial limiting perioperative red blood cell transfusions in vascular patients. *Am J Surg* 1997; 174: 143-8.
394. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, Tweeddale M, Schweitzer I, Yetisir E. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 409-17.
395. Hebert PC, Yetisir E, Martin C, Blajchman MA, Wells G, Marshall J, Tweeddale M, Pagliarello G, Schweitzer I. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? *Crit Care Med* 2001; 29: 227-34.
396. Johnson RG, Thurer RL, Kruskal MS, Sirois C, Gervino EV, Critchlow J, Weintraub RM. Comparison of two transfusion strategies after elective operations for myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 307-14.
397. Welch HG, Meehan KR, Goodnough LT. Prudent strategies for elective red blood cell transfusion. *Ann Intern Med* 1992; 116: 393-402.
398. McMahon TJ, Moon RE, Luschinger BP, Carraway MS, Stone AE, Stolp BW, Gow AJ, Pawloski JR, Watke P, Singel DJ, Piantadosi CA, Stamler JS. Nitric oxide in the human respiratory cycle. *Nat Med* 2002; 8: 711-7.
399. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest* 1999; 116: 1233-9.
400. Warkentin TE, Kelton JG. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001; 344: 1286-92.
401. Lubenow N, Kempf R, Eichner A, Eichler P, Carlsson LE,



- Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002; 122: 37-42.
402. Rice L, Attisha WK, Drexler A, Francis JL. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 210-5.
403. Schiele F, Vuilleminot A, Kramarz P, Kieffer Y, Anguenot T, Bernard Y, Bassand JP. Use of recombinant hirudin as antithrombotic treatment in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Am J Hematol* 1995; 50: 20-5.
404. Savi P, Chong BH, Greinacher A, Gruel Y, Kelton JG, Warkentin TE, Eichler P, Meuleman D, Petitou M, Hérault JP, Cariou R, Herbert JM. Effect of fondaparinux on platelet activation in the presence of heparin dependent antibodies: a blinded comparative multicenter study with unfractionated heparin. *Blood* 2005; 105: 139-44.
405. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Demko SL, Menapace FJ. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J* 2000; 140: 206-11.
406. Moliterno DJ, Topol EJ. A direct comparison of tirofiban and abciximab during percutaneous coronary revascularization and stent placement: rationale and design of the TARGET study. *Am Heart J* 2000; 140: 722-6.
407. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab (Abciximab) therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol* 1999; 61: 205-8.
408. Merlini PA, Rossi M, Menozzi A, Buratti S, Brennan DM, Moliterno DJ, Topol EJ, Ardissino D. Thrombocytopenia caused by abciximab or tirofiban and its association with clinical outcome in patients undergoing coronary stenting. *Circulation* 2004; 109: 2203-6.
409. Bennett SK, Redberg RF. Acute coronary syndromes in women: is treatment different? Should it be? *Curr Cardiol Rep* 2004; 6: 243-52.
410. Klein L, Gheorghide M. Management of the patient with diabetes mellitus and myocardial infarction: clinical trials update. *Am J Med* 2004; 116 (Suppl 5A): 47S-63S.
411. Patel MR, Roe MT. Pharmacological treatment of elderly patients with acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. *Drugs Aging* 2002; 19: 633-46.
412. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
413. Kochanek KD, Smith BL. Deaths: preliminary data for 2002. *Natl Vital Stat Rep* 2004; 52: 1-47.
414. Behar S, Battler A, Porath A, Leor J, Grossman E, Hasin Y, Mittelman M, Feigenberg Z, Rahima-Maoz C, Green M, Caspi A, Rabinowitz B, Garty M. A prospective national survey of management and clinical outcome of acute myocardial infarction in Israel, 2000. *Isr Med Assoc J* 2003; 5: 249-54.
415. Wienbergen H, Gitt AK, Schiele R, Juenger C, Heer T, Vogel C, Gottwik M, Senges J. Different treatments and outcomes of consecutive patients with non-ST-elevation myocardial infarction depending on initial electrocardiographic changes (results of the Acute Coronary Syndromes [ACOS] Registry). *Am J Cardiol* 2004; 93: 1543-6.
416. Lee PY, Alexander KP, Hammill BG, Pasquali SK, Peterson ED. Representation of elderly persons and women in published randomized trials of acute coronary syndromes. *JAMA* 2001; 286: 708-13.
