

CARDIOPATIA ISCHEMICA

Definizione

Spettro di malattie a diversa eziologia, in cui il fattore fisiopatologico unificante è rappresentato da uno squilibrio tra la richiesta metabolica e l'apporto di ossigeno al miocardio.

Questo squilibrio causa un'alterazione dell'attività elettrica e della capacità contrattile delle zone colpite.

Le manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica sono fondamentalmente:

- **Angina pectoris:** è legata a uno squilibrio transitorio tra domanda e apporto metabolico al miocardio. L'ischemia è reversibile e non provoca danno anatomico permanente. Nel caso non infrequente in cui l'ischemia miocardica non si associ a sintomi, si parla di ischemia silente
- **Infarto miocardico:** consegue a un'ischemia miocardica protratta, che porta a danno cellulare irreversibile o necrosi miocardica.

Cenni Epidemiologici:

In Italia le malattie cardiovascolari sono causa del 45-50% della mortalità globale.

La cardiopatia ischemica da sola è a sua volta responsabile del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari.

Si stima che la mortalità annuale per le forme tipiche di cardiopatia ischemica (*angina, infarto e morte improvvisa*) sia tra 70.000 e 80.000 casi.

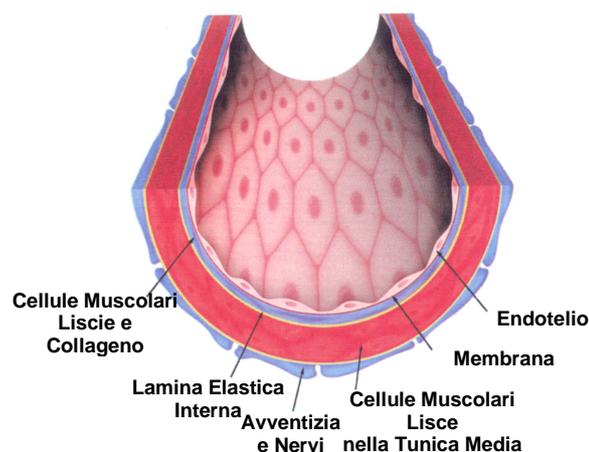
Eziologia

L'aterosclerosi coronarica è di gran lunga la causa più frequente di cardiopatia ischemica.

Numerosi studi epidemiologici, condotti negli ultimi venticinque anni, hanno consentito di individuare alcune variabili individuali che si associano a un maggior rischio di malattia; queste variabili sono state definite **fattori di rischio coronario**.

Struttura dei Vasi Arteriosi

- **INTIMA:** monostrato di cellule endoteliali e sottoendoteliali; è separata dalla media dalla membrana elastica interna (*fibre elastiche*)
- **MEDIA:** molte fibre elastiche e poche fibre muscolari nelle arterie elastiche (*aorta, aa. iliache*), viceversa nei vasi muscolari (*coronariche, carotidi, femorali, ecc.*); è separata dall'avventizia dalla membrana elastica esterna
- **AVVENTIZIA:** sottile strato di tessuto connettivo, con vasa vasorum, vasi linfatici e terminazioni nervose



ATEROSCLEROSI

Malattia focale dello strato interno (*tonaca intima*) delle arterie di medio e grande calibro. Può essere intesa come una malattia infiammatorio/fibrotica della parete interna arteriosa.

La lesione elementare dell'aterosclerosi è l'**ateroma o placca**, cioè una deposizione rilevata, focale, fibro-adiposa della parete arteriosa

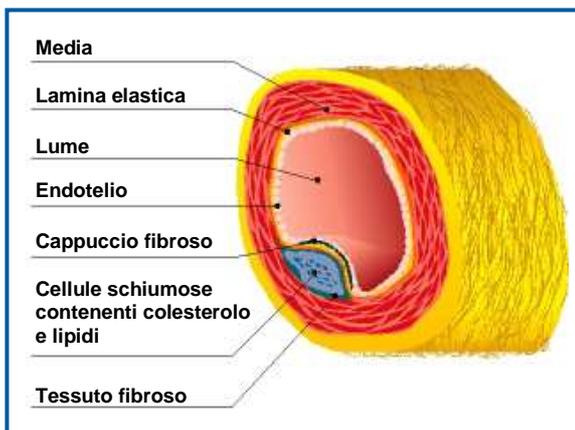
L'ateroma è costituito da un centro (*core*) lipidico (*prevalentemente colesterolo*) circondato da un cappuccio fibroso (*cellule muscolari lisce, collagene, matrice extracellulare*).

E' un processo patologico nel quale il colesterolo, i detriti cellulari ed altre sostanze si accumulano all'interno della parete cellulare di arterie di grosso o medio calibro, formando la cosiddetta placca ateromastica. **Tale placca provoca vari gradi di ostruzione del flusso sanguigno (stenosi).**

La placca ateromastica si sviluppa all'interno dell'intima della parete arteriosa ed evolve portando all'ispessimento e all'indurimento della parete stessa.

Ha tre componenti fondamentali:

- cellule, tra cui cellule muscolari lisce (VSMC) e monociti/macrofagi/cellule schiumose di provenienza ematica
- fibre, matrice di tessuto connettivo e detriti cellulari,
- lipidi, incluso colesterolo.

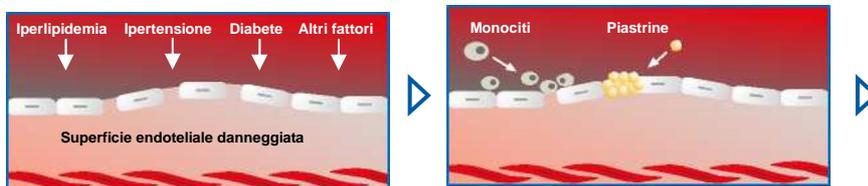


Genesi Della Placca Ateromastica

Il processo di aterosclerosi nasce da un danno alla parete vascolare arteriosa (**danno endoteliale**) che può essere favorito dai fattori di rischio coronario.

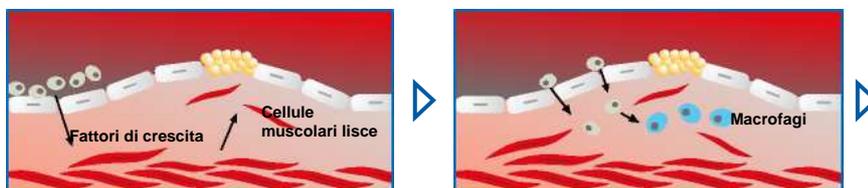
Questo danno fa sì che l'endotelio diventi "permeabile" e "viscoso".

Successivamente al danno, le piastrine e i monociti aderiscono alla superficie dell'intima diventata viscosa.



I monociti rilasciano fattori di crescita che causano proliferazione e migrazione delle VSMC verso lo spazio sottoendoteliale.

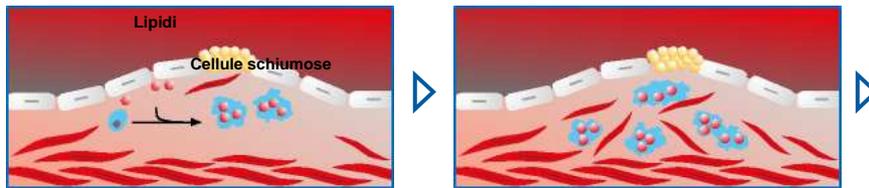
Numerosi monociti migrano nell'endotelio danneggiato e si differenziano in macrofagi.



I macrofagi captano i lipidi, come il colesterolo, il colesterolo LDL (LDL-C), trasformandosi in **cellule schiumose**, che e rappresentano lo stadio iniziale nello sviluppo delle placche.

Le cellule schiumose si aggregano a formare le **strie lipidiche**, la lesione più precoce riconoscibile dell'aterosclerosi.

Le strie lipidiche sono comuni ed evidenziabili già in età infantile, ad esempio nei figli di genitori affetti da dislipidemia (dislipidemia familiare). Possono aumentare di dimensioni, rimanere tali per anni o ridursi.



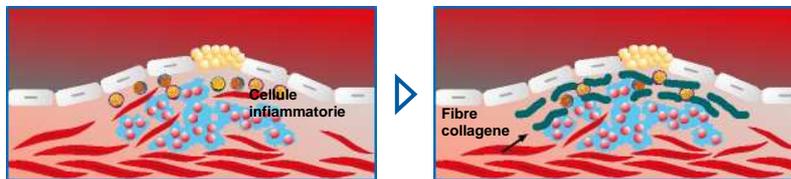
L'accumulo di lipidi continua nel tempo.

L'aggregazione di questi foci lipidici dà origine ad una lesione più avanzata della parete vascolare nota come **placca ateromatosa**.

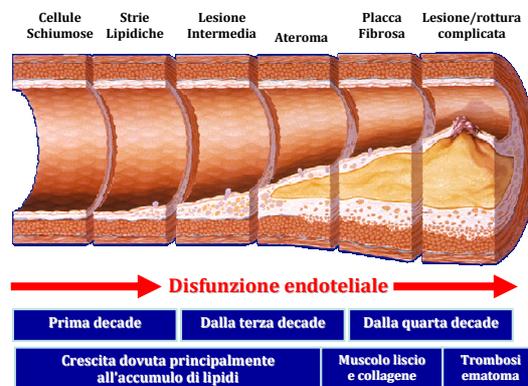
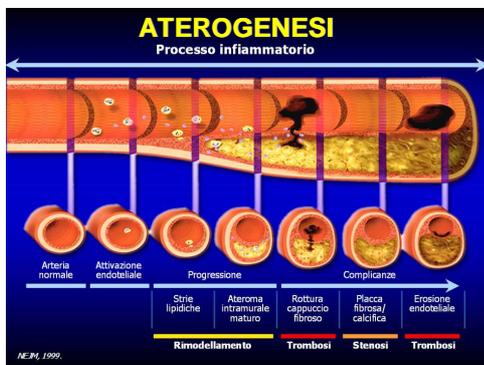
In questo stadio la placca è debole e suscettibile di rottura ("placca "vulnerabile").