417. Kandzari DE, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Harrington RA, Ohman EM, Gibler WB, Peterson ED. Influence of clinical trial enrollment on the quality of care and outcomes for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2005; 149: 474-81.
418. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, Lytle BL, Pollack CV Jr, Foody JM, Boden WE, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Peterson ED. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1479-87.
419. Cohen M, Antman EM, Gurfinkel EP, Radley D. Enoxaparin in unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: treatment benefits in prespecified subgroups. *J Thromb Thrombolysis* 2001; 12: 199-206.
420. Bach RG, Cannon CP, Weintraub WS, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Anderson HV, DeLuca PT, Mahoney EM, Murphy SA, Braunwald E. The effect of routine, early invasive management on outcome for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2004; 141: 186-95.
421. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1466-9.
422. MacIntyre K, Stewart S, Capewell S, Chalmers JW, Pell JP, Boyd J, Finlayson A, Redpath A, Gilmour H, McMurray JJ. Gender and survival: a population-based study of 201 114 men and women following a first acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 729-35.
423. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, Aylward P, Topol EJ, Califf RM. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIB Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-32.
424. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 832-7.
425. Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK; CRUSADE Investigators. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes With Early Implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 832-7.
426. Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, Behar S, Battler A, Hasdai D. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2004; 25: 663-70.
427. Cho L, Topol EJ, Balog C, Foody JM, Booth JE, Cabot C, Kleiman NS, Tchong JE, Califf R, Lincoff AM. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade.

- Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 381-6.
428. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH, Moliterno DJ, Harrington RA, White HD, Armstrong PW, Van De Werf F, Pfisterer M, Hasselblad V, Califf RM, Topol EJ. Benefit of glycoprotein IIb/IIIa inhibition in patients with acute coronary syndromes and troponin T-positive status: the paragon-B troponin T substudy. *Circulation* 2001; 103: 2891-6.
429. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, Pieper KS, Bhatt DL, Lincoff AM, Simoons ML, Akkerhuis M, Ohman EM, Kitt MM, Vahanian A, Ruzyllo W, Karsch K, Califf RM, Topol EJ. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. *Circulation* 2000; 102: 1101-6.
430. Bavry AA, Kumbhani DJ, Quiroz R, Ramchandani SR, Kenchaiah S, Antman EM. Invasive therapy along with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and intracoronary stents improves survival in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a meta-analysis and review of the literature. *Am J Cardiol* 2004; 93: 830-5.
431. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina. Lancet* 2002; 360: 743-51.
432. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: the FRISC-II invasive randomised trial. *FRISC-II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000; 356: 9-16.
433. Glaser R, Herrmann HC, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, Cannon CP, Braunwald E. Benefit of an early invasive management strategy in women with acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 3124-9.
434. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, Buettner HJ. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: a prospective study in 1450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 245-50.
435. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, Ardissino D, Box JW, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. *GUSTO IIb Investigators. Eur Heart J* 2000; 21: 1750-8.
436. Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, Marre M, Steg PG, Gowda N, Gore JM. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1457-63.
437. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570-81.
438. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med* 2005; 22: 1542-50.
439. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, Standl E, Soler-Soler J, Ohrvik J. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on diabetes and the heart. *Eur Heart J* 2004; 25: 1880-90.
440. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, Wedel H, Welin L. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
441. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. BMJ* 1997; 314: 1512-5.
442. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenstrom A. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
443. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Influence of diabetes on 5-year mortality and morbidity in a randomized trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease: the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1997; 96: 1761-9.
444. Berger PB, Velianou JL, Aslanidou Vlachos H, Feit F, Jacobs AK, Faxon DP, Attubato M, Keller N, Stadius ML, Weiner BH, Williams DO, Detre KM. Survival following coronary angioplasty versus coronary artery bypass surgery in anatomic subsets in which coronary artery bypass surgery improves survival compared with medical therapy. Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1440-9.
445. Sedlis SP, Morrison DA, Lorin JD, Esposito R, Sethi G, Sacks J, Henderson W, Grover F, Ramanathan KB, Weiman D, Saucedo J, Antakli T, Paramesh V, Pett S, Vernon S, Birjiniuk V, Welt F, Krucoff M, Wolfe W, Lucke JC, Mediratta S, Booth D, Murphy E, Ward H, Miller L, Kiesz S, Barbieri C, Lewis D. Percutaneous coronary intervention versus coronary bypass graft surgery for diabetic patients with unstable angina and risk factors for adverse outcomes with bypass: outcome of diabetic patients in the AWESOME randomized trial and registry. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1555-66.
446. Mehilli J, Kastrati A, Schuhlen H, Dibra A, Dotzer F, von Beckerath N, Bollwein H, Pache J, Dirschinger J, Berger PP, Schomig A. Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel. *Circulation* 2004; 110: 3627-35.
447. Breeman A, Bertrand ME, Ottervanger JP, Hoeks S, Lenzen M, Sechtem U, Legrand V, de Boer MJ, Wijns W, Boersma E. Diabetes does not influence treatment decisions regarding revascularization in patients with stable coronary artery disease. *Diabetes Care* 2006; 29: 2003-11.
448. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S266.
449. Brosius FC 3rd, Hostetter TH, Kelepouris E, Mitsniefes MM, Moe SM, Moore MA, Pennathur S, Smith GL, Wilson PW. Detection of chronic kidney disease in patients with or at increased risk of cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Kidney and Cardiovascular Disease Council; the Councils on High Blood Pressure Research, Cardiovascular Disease in the Young, and Epidemiology and Prevention; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: Developed in Collaboration With the National Kidney Foundation. *Hypertension* 2006; 48: 751-5.

450. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
451. Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, Benjamin EJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2005; 112: 969-75.
452. Gupta R, Birnbaum Y, Uretsky BF. The renal patient with coronary artery disease: current concepts and dilemmas. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1343-53.
453. Hostetter TH. Chronic kidney disease predicts cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1344-6.
454. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, Bleyer A, Newman A, Siscovick D, Psaty B. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA* 2005; 293: 1737-45.
455. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-52.
456. Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.
457. Gruberg L, Beyar R, Bassand JP, Seabra-Gomes R, Fioretti P, Gottwik MG, Dawkins K, Cieslinski A, Hasdai D, Gitt AK, Group oBotSS. Renal insufficiency in patients undergoing percutaneous coronary intervention: results of the SHAKESPEARE Registry. (abstr) *J Am Coll Cardiol* 2005; 99 (Suppl): 31A.
458. Hemmelgarn BR, Southern D, Culleton BF, Mitchell LB, Knudtson ML, Ghali WA. Survival after coronary revascularization among patients with kidney disease. *Circulation* 2004; 110: 1890-5.
459. Hemmelgarn BR, Southern DA, Humphries KH, Culleton BF, Knudtson ML, Ghali WA. Refined characterization of the association between kidney function and mortality in patients undergoing cardiac catheterization. *Eur Heart J* 2006; 27: 1191-7.
460. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, Budaj A, Pinero G, Avezum A, Gulba D, Esteban J, Gore JM, Johnson J, Gurfinkel EP. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the global registry of acute coronary events (GRACE). *Heart* 2003; 89: 1003-8.
461. Tokmakova MP, Skali H, Kenchaiah S, Braunwald E, Rouleau JL, Packer M, Chertow GM, Moye LA, Pfeffer MA, Solomon SD. Chronic kidney disease, cardiovascular risk, and response to angiotensin-converting enzyme inhibition after myocardial infarction: the Survival And Ventricular Enlargement (SAVE) study. *Circulation* 2004; 110: 3667-73.
462. Kirtane AJ, Piazza G, Murphy SA, Budiu D, Morrow DA, Cohen DJ, Peterson E, Lakkis N, Herrmann HC, Palabrica TM, Gibson CM. Correlates of bleeding events among moderate- to high-risk patients undergoing percutaneous coronary intervention and treated with eptifibatide: observations from the PROTECT-TIMI-30 trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2374-9.
463. Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1763-71.
464. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbiochi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.
465. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-79.
466. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-9.
467. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
468. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
469. Coca SG, Krumholz HM, Garg AX, Parikh CR. Underrepresentation of renal disease in randomized controlled trials of cardiovascular disease. *JAMA* 2006; 296: 1377-84.
470. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Wallentin L, Lindahl B. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1146-54.
471. Januzzi JL, Cannon CP, DiBattiste PM, Murphy S, Weintraub W, Braunwald E. Effects of renal insufficiency on early invasive management in patients with acute coronary syndromes (The TACTICS-TIMI 18 Trial). *Am J Cardiol* 2002; 90: 1246-9.
472. deFilippi C, Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, Uretsky B, Smiley M, Gold J, Muniz H, Badalamenti J, Herzog C, Henrich W. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA* 2003; 290: 353-9.