Le cellule infiammatorie si concentrano tra il nucleo lipidico e l'endotelio. In seguito, le cellule muscolari lisce migrate nell'intima depongono fibre collagene, formando un cappuccio fibroso denso. In questo stadio la placca prende il nome di **fibroateroma** o **placca ateromatosa complessa**.

La stabilità di questa lesione dipende dall'ispessimento del cappuccio fibroso in relazione alle dimensioni del nucleo lipidico. Se la proliferazione delle cellule muscolari lisce continua, unitamente alla formazione di altro tessuto fibroso, può verificarsi un restringimento significativo del lume vasale (**stenosi**).



Le placche ateromatose tendono a formarsi nei punti di ramificazione del sistema vascolare arterioso, dove il flusso del sangue è più turbolento ed è più probabile che si verifichi un danno all'endotelio.



Sviluppo dell'aterosclerosi nel tempo

La disfunzione endoteliale, conseguenza dello stress ossidativo, è una delle prime manifestazioni del processo di aterogenesi. Si manifesta con un'alterata capacità di vasodilatazione in risposta a stimoli fisiologici come quello dell'acetilcolina.

Nell'aterosclerosi il funzionamento dell'endotelio è anormale, a causa di uno sbilanciamento tra sostanze vasoconstrictrici (*endotelina*) e vasodilatanti (*NO-ossido nitrico*), a favore delle prime.

L'endotelio normale mantiene un adeguato tono vascolare, favorendo la vasodilatazione, inibisce l'adesione di piastrine e leucociti, inibisce migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce, esercita un effetto barriera nei confronti della deposizione di LDL-C, degrada le VLDL-C e chilotrigliceridi (lipasi)

L'alterazione dell'endotelio favorisce la vasocostrizione, l'adesione di piastrine e leucociti, la migrazione e proliferazione delle cellule muscolari lisce e la deposizione di lipidi.

FATTORI DI RISCHIO CORONARICO

Condizioni che predispongono allo sviluppo dell'aterosclerosi in generale, a livello coronario in particolare, favorendo lo stress ossidativo che causa la lesione endoteliale.

Si classificano in:

MODIFICABILI, in quanto possono essere corretti, con modificazioni dello stile di vita e se necessario con trattamento farmacologico:

- Dislipidemia
- Iperglicemia
- Fumo
- Ipertensione arteriosa
- Eccesso ponderale
- Sedentarietà

NON MODIFICABILI, in quanto non correggibili:

- Familiarità
- Sesso *il sesso maschile ha una maggiore incidenza di cardiopatia ischemica, ma solo rispetto alle donne non in menopausa, in quanto gli estrogeni esercitano un'azione protettiva nei confronti di questa patologia. Le donne in post-menopausa hanno lo stesso rischio degli uomini.*
- Età

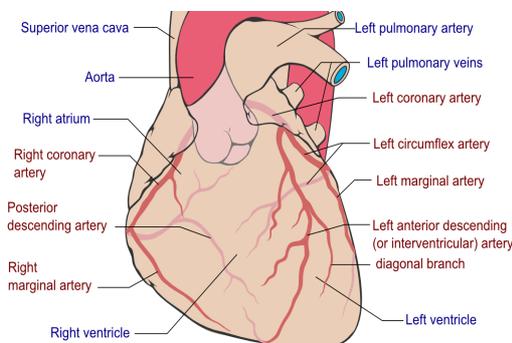
Più recentemente sono state identificate altre condizioni che possono favorire l'aterosclerosi, ma relativamente alle quali le evidenze scientifiche sono decisamente minori.

Queste situazioni vengono definite "**fattori di rischio emergenti**" e sono:

- Iperomocitemia
- Alti valori di Lp(a)
- Deficit di estrogeni
- Iperfibrinogenemia
- Alti valori fattori fattore VII
- Iperviscosità ematica
- Leucocitosi
- Alti valori proteina C reattiva
- Microalbuminuria
- *Chlamydia pneumoniae*
- *Helicobacter pylori*

ANATOMIA CORONARICA

Le **coronarie** sono piccole arterie che originano dall'aorta ed irrorano il tessuto cardiaco.

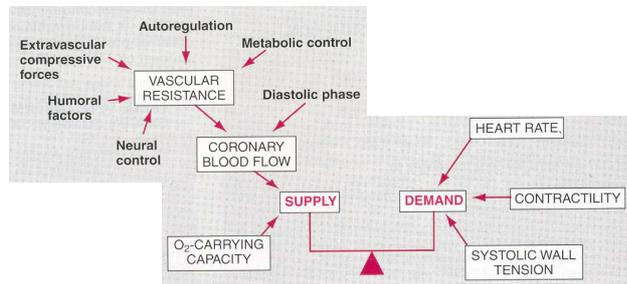


Si distinguono in **CORONARIA SINISTRA**, che dopo il **tronco comune**, dà i suoi due rami principali, **discendente anteriore**, con rami settali e diagonali, e **circonflesso**, con i rami marginali, e **CORONARIA DESTRA**, che dà i rami **discendente posteriore** e **marginale destro**.

METABOLISMO MIOCARDICO

In condizioni basali il cuore consuma circa 6,5-10 ml/min/100 gr di tessuto. Tale dispendio serve: 3-5% per l'attività elettrica, 20% per il mantenimento dell'integrità cellulare, 72-75% per l'attività contrattile.

Determinanti del flusso coronario



L'*Ischemia Miocardica* consiste in un squilibrio tra domanda ed offerta di ossigeno.

Riserva coronaria.

A livello miocardico per l'elevata estrazione di O₂ (circa il 70%) l'unico meccanismo di compenso in caso di aumentato fabbisogno di O₂ è rappresentato da un proporzionale aumento del flusso coronarico, determinato da una vasodilatazione del distretto coronarico arteriolare (*vasi di resistenza*). **La capacità massima di vasodilatazione secondaria a uno stimolo metabolico è definita Riserva Coronarica**

Fattori che regolano il circolo coronarico

Si distinguono in anatomici, meccanici, neurogeni e metabolici.

Fattori anatomici: i vasi coronarici possono essere suddivisi in: vasi di conduttanza (*grossi rami epicardici e loro diramazioni*) e vasi di resistenza (*rami intramiocardici e arteriole*). Le resistenze coronariche sono regolate da fattori estrinseci (*azione compressiva del miocardio ventricolare*) e da fattori intrinseci (*di natura neuroormonale, miogena e metabolica*).

Fattori metabolici: l'aumento della richiesta metabolica del miocardio determina idrolisi di ATP e conseguente liberazione di adenosina nell'interstizio. L'adenosina induce una vasodilatazione (antagonizzando l'ingresso dello ione Calcio all'interno delle cellule muscolari lisce) soprattutto a livello dei vasi di resistenza, con un conseguente aumento del flusso coronarico proporzionale all'aumento delle richieste metaboliche. L'adenosina non è la sola sostanza implicata nel processo (il sistema degli eicosanoidi, l'attività nitrossido sintetasi) ma è verosimilmente la principale.

Fattori meccanici: Il flusso coronarico si attua soprattutto in diastole poiché in sistole i rami intramurali vengono virtualmente occlusi dalla contrazione ventricolare. Ne consegue che la tachicardia predispone allo sviluppo di ischemia, poiché accorcia il tempo di diastole. Gli strati subendocardici sono generalmente i più esposti all'ischemia, soprattutto perché maggiormente esposti alla pressione diastolica endocavitaria.

Fattori neurogeni: Le arterie coronarie sono innervate dal S.N.A. La stimolazione dal ganglio stellato (*ortosimpatico*) determina vasodilatazione (*mediata dai recettori Beta*) ma al contempo aumento della contrattilità e della frequenza cardiaca. Il blocco recettoriale Beta induce la comparsa di effetti alfa-mediati (*vasocostrizione*).

Metabolismo energetico delle cellule miocardiche

Il metabolismo delle cellule miocardiche è prettamente aerobico: le cellule estraggono il 70% dell'O₂ del sangue coronario. Un aumento della richiesta di O₂ viene soddisfatto solo dal proporzionale *aumento del flusso coronario*.

FISIOPATOLOGIA DELL'ISCHEMIA MIOCARDICA

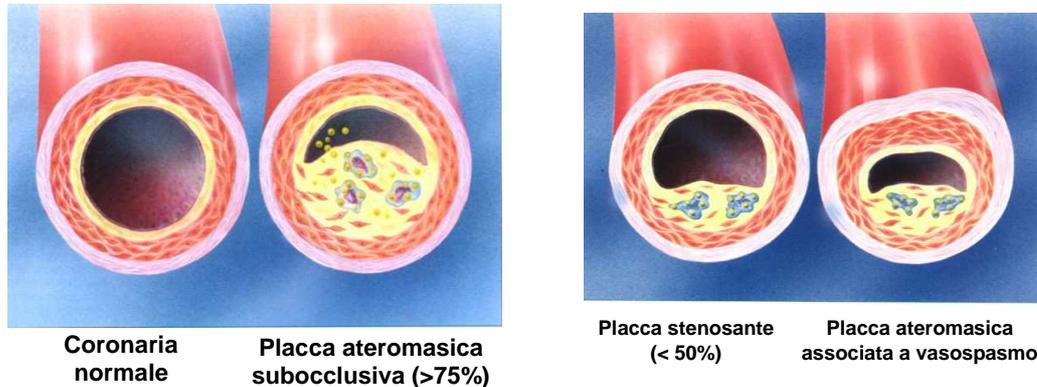
I fattori che intervengono nella genesi dell'ischemia miocardica sono due:

- La riduzione del flusso coronarico
- L'aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO₂)

Riduzione del flusso coronarico

Una lesione aterosclerotica di un ramo epicardico determina a valle della stenosi una caduta di pressione proporzionale alla riduzione del calibro vasale. Il gradiente pressorio che si crea stimola la dilatazione dei vasi di resistenza, allo scopo di mantenere un flusso adeguato in condizioni basali (*tale meccanismo è, ad esempio, alla base del quadro clinico dell'Angina Stabile*).

Se la stenosi riduce la sezione del ramo epicardico di oltre l'80%, si ha una riduzione del flusso anche in condizioni basali; in questa situazione l'albero coronarico impegna gran parte della sua "riserva" per mantenere un apporto metabolico adeguato.



In caso di aumento delle richieste metaboliche, il circolo coronarico non è più in grado di far fronte alle richieste, con comparsa di ischemia. L'ischemia interessa inizialmente gli strati subendocardici. Una modulazione del tono coronarico legato a fattori neuromorali può modificare temporaneamente la riserva coronarica; questo spiega la variabilità della soglia ischemica che abitualmente si osserva in clinica anche nello stesso soggetto.

Ischemia miocardica

Condizione di sofferenza miocardica che si verifica quando il flusso ematico coronarico diventa inadeguato a soddisfare le richieste di ossigeno e di sostanze nutritive necessarie al lavoro cellulare. Deficit reversibile e relativo del flusso regionale coronarico, che comporta alterazioni metaboliche con conseguenze biochimiche, funzionali ed elettrocardiografiche.

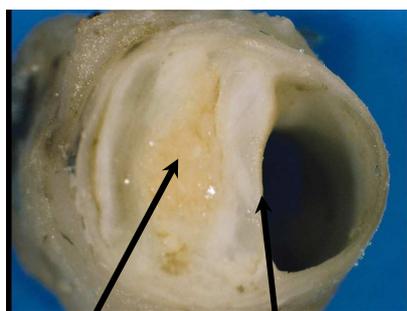
Manifestazioni della Cardiopatia Ischemica

- CRONICA: angina stabile, cardiopatia ischemica silente
- ACUTA: angina instabile, infarto miocardico acuto (*con sopraslivellamento o senza sopraslivellamento del tratto ST*)

Angina Stabile. La sindrome è caratterizzata da:

- Costanza e ripetibilità dell'evento patogenetico.
- Stabilità clinica: comparsa degli episodi anginosi con eguale frequenza e severità, con insorgenza in condizioni omogenee, stabili nel tempo, generalmente associate a sforzo fisico o comunque ad una aumentata richiesta di ossigeno (*freddo, stress, digestione, ecc*).
- Bassa incidenza di eventi maggiori a breve e medio termine (*morte improvvisa, infarto miocardico*).

Fisiopatologia: presenza di stenosi coronarica fissa, determinata da placche concentriche con riduzione del lume $\geq 75\%$ e capsula fibrosa integra, con flusso inadeguato durante aumento della richiesta miocardica di O₂.



Core Lipidico Capsula fibrosa

Placca aterosclerotica stabile (con capsula fibrosa integra)

Sintomatologia: dolore precordiale, retrosternale, talora irradiato, insorgente dopo sforzo o altre cause, a regressione con la cessazione della causa e sensibile alla somministrazione di nitrati.

Elettrocardiogramma: normale tra le crisi, alterazioni ST-T durante angor.

Diagnostica incruenta: test provocativi, Holter

Angina variante (di Prinzmetal) è caratterizzata da:

Sintomatologia: dolore anginoso tipico, insorgente esclusivamente a riposo, con alterazioni ECGrafiche caratteristiche, consistenti in soprallivellamento del tratto ST.

Anatomia patologica: spasmo coronarico che si sovrappone ad una lesione più o meno critica.

Diagnostica incruenta: Holter, test provocativi (per rilevare una sottostante stenosi critica).

Lo spasmo coronarico può essere favorito da disfunzione del rilascio parietale di ossido nitrico, bassi livelli sistemici di Mg intracellulare o di Vit E, disturbi del tono vagale, iperinsulinemia, iperventilazione, fumo, uso di cocaina, astinenza da alcool.

Diagnosi di Angina Stabile

Anamnesi

Caratteristiche della sintomatologia, precedente storia di cardiopatia ischemica, sesso, età, presenza di fattori di rischio coronario

Caratteristiche del dolore dell'angina stabile

Fattori precipitanti: *Livello di attività fisica prevedibile, stress emotivo, pasti abbondanti, freddo*

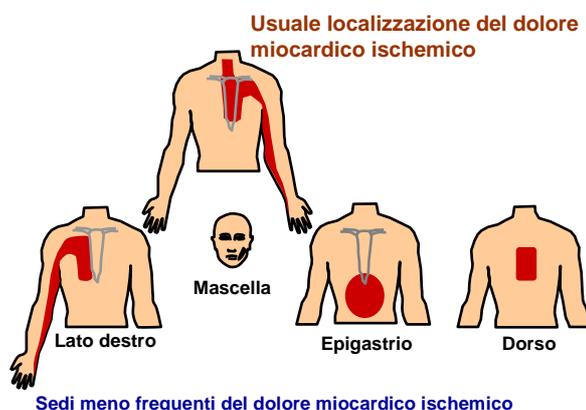
Sensibile a: *Nitrati, cessazione del fattore scatenante*

Durata: *Meno di 15 minuti*

Sede: *Generalmente retrosternale, raramente epigastrica o infrascapolare*

Irradiazione: *Bilateralmente su tutto il torace, ad uno o entrambe le braccia, spalle, schiena, epigastrio, collo, mandibola*

Descrizione: *Ottuso e profondo, pesantezza, oppressione, costrizione*



Aspetti Clinici dell'Angina Stabile

Fattori scatenanti: aumento del consumo miocardico d'ossigeno (sforzo, pasto); eventuale vasocostrizione associata (esposizione al freddo, stress emotivo).

Classificazione funzionale dell'angina della Canadian Cardiovascular Society

CLASSE I: L'attività fisica ordinaria, come camminare e fare le scale, non provoca angina. Essa compare solo a seguito di esercizio strenuo, rapido e prolungato.

CLASSE II: Limitazione lieve dell'attività abituale. L'angina si manifesta: camminando o facendo le scale rapidamente o dopo i pasti, camminando con il freddo, camminando in salita, o in seguito a stress emotivo.

CLASSE III: Limitazione marcata dell'attività ordinaria. L'angina si manifesta camminando per meno di 100-200 mt o salendo 1 o 2 piani di scale ad andatura normale ed in condizioni normali.

CLASSE IV: Incapacità di eseguire qualsiasi attività fisica senza dolore; l'angina può essere presente a riposo.

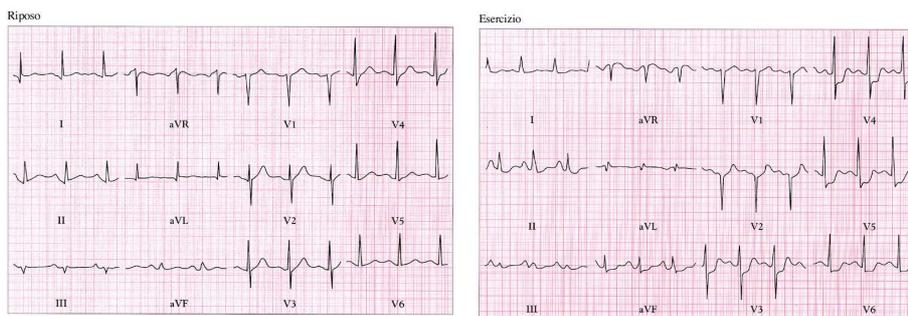
La diagnostica nell'angina stabile

L'Elettrocardiogramma

ECG basale

Generalmente non è diagnostico, ma ha valore prognostico il riscontro di: pregresso infarto, ipertrofia ventricolare sn, anomalie della ripolarizzazione ventricolare

ECG durante angor: sottoslivellamento del tratto ST >1 mm, onda T negativa.



ECG Basale

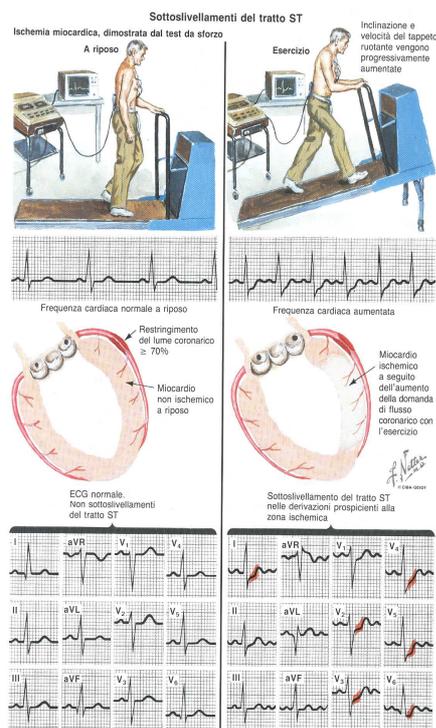
ECG durante angor o esercizio fisico

Test provocativi nell'Angina Stabile

Si possono eseguire valutando le variazioni elettrocardiografiche, con il **TEST ERGOMETRICO**, le variazioni della contrattilità attraverso l'**ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS**, durante la somministrazione di **DOBUTAMINA**, che determina aumento della frequenza cardiaca, o di **DIPIRIDAMOLO**, che determina una redistribuzione del flusso coronarico dalle arterie di calibro più grande ai vasi più piccoli, o infine le variazioni della captazione di marcatori radioattivi da parte delle cellule miocardiche, con la **SCINTIGRAFIA MIOCARDICA**.

Test Ergometrico

Esecuzione di uno sforzo di entità incrementale, con cicloergometro oppure tappeto rotante, con carichi progressivi (es. 30 watt ogni 3'), durante monitoraggio dell'elettrocardiogramma e della pressione arteriosa.



Durante l'esecuzione del test si valuta la comparsa di **Sintomi**, quali: angina, dispnea, cardiopalmo, e si monitorizzano **pressione arteriosa e frequenza cardiaca**; alla fine del test si valuta anche il **Doppio prodotto FC x PA sistolica**, come indice del **consumo miocardico di ossigeno**. All'ECG si tiene sotto controllo la comparsa di segni di ischemia, aritmie, turbe della conduzione.

Criteri d'interruzione del test sono: comparsa di sintomi limitanti la possibilità di prosecuzione dello sforzo (test limitato dai sintomi); Alterazioni ECGrafiche (es. ischemia severa, aritmie); raggiungimento della max frequenza cardiaca (220 meno l'età del paziente) (Test massimale).

Test ergometrico nel Paziente con Angina

Ha uno scarso valore diagnostico rispetto ai dati clinico-anamnestici (*fattori di rischio, sintomi, ECG.*)

Ha maggiore utilità in pazienti con probabilità intermedia di coronaropatia, in quanto permette di confermare una sospetta coronaropatia in pz ad alta/media probabilità (*maschi, con fattori di rischio, sintomi tipici*). Permette di escludere una coronaropatia in pz a probabilità medio/bassa (*donne, in assenza di fattori di rischio, sintomi atipici*). Ha bassa specificità nelle donne (*bassa prevalenza*), mentre ha un elevato valore prognostico per la valutazione di **Capacità lavorativa (max carico tollerato)**, **entità/estensione/durata sottoslivellamento ST**, **carico/doppio prodotto in corrispondenza del sottoslivellamento. ST**, **segni associati (ipotensione, aritmie)**, **presenza/assenza di angor.**

Elettrocardiogramma Continuo (Holter)

Permette di valutare per 24-48 ore il carico ischemico totale quotidiano, la presenza di eventuale Ischemia Silente o di fare diagnosi di Angina di Prinzmetal.

Diagnosi di angina variante di Prinzmetal

Anamnesi: angina non provocata, insorgente di solito a riposo, improbabile durante attività fisica.

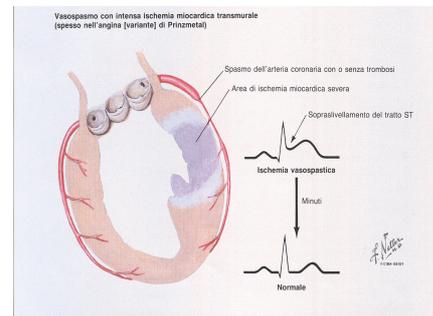
ECG: sopraslivellamento reversibile del tratto ST insorgente durante il dolore

Coronarografia: assenza di lesioni o presenza di lesione emodinamicamente non significativa o spasma focale di un'a. coronaria che può essere provocato dall'angiografia

Riposo



Dolore toracico



Prognosi dell'Angina Stabile

Il rischio di andare incontro ad eventi cardiovascolari gravi è molto basso, con un'incidenza annuale di Morte pari all'1,5-2%, e di infarto miocardico acuto dell'1%.

Il rischio aumenta in caso di elevata classe CCS e NYHA, sintomi e segni di insufficienza di pompa, episodi sincopali, ECG basale patologico.

Trattamento dell'angina stabile

Il trattamento mira ad ottenere il controllo della sintomatologia con farmaci antianginosi (*nitroderivati, calcioantagonisti, betabloccanti*), a prevenire gli eventi acuti, con farmaci antiaggreganti, ad ottenere una correzione dei fattori di rischio e delle norme comportamentali.

Quando con questo approccio non si ottiene una regressione della sintomatologia o quando è presente una stenosi coronaria importante, è necessario eseguire una **rivascolarizzazione**, con angioplastica coronarica e impianto di stent o bypass aortocoronarico.

Il primo approccio consiste nella **correzione dei Fattori di Rischio e norme comportamentali**.
FUMO. L'obiettivo è la completa abolizione. Bisogna pertanto verificare l'utilizzo del tabacco, incoraggiare fortemente il pz e la famiglia a smettere di fumare ed evitare il fumo passivo, fornire consulenza ed eventuale terapia farmacologica.

CONTROLLO DELLA PRESSIONE ARTERIOSA. L'obiettivo è di ottenere una PA non superiore a 140/90 mmHg o 130/85 mmHg se presente scompenso cardiaco o insuff renale, o 130/80 mmHg se presente diabete. Bisogna pertanto iniziare con modifiche nello stile di vita (*controllo del peso, attività fisica, moderazione nell'utilizzo dell'alcool, moderata restrizione di utilizzo di sodio, enfasi su frutta, verdura e latticini a basso contenuto di grassi*) in tutti i pz con PAS>130 mmHg o PAD>80 mmHg, ed intervenire con il trattamento farmacologico nel caso in cui la correzione delle norme comportamentali non sia sufficiente.

GESTIONE DEI LIPIDI. L'obiettivo primario è quello di mantenere valori di LDL <100 mg/dl. E' necessario iniziare terapia dietetica in tutti i pz e promuovere attività fisica e controllo del peso, ed incoraggiare ad aumentare il consumo di ac grassi omega-3.

Se il valore dei trigliceridi è superiore a 200 mg/dl, le LDL devono essere <130 mg/dl. In questo caso oltre al controllo del peso è necessario iniziare terapia farmacologica.

ATTIVITA' FISICA. L'obiettivo minimo è di 30 min 3-4 volte alla settimana. L'obiettivo ottimale è un'attività quotidiana. E' opportuno prima valutare il rischio, preferibilmente con test da sforzo, per guidare la prescrizione.

PESO CORPOREO. L'obiettivo è di raggiungere un indice di massa corporea (BMI) di 18,5-24,9 Kg/m².

CONTROLLO DEL DIABETE. L'Obiettivo è di mantenere valori di emoglobina glicosilata (HbA1c) inferiori a 7%, con terapia ipoglicemizzante appropriata.

Terapia Farmacologica

Gli obiettivi sono di prevenire l'infarto del miocardio e la morte e quindi **aumentare l'**

“aspettativa” di vita (massima priorità), nonché di ridurre la sintomatologia anginosa, la frequenza e la gravità dell’ischemia e quindi migliorare la “qualità” di vita.

Prevenzione dell’Infarto Miocardico

FARMACI ANTIAGGREGANTI PIASTRINICI

ASA: da 75 a 325 mg/die, esercita un effetto antitrombotico inibendo la ciclossigenasi e la sintesi piastrinica di trombossano A2. Dovrebbe essere utilizzato regolarmente, in assenza di controindicazioni, in tutti i casi di malattia ischemica miocardica cronica, sintomatica o asintomatica.

CLOPIDOGREL: 75 mg/die, derivato tienopiridinico, ha un maggiore effetto antitrombotico. Può essere utilizzato nei soggetti che non possono assumere ASA.

FARMACI IPOLIPEMIZZANTI

INIBITORI DELLA HMG-CoA RIDUTTASI (STATINE): dovrebbero essere raccomandati in presenza di un innalzamento dei valori di col LDL, anche lieve, nei pz con angina cronica stabile.

ACE-INIBITORI

Negli stadi iniziali del processo aterosclerotico l’ACE, grazie alla sua predominante localizzazione a livello delle cellule endoteliali, sarebbe un importante mediatore delle concentrazioni locali di angiotensina II e bradichinina che, a loro volta, avrebbero un importante impatto sulla funzione endoteliale. L’inibizione dell’ACE sposta l’equilibrio dei meccanismi vascolari, favorendo quelli che promuovono vasodilatazione, antiaggregazione piastrinica, azione antiproliferativa ed effetti antitrombotici. Gli ACE inibitori dovrebbero essere utilizzati di routine per la prevenzione secondaria nei pz con malattia coronarica nota, particolarmente nei diabetici senza insufficienza renale importante.

TERAPIA ANTIANGINOSA E ANTIISCHEMICA

BETABLOCCANTI: la diminuzione della FC, della contrattilità, della pressione arteriosa e dello stato di tensione della parete del ventricolo sinistro è associata ad un ridotto consumo miocardico di O₂. Inoltre la riduzione della FC fa sì che aumenti il tempo del flusso coronarico diastolico, il che può incrementare la perfusione del ventricolo sinistro.

CALCIOANTAGONISTI: riducono il flusso transmembrana di calcio attraverso i canali del calcio. Tutti provocano vasodilatazione dei vasi di conduttanza epicardici e delle arterie di resistenza, con conseguente riduzione della PA. Grazie a questi due effetti diminuisce la richiesta miocardica di O₂. Sono i farmaci di prima scelta nell’angina vasospastica (*variante di Prinzmetal*).

NITROGLICERINA E NITRATI: vasodilatatori endotelio-indipendenti che producono effetti benefici sia riducendo il consumo miocardico di O₂ (*riducendo il precarico e la PA*), sia migliorando il flusso coronarico dilatando le grosse arterie epicardiche e i rami secondari. La nitroglicerina esercita inoltre un effetto antitrombotico ed antiaggregante. Vengono utilizzati anche nell’angina vasospastica.

Tutti questi farmaci vanno utilizzati da soli o in associazione, considerando le loro controindicazioni e le condizioni patologiche associate.

Indicazioni alla rivascolarizzazione miocardica

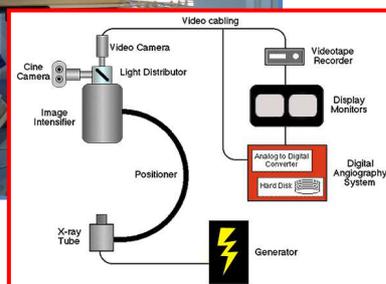
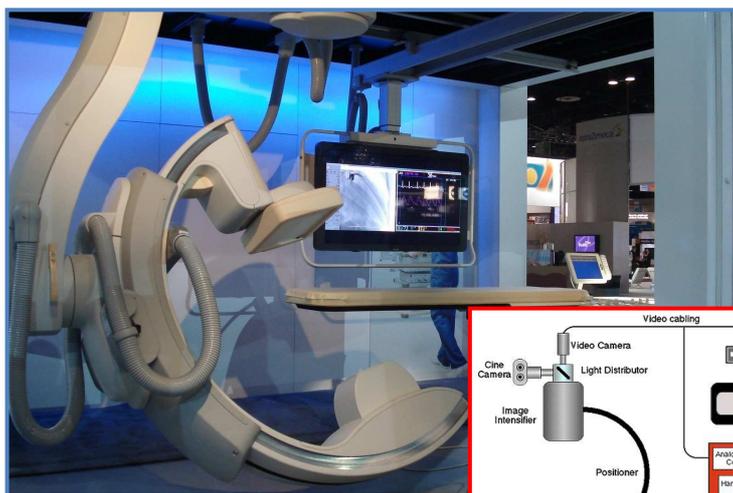
Presenza di sintomi che non sono tollerati dal paziente perché ne limitano l’attività fisica e lo stile di vita, come risultato della malattia o degli effetti collaterali legati ai farmaci.

Presenza di dati che indicano chiaramente che il paziente avrebbe una prognosi migliore con la rivascolarizzazione piuttosto che con la sola terapia medica.

La scelta del tipo di rivascolarizzazione si basa su:

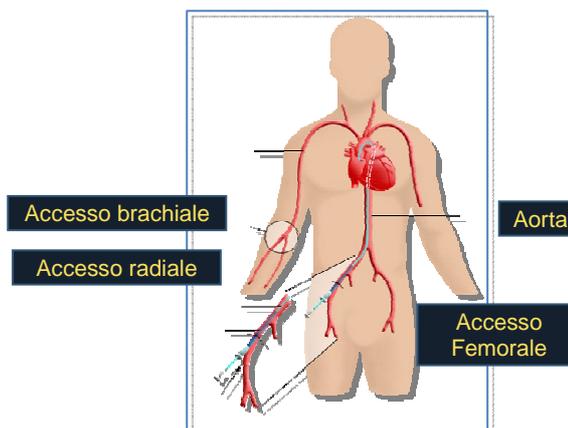
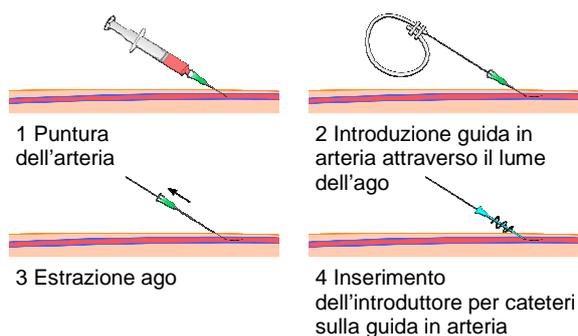
- grado e classe di angina
- presenza e gravità dell’ischemia ai test provocativi non invasivi
- grado di funzionalità del ventricolo sinistro
- distribuzione e gravità delle stenosi coronariche alla coronarografia

La **CORONAROGRAFIA** si esegue in Laboratorio di Emodinamica, e consiste nella visualizzazione radiologica delle arterie coronarie, rese visibili attraverso l’iniezione intravasale di mezzo di contrasto.



Laboratorio di Emodinamica

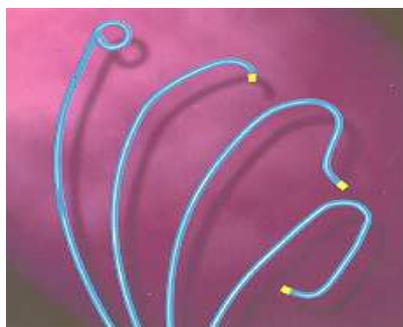
L'accesso vascolare per l'introduzione dei cateteri, che vengono poi portati all'imbocco delle arterie coronarie per l'iniezione di mezzo di contrasto, è ottenuto attraverso la **tecnica di Seldinger**.



Accessi Vascolari

Tecnica di Seldinger

Cateteri per Coronarografia. Il catetere è un tubo sottile che viene inserito attraverso un'arteria fino al cuore; ha diverse curve preformate, che consentono la cannulazione selettiva delle coronarie senza bisogno di eseguire particolari manovre.



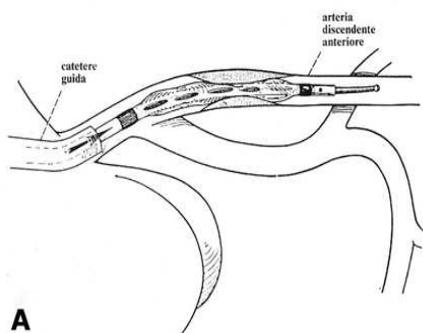
Classificazione del grado di restringimento di un vaso coronarico

- Nessuno: 0%
- Minimo: 0-25% *Stenosi non significativa*
- Medio: 25-50% *Stenosi non significativa*
- Moderato: 50-75% *Stenosi subcritica*

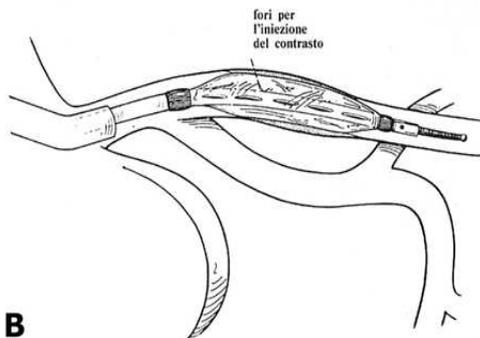
- Grave: 75-90% *Stenosi critica*
- Molto Grave: 90-99% *Stenosi subocclusiva*
- Completo: 100% *Stenosi occlusiva*

ANGIOPLASTICA CORONARICA

E' una procedura di cardiologia interventistica mediante la quale, con la stessa procedura della coronarografia, possono essere trattate la maggior parte delle stenosi coronariche. Si esegue mediante l'utilizzo di un catetere che ha in punta un palloncino, che viene posizionato per via radioscopica al centro della stenosi coronaria e successivamente gonfiato, ottenendo la riduzione o la completa scomparsa della stenosi.

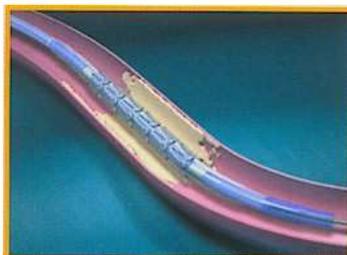


A
Posizionamento del palloncino sgonfio

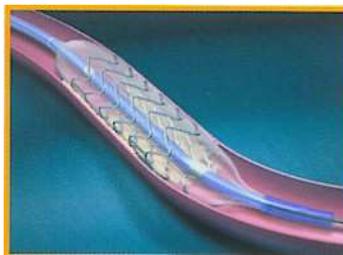


B
Il palloncino viene gonfiato, fratturando la placca e schiacciandola contro la parete

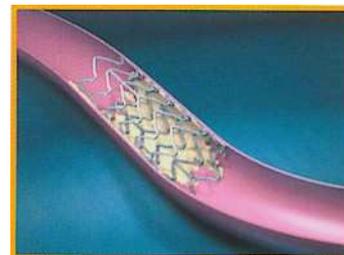
Da diversi anni è stato introdotto l'impiego degli *stent coronarici*, "mollettine" espandibili che vengono lasciati in situ dopo l'esecuzione dell'angioplastica, allo scopo di ridurre l'incidenza di restenosi dopo la procedura. Più recentemente sono stati introdotti gli *stent medicati*, che rilasciano sostanze che prevengono la proliferazione delle cellule muscolari vascolari, assicurando una pervietà del vaso a più lungo termine.



Introduzione del catetere a palloncino con stent pre-montato



Gonfiaggio del palloncino con stent pre-montato



Stent in coronaria

Trattamento dell'Angina Variante

Dilatatori coronarici non specifici: *nitrati e Ca-antagonisti*.

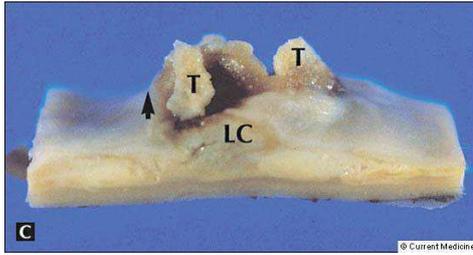
Nitroglicerina o nifedipina sublinguale per il trattamento immediato.

Nei pz. con stenosi coronarica significativa può essere necessaria rivascolarizzazione.

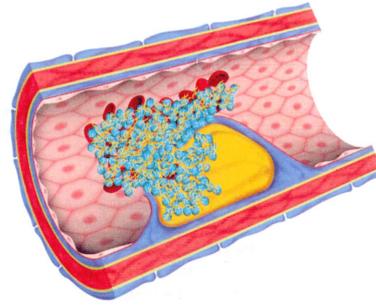
SINDROMI CORONARICHE ACUTE

Differenti manifestazioni cliniche: angina instabile e infarto miocardico acuto (*con e senza sopraslivellamento del tratto ST, rispettivamente detti STEMI e NSTEMI*)

Sono causate da un unico substrato fisiopatologico, che consiste nell'erosione con fissurazione e rottura di una placca aterosclerotica preesistente.



Aspetto macroscopico di placca aterosclerotica ulcerata



Rottura di Placca e Formazione di trombo

La rottura del cappuccio fibroso della placca aterosclerotica determina la liberazione di collagene e trombina, con conseguente attivazione piastrinica. Si determina così la formazione di un trombo che sovrapponendosi alla placca causa un aggravamento dell'entità della stenosi o l'occlusione completa del vaso.

Angina Instabile

E' una delle manifestazioni di sindrome coronaria acuta ed è responsabile del 50% dei ricoveri in UTIC. Presenta una mortalità a breve termine del 2%. Evolve in infarto miocardico acuto nel 10%. La mortalità ad un anno è tra il 15 e il 20%.

Caratteristiche cliniche

Sintomatologia: *dolore toracico tipico a crisi subentranti, con insorgenza sia a riposo che con minimo sforzo, e comunque non prevedibile*

Fisiopatologia: *presenza di placca ulcerata con sovrapposizione di processi trombotici, e quindi stenosi coronarica dinamica*

ECCG: *normale tra le crisi, alterazioni ST-T durante angor*

Diagnostica incruenta: *Holter*. Nei pazienti con presunta diagnosi di angina instabile è assolutamente controindicato eseguire test provocativi.

La sindrome è caratterizzata da imprevedibilità dell'insorgenza e variabilità della gravità dei sintomi, instabilità clinica, in quanto dal punto di vista fisiopatologico è determinata da processi trombotici che si sovrappongono alla placca aterosclerotica ulcerata, che si alternano ai fenomeni trombolitici spontanei, per cui la sintomatologia si aggrava quando prevalgono i fenomeni trombotici e si attutisce quando prevalgono i processi trombolitici spontanei; per lo stesso motivo è caratterizzata da un'alta incidenza di eventi maggiori a breve e medio termine (*morte improvvisa, infarto miocardio acuto*).

Presentazioni cliniche dell'Angina Instabile

Angina di nuova insorgenza (entro gli ultimi 2 mesi):

- a) Angina di classe CCSC 3 o 4
- b) Angina a riposo
- c) a + b

Angina ingravescente

Aggravamento di un'angina pre-esistente per la comparsa di episodi anginosi: a) più intensi; b) più prolungati; c) a soglia più bassa; e/o d) a riposo

Angina postinfartuale (entro 2 settimane dopo l'infarto)

- a) Angina di classe CCSC 3 o 4
- b) Angina a riposo
- c) a + b

Trattamento dell'angina instabile

Stabilizzazione del quadro clinico con farmaci antianginosi (*nitroderivati, calcioantagonisti, betabloccanti*)

Risoluzione dei fenomeni trombotici: rappresenta l'obiettivo più importante del trattamento dell'angina instabile

Coronarografia urgente per stabilire se procedere a rivascolarizzazione, con angioplastica coronarica e impianto di stent o bypass aortocoronarico.

L'approccio terapeutico dipende dall'entità del rischio e quindi dalla gravità della manifestazione, per cui si riconoscono pazienti a rischio basso, a rischio alto e a rischio intermedio.

Rischio basso

La terapia può essere attuata ambulatoriamente e mira a controllare la sintomatologia e a ridurre il rischio di eventi cardiaci gravi.

Dopo le misure terapeutiche adottate è necessaria una ristrutturazione del rischio, per valutare eventuali indicazioni alla coronarografia ed alla rivascolarizzazione coronaria.

La terapia si basa principalmente sulle seguenti categorie di farmaci:

ANTIAGGREGANTI

Aspirina alla dose di 80-160 mg/die deve essere impiegata in tutti i pazienti con angina instabile che non presentino controindicazioni assolute (*grave piastrinopenia o piastrinopatia, ipersensibilità al farmaco o sanguinamento o rischio di sanguinamento gastrointestinale importante*) (evidenza di tipo A). In pz nei quali non può essere utilizzata l'aspirina e non presentano piastrinopenia o piastrinopatia grave si può utilizzare *clopidogrel* 75 mg die (evidenza di tipo B)

Clopidogrel, Prasugrel o Ticagrelor: inibitori del recettore piastrinico P2Y₁₂.

BETABLOCCANTI

Il loro impiego è indicato in tutti i pazienti con angina instabile che non presentano controindicazioni al loro uso (evidenza di tipo B)

NITRODERIVATI

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

L'impiego dei *nitrati ad azione prolungata o transdermica* è limitato dal problema della tolleranza. Pertanto è meglio usarli in associazione a betabloccanti, se non controindicati (evidenza di tipo C)

CALCIOANTAGONISTI

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

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

STATINE

Sono particolarmente raccomandate nei pazienti con angina instabile e colesterolo LDL > 125 mg/dl (evidenza di tipo A)

Rischio alto

E' necessario il ricovero in UTIC (Unità di Terapia Intensiva Coronaria).

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

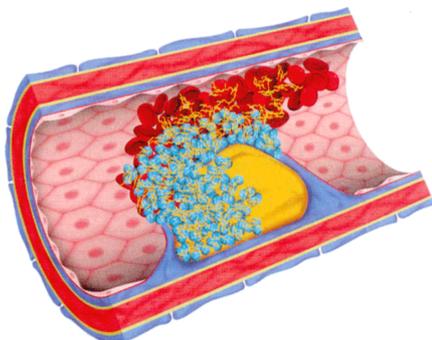
Rischio intermedio

E' sufficiente il ricovero in corsia Cardiologia e l'obiettivo è quello di mettere a punto la terapia medica più idonea per evitare la riattivazione dell'ischemia a breve termine e di definire la strategia diagnostico-terapeutica (*conservativa o invasiva*) più idonea a ridurre il rischio di eventi clinici gravi (*morte improvvisa, infarto e recidiva di angina instabile*) a breve-medio termine.

La terapia antiaggregante va continuata. L'opportunità di continuare la somministrazione di eparina va valutata individualmente. La terapia antischemica può essere somministrata per os. In caso di episodi di angina di durata superiore a 20 min e/o segni di instabilità emodinamica, il paziente dovrà essere (ri)trasferito in UTIC, iniziando o riprendendo un trattamento antitrombotico più aggressivo, e va programmata la coronarografia in tempi brevi.

Infarto Miocardico Acuto

Sindrome clinica che consegue ad un'ischemia acuta, grave e prolungata, a carico del tessuto miocardico, tale da determinare un danno irreversibile (*necrosi*), dovuta all'occlusione di un vaso coronarico, causata nella maggior parte dei casi da una trombosi che si sovrappone ad una preesistente lesione aterosclerotica. La DIAGNOSI si basa su dolore anginoso prolungato, alterazioni ECGrafiche e segni enzimatici di necrosi.



Trombo Occludente: *Infarto Miocardico Acuto (IMA)*

Cenni epidemiologici

1,5 milioni di infarti miocardici acuti (IMA) ogni anno in USA, di cui 1/3 va incontro a morte. Sotto i 65 anni, l'80% delle morti per patologia coronarica avviene al 1° I.M.A. I.M.A. come causa singola di morte più frequente nel mondo occidentale. L'angina instabile come una delle più frequenti cause dell'IMA.

Infarto STEMI o NSTEMI

Se l'interruzione del flusso è totale, in assenza di circolo collaterale la necrosi del territorio interessato coinvolgerà il miocardio in tutto il suo spessore, definito anche infarto miocardico transmurale o **STEMI**.

Se il trombo invece determina un'occlusione transitoria, inferiore alle 3 ore, o una stenosi subocclusiva, in presenza di un importante circolo collaterale, la necrosi non interessa tutto lo spessore del miocardio, ma resta confinata agli strati subendocardici, da cui un **NSTEMI**.

Caratteristiche cliniche

Sintomatologia: *dolore simile a quello anginoso, ma più intenso e prolungato, spesso accompagnato da irrequietezza e sensazione di morte imminente, sudorazione profusa, astenia, più raramente nausea, vomito e dispnea.*

Fisiopatologia: *presenza di occlusione coronarica, con mancato apporto di sangue alla zona colpita.*

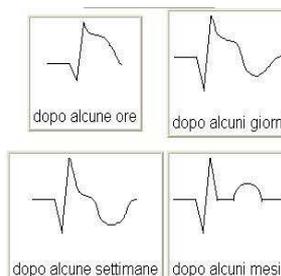
Diagnostica: *ECG, dosaggio marker di necrosi miocardica*

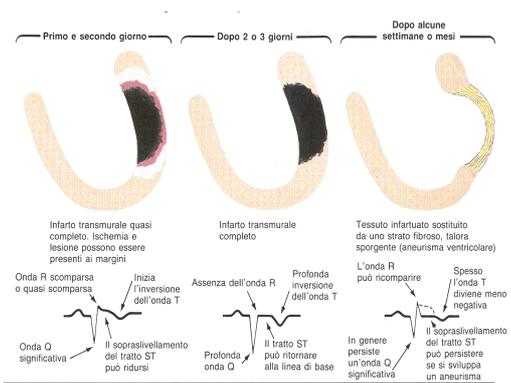
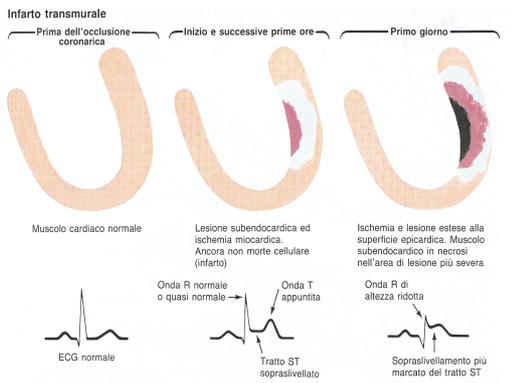
Evoluzione elettrocardiografica dell'infarto miocardico transmurale o STEMI.

FASE ACUTA: sopraslivellamento ST

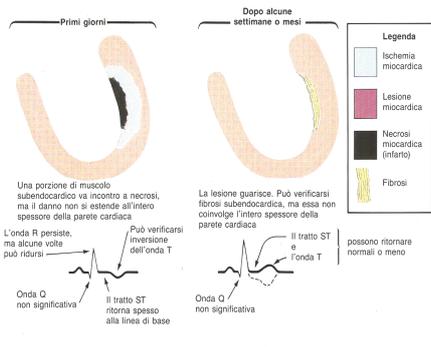
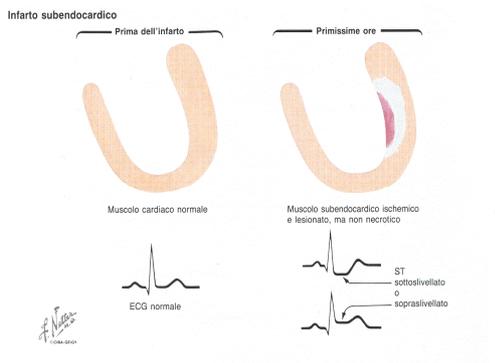
FASE SUBACUTA: onda T negativa, inizio abbassamento QRS, comparsa onda Q

FASE CRONICA: ST normale, persistenza onda Q



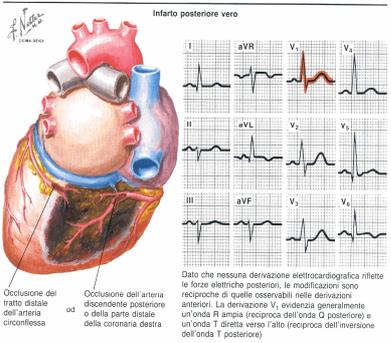
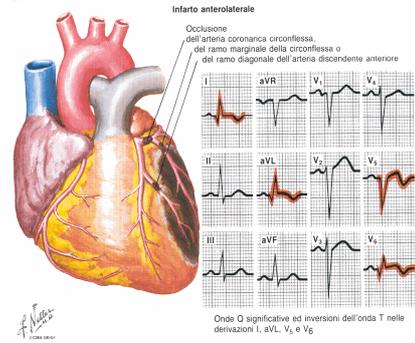
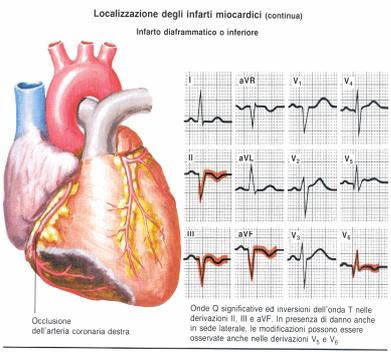
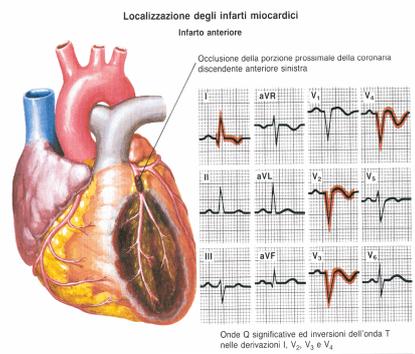


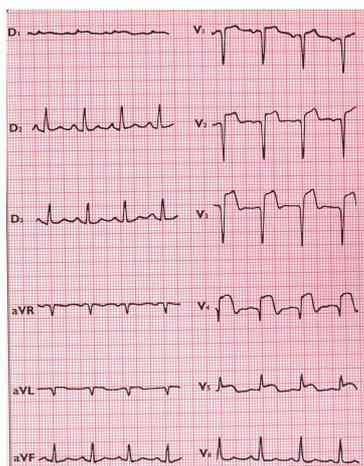
Evoluzione elettrocardiografica dell'infarto miocardico NSTEMI on non-transmurale



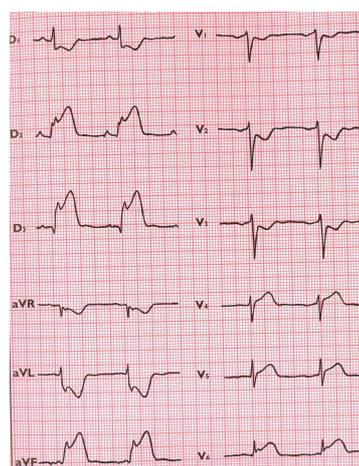
Sede dell'infarto e modificazioni ECGrafiche

In base alle derivazioni ECGrafiche in cui si osservano le alterazioni, è possibile stabilire la sede della necrosi miocardica.





Infarto Anteriore



Infarto Inferiore

Marker ematochimici e diagnosi di SCA

I test biochimici sono l'unico metodo con cui si può diagnosticare un IMA NSTEMI, in assenza di segni ECGrafici (ST elevation) e con cui si può escludere un IMA nella maggior parte dei pazienti che si presentano con sospetta sindrome coronarica acuta.

Marcatori di danno miocardico

Macromolecole proteiche intracellulari liberate in seguito alla perdita della integrità della membrana cellulare del miocita. Sono Troponina I e T, Mioglobina, CK e CK-MB. Servono all'identificazione di un eventuale danno miocardico e si utilizzano per: Diagnosi – Indirizzo terapeutico – Stratificazione del rischio – Prognosi.

Marker specifici e aspecifici

	<i>INIZIO</i>	<i>PICCO</i>	<i>DURATA</i>
<u>SPECIFICI</u>			
Mioglobina	2 h	2-5 h	2°-3° giorno
CPK	3-6 h	entro le 24 h	
CPK-MB	3-6 h	15-24 h	4°-6° giorno
SGOT	6-8 h	1°-2° giorno	5-14 gg
TROPONINA T (ng/mL)	10-24 h		10°-14° giorni
LDH tot.	12-24 h	48 h	
<u>ASPECIFICI</u>			
Leucocitosi (neutrofila ed eosinofila) (12.000-15.000)	3 h		
VES	2°-3° giorno	4°-5° giorno	Anche >2 mesi
GLICEMIA	4 h		
PCR (v.n. < 0.8 mg/dL)	24 h		

Caratteristiche di un marcatore enzimatico ideale

Elevata specificità: non essere presente in altri tessuti; elevata sensibilità: essere presente in alta concentrazione nel miocardio; rilascio rapido (entro 1-2 ore) dopo inizio IMA; correlazione con l'estensione del danno stesso; persistenza nel sangue per un tempo sufficiente a fornire un'adeguata finestra diagnostica; quantificazione facile, economica e rapida.

Al momento nessun indicatore soddisfa queste caratteristiche per cui è necessario l'impiego combinato di più marcatori.

CK-MB Massa

Iso-Enzima a localizzazione prevalentemente cardiaca della creatinfosfochinasi. In caso di IMA si eleva in 2-6h, con un picco dopo 18-22h, e rimane elevato per 48-72h. Ha bassa specificità. E' utile per una diagnosi precoce I.M.A e correla con l'estensione dell'infarto. E' utile per la rilevazione di reinfarto.

Il muscolo scheletrico contiene solo il 2% di CK-MB, ma la massa muscolare è molto sviluppata. L'uso della percentuale di CK-MB/CK è inadeguato per distinguere il danno muscolare scheletrico da quello miocardico. CK-MB aumenta anche per interventi chirurgici, esercizio fisico, miocarditi, Insufficienza renale cronica (IRC).

TROPONINA

La troponina è un marcatore sensibile e specifico, che si innalza se il muscolo cardiaco va incontro a sofferenza, senza tuttavia chiarire se il meccanismo della sofferenza sia dovuto a ischemia. Dalle ultime revisioni scientifiche viene attribuito alla Troponina il ruolo di marcatore di "instabilità" della placca nella classificazione delle Sindromi Coronariche Acute senza sopralivellamento del tratto S-T (UA/NSTEMI).

Utilità clinica. Nella diagnosi di I.M.A. ha ALTO VALORE PREDITTIVO POSITIVO e Specificità >90%. È inoltre utile per la stratificazione prognostica dell'angina instabile, in quanto risulta elevata anche in assenza di modificazioni ECGrafiche e se positiva indica una prognosi a breve sfavorevole.

Si eleva in 2-6h, con un picco dopo 10-24h e rimane elevata per 5-14 gg.

Valore prognostico. Elevati livelli di Troponina forniscono indicazioni prognostiche indipendenti da: *presentazione clinica, ECG, test ergometrico pre-dimissione.*

I paz. con Troponina aumentata, senza ST[↑] e con CK-MB normale sono identificabili come ad elevato rischio di morte.

Pazienti con IMA ST[↑] e TnT positiva presentano una probabilità di morte o reIMA non fatale a 30 giorni 2.8 volte superiore ai pazienti TnT negativa.

Pazienti con IMA non Q/Angina Instabile e TnT positiva presentano una probabilità di morte o IMA non fatale a 30 giorni 4.8 volte superiore ai pazienti con TnT negativa.

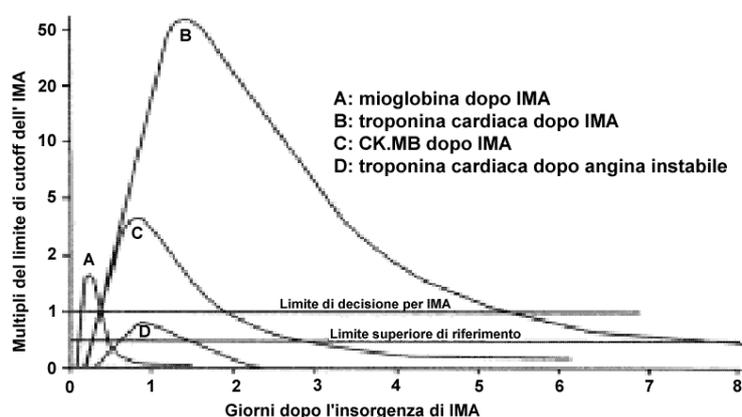
Pazienti con ANGINA INSTABILE e TnT positiva presentano una probabilità di morte o IMA non fatale a 30 giorni 12 volte superiore ai pazienti con TnT negativa.

PCR (Proteina C Reattiva)

Elevati e persistenti livelli di PCR (>1.5mg/dL) sono predittivi di eventi cardiaci maggiori (*angina refrattaria, IMA o morte*), in quanto espressione di infiammazione acuta o evolvente nella placca aterosclerotica.

L'aumento di PCR in pazienti con Angina Instabile/IMA non ST elevation è associato a maggiore incidenza di eventi cardiaci maggiori a 6 mesi. PCR e TnI hanno valore indipendente e additivo.

Tempi di rilascio dei marker enzimatici



Complicanze dell'Infarto Miocardico Acuto

ARITMICHE:

tachiaritmie (*extrasistoli ventricolari, tachicardia e fibrillazione ventricolare*)

bradiaritmie (*blocchi atrioventricolari di vario grado*)

MECCANICHE:

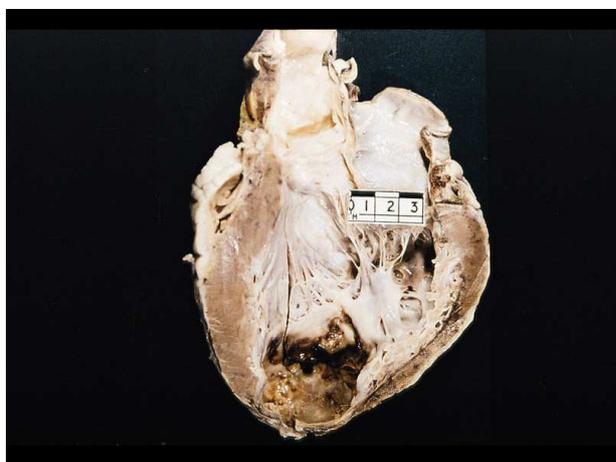
precoci: rottura del setto interventricolare, della parete libera del ventricolo sinistro o di un muscolo papillare, scompenso cardiaco acuto

Tardive: aneurisma ventricolare, cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco

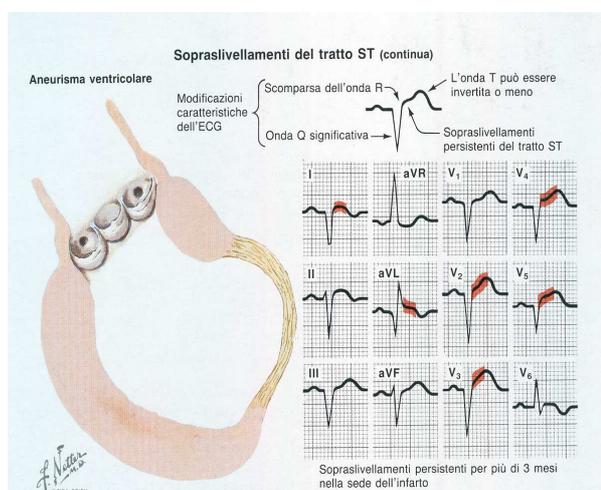
Complicanze meccaniche dell'IMA

La presenza di tessuto necrotico fibrotico è responsabile delle complicanze meccaniche:

- Precoci: rottura del setto interventricolare, della parete libera del ventricolo sinistro o di un muscolo papillare, scompenso cardiaco acuto
- Tardive: aneurisma ventricolare (*estroflessione dell'area miocardica fibrotica*), cardiomiopatia dilatativa e scompenso cardiaco



Area di miocardio necrotico



ECG nell'aneurisma ventricolare

Obiettivi terapeutici nell'infarto miocardico acuto

Riduzione del dolore (*morfina*)

Limitazione dell'area di necrosi (*trombolisi ed eparina*)

Protezione del miocardio ischemico (*nitrati, betabloccanti, calcioantagonisti, ace-inibitori*)

Prevenzione di altri fenomeni trombotici (*antiaggreganti*)

Terapia dell'infarto miocardico acuto

La necrosi miocardica è conseguente all'occlusione trombotica di una coronaria. E' un evento dinamico e prima che il danno ischemico irreversibile raggiunga le sue dimensioni definitive passano alcune ore. La prognosi del paziente che non muore acutamente per aritmie (*complicanza elettrica*) o per insufficienza di pompa (*complicanza meccanica*) dipende dall'estensione della necrosi.

L'intervento terapeutico deve essere il più precoce possibile, ottenere la ricanalizzazione del vaso limitando l'area di necrosi, proteggere il miocardio ischemico, ridurre il dolore, prevenire e risolvere gli eventi aritmici, correggere le complicanze.

La **ricanalizzazione del vaso** si può ottenere mediante terapia trombolitica, mediante angioplastica primaria o mediante angioplastica "rescue".

La **trombolisi** consiste nella somministrazione per via endovenosa di farmaci che determinano lo "scioglimento" del trombo che ha determinato l'occlusione del vaso coronario.

Controindicazioni alla terapia trombolitica

Sono dovute al fatto che il farmaco trombolitico agisce in modo sistemico, e pertanto su tutti i processi trombotici in atto, e non solo a livello coronarico, potendo determinare gravi complicanze emorragiche nei pazienti in qualche modo predisposti. Si distinguono controindicazioni:

Generali: biopsie d'organo, gravidanza (almeno I trimestre), retinopatia avanzata

Gastrointestinali: ulcera peptica sanguinante o in "fase attiva", sindromi da malassorbimento e altre cause da carenza di vitamina K

Cardiovascolari: dissezione aortica, ipertensione arteriosa grave (Ps > 200 mmHg; Pd 110 mmHg), necessità di ricorrere a periodi prolungati di rianimazione cardiopolmonare

Renali: Insufficienza Renale (creatininemia > 5 g/dl)

Neurologiche: episodi cerebrovascolari ricorrenti non da causa embolica, intervento chirurgico recente o trauma del S.N.C., puntura lombare, anestesia spinale

Ematologiche: difetti coagulativi congeniti o acquisiti

L'**Angioplastica Primaria** consiste nella riapertura diretta del vaso, non preceduta da altri trattamenti, ottenuta mediante angioplastica coronaria.

L'**Angioplastica Rescue** ha lo scopo di tentare la rivascolarizzazione successivamente ad un trattamento trombolitico risultato inefficace. L'Angioplastica coronarica di salvataggio (RESCUE) effettuata molto precocemente, dopo l'insuccesso della terapia trombolitica (persistenza del sopralivellamento del tratto ST) è in grado di ricanalizzare efficacemente l'arteria coronarica responsabile dell'IMA; ciò nonostante, in caso di insuccesso tecnico è gravata da un'elevata mortalità.

Quando angioplastica e quando trombolisi.

Le linee guida della European Society of Cardiology per il trattamento dell'infarto miocardico acuto indicano l'angioplastica primaria come opzione terapeutica di routine quando può essere effettuata entro 90 minuti dal primo contatto medico. Tale obiettivo può essere realizzato solo in centri selezionati, ove operano team esperti in grado di eseguire un adeguato volume annuo di procedure. Se non è possibile realizzare un'angioplastica primaria in condizioni ottimali, la trombolisi va praticata a tutti i pazienti che non abbiano controindicazioni, iniziandola il più precocemente possibile (entro 2-3 ore dall'insorgenza dei sintomi).

In caso di presentazione tardiva (>6 ore), la scelta dell'intervento ripercussivo va effettuata tenendo conto delle caratteristiche del centro e del quadro clinico del paziente.

La scelta della strategia ripercussiva più corretta per i pazienti con IMA va individuata in relazione alle singole situazioni.

Se il paziente infartuato viene ricoverato in un centro provvisto di cardiologia interventistica idoneo a praticare l'angioplastica primaria, questa andrà effettuata ogni qualvolta sussistano le condizioni di eleggibilità alla procedura.

Se il paziente giunge in un ospedale non dotato di emodinamica o con cardiologia interventistica senza gli adeguati requisiti di affidabilità per l'esecuzione dell'angioplastica primaria, andrà attentamente valutata l'opzione di trattare rapidamente con trombolisi e/o trasferire immediatamente il soggetto infartuato ad un centro di riferimento di terzo livello.

I principali punti di forza della trombolisi sono la facile disponibilità e la rapidità con cui può essere somministrata anche prima del ricovero in ospedale, al domicilio del paziente o in ambulanza (in alcune realtà estere la somministrazione del farmaco viene effettuata da personale paramedico). In quest'ottica l'introduzione del TNK-tPA (*tenecteplase*) ha rappresentato un significativo progresso, essendo questo nuovo