473. Gruberg L, Mehran R, Waksman R, Dangas G, Fuchs S, Wu H, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB. Creatine kinase-MB fraction elevation after percutaneous coronary intervention in patients with chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1356-60.
474. Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, Tripepi G, Benedetto FA, Cutrupi S, Bonanno G, Fatuzzo P, Rapisarda F, Seminara G, Stancanelli B, Bellanuova I, Cataliotti A, Malatino LS. Troponin is related to left ventricular mass and predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 68-75.
475. Androne AS, Katz SD, Lund L, LaManca J, Hudaihed A, Hryniewicz K, Mancini DM. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation* 2003; 107: 226-9.
476. Ezekowitz JA, McAlister FA, Armstrong PW. Anemia is common in heart failure and is associated with poor outcomes: insights from a cohort of 12 065 patients with new-onset heart failure. *Circulation* 2003; 107: 223-5.
477. Foley RN, Parfrey PS. Cardiac disease in chronic uremia: clinical outcome and risk factors. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4: 234-48.
478. Hannisdal E, Kildahl-Andersen O, Grottum KA, Lamvik J. Prognostic factors in multiple myeloma in a population-based trial. *Eur J Haematol* 1990; 45: 198-202.
479. Hogue CW Jr, Goodnough LT, Monk TG. Perioperative myocardial ischemic episodes are related to hematocrit level in



- patients undergoing radical prostatectomy. *Transfusion* 1998; 38: 924-31.
480. Jurkowitz CT, Abramson JL, Vaccarino LV, Weintraub WS, McClellan WM. Association of high serum creatinine and anemia increases the risk of coronary events: results from the prospective community-based atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2919-25.
481. Nelson AH, Fleisher LA, Rosenbaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1993; 21: 860-6.
482. Al Falluji N, Lawrence-Nelson J, Kostis JB, Lacy CR, Ranjan R, Wilson AC. Effect of anemia on 1-year mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2002; 144: 636-41.
483. Nikolsky E, Aymong ED, Halkin A, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Mehran R, Tchong JE, Griffin JJ, Guagliumi G, Stuckey T, Turco M, Cohen DA, Negoita M, Lansky AJ, Stone GW. Impact of anemia in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: analysis from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 547-53.
484. World Health Organization. Nutritional anaemias: report of a WHO Scientific Group. Technical Report Series No. 405. Geneva: World Health Organization, 1968.
485. Zakai NA, Katz R, Hirsch C, Shlipak MG, Chaves PH, Newman AB, Cushman M. A prospective study of anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in an elderly cohort: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2214-20.
486. Lee PC, Kini AS, Ahsan C, Fisher E, Sharma SK. Anemia is an independent predictor of mortality after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 541-6.
487. Dauerman HL, Lessard D, Yarzelski J, Gore JM, Goldberg RJ. Bleeding complications in patients with anemia and acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1379-83.
488. Carson JL, Duff A, Poses RM, Berlin JA, Spence RK, Trout R, Noveck H, Strom BL. Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996; 348: 1055-60.
489. Vaglio J, Safley DM, Rahman M, Kosiborod M, Jones P, Thompson R, Krumholz HM, Spertus JA. Relation of anemia at discharge to survival after acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 496-9.
490. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kotelis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-5.
491. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med* 1959; 27: 375-88.
492. Antman E, Muller J, Goldberg S, MacAlpin R, Rubenfire M, Tabatznik B, Liang CS, Heupler F, Achuff S, Reichel N, Geltman E, Kerin NZ, Neff RK, Braunwald E. Nifedipine therapy for coronary-artery spasm. Experience in 127 patients. *N Engl J Med* 1980; 302: 1269-73.
493. Prizel KR, Hutchins GM, Bulkley BH. Coronary artery embolism and myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1978; 88: 155-61.
494. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz* 2005; 30: 3-7.
495. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1391-5.
496. Bybee KA, Kara T, Prasad A, Lerman A, Barsness GW, Wright RS, Rihal CS. Systematic review: transient left ventricular apical ballooning: a syndrome that mimics ST-segment elevation myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 858-65.
497. Gianni M, Dentali F, Grandi AM, Sumner G, Hiralal R, Lonn E. Apical ballooning syndrome or takotsubo cardiomyopathy: a systematic review. *Eur Heart J* 2006; 27: 1523-9.
498. Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS, Heras M, Janssens U, Leor J, Nahir M, Parkhomenko A, Thygesen K, Tubaro M, Wallentin LC, Zakke I. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005; 26: 1676-82.
499. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, Daly C, De Backer G, Hjelm Dahl P, Lopez-Sendon J, Marco J, Morais J, Pepper J, Sechtem U, Simoons M, Thygesen K, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
500. Rahimi K, Watzlawek S, Thiele H, Secknus MA, Hayerizadeh BF, Niebauer J, Schuler G. Incidence, time course, and predictors of early malignant ventricular arrhythmias after non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with early invasive treatment. *Eur Heart J* 2006; 27: 1706-11.
501. Avezum A, Makdisse M, Spencer F, Gore JM, Fox KA, Montalescot G, Eagle KA, White K, Mehta RH, Knobel E, Collet JP. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2005; 149: 67-73.
502. Budaj A, Brieger D, Steg PG, Goodman SG, Dabbous OH, Fox KA, Avezum A, Cannon CP, Mazurek T, Flather MD, Van De Werf F. Global patterns of use of antithrombotic and antiplatelet therapies in patients with acute coronary syndromes: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J* 2003; 146: 999-1006.
503. Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, Granger CB, Moscucci M, Flather MD, Spencer F, Budaj A, Dabbous OH, Gore JM. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003; 24: 1414-24.
504. Granger CB, Steg PG, Peterson E, Lopez-Sendon J, Van de Werf F, Kline-Rogers E, Allogrè J, Dabbous OH, Klein W, Fox KA, Eagle KA. Medication performance measures and mortality following acute coronary syndromes. *Am J Med* 2005; 118: 858-65.
505. Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 745-9.
506. Norhammar A, Malmberg K, Ryden L, Tornvall P, Stenestrand U, Wallentin L. Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003; 24: 838-44.
507. Roe MT, Peterson ED, Pollack CV Jr, Newby LK, Li Y, Christenson RH, Peacock WF, Fesmire FM, Diercks D, Kirk JD, Smith SC Jr, Ohman EM, Gibler WB. Influence of timing of troponin elevation on clinical outcomes and use of evidence-based therapies for patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Emerg Med* 2005; 45: 355-62.
508. Stenestrand U, Lindback J, Wallentin L. Hospital therapy traditions influence long-term survival in patients with



- acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005; 149: 82-90.
509. Ellerbeck EF, Kresowik TF, Hemann RA, Mason P, Wiblin RT, Marciniak TA. Impact of quality improvement activities on care for acute myocardial infarction. *Int J Qual Health Care* 2000; 12: 305-10.
510. Flynn MR, Barrett C, Cosio FG, Gitt AK, Wallentin L, Kearney P, Lonergan M, Shelley E, Simoons ML. The Cardiology Audit and Registration Data Standards (CARDS), European data standards for clinical cardiology practice. *Eur Heart J* 2005; 26: 308-13.
511. LaBresh KA, Ellrodt AG, Gliklich R, Liljestrand J, Peto R. Get with the guidelines for cardiovascular secondary prevention: pilot results. *Arch Intern Med* 2004; 164: 203-9.
512. Mehta RH, Das S, Tsai TT, Nolan E, Kearly G, Eagle KA. Quality improvement initiative and its impact on the management of patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3057-62.
513. Mehta RH, Montoye CK, Faul J, Nagle DJ, Kure J, Raj E, Fattal P, Sharrif S, Amlani M, Changezi HU, Skorcz S, Bailey N, Bourque T, LaTarte M, McLean D, Savoy S, Werner P, Baker PL, DeFranco A, Eagle KA. Enhancing quality of care for acute myocardial infarction: shifting the focus of improvement from key indicators to process of care and tool use. The American College of Cardiology Acute Myocardial Infarction Guidelines Applied in Practice Project in Michigan: Flint and Saginaw Expansion. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2166-73.
514. Mehta RH, Montoye CK, Gallogly M, Baker P, Blount A, Faul J, Roychoudhury C, Borzak S, Fox S, Franklin M, Freundl M, Kline-Rogers E, LaLonde T, Orza M, Parrish R, Satwicz M, Smith MJ, Sobotka P, Winston S, Riba AA, Eagle KA. Improving quality of care for acute myocardial infarction: The Guidelines Applied in Practice (GAP) Initiative. *JAMA* 2002; 287: 1269-76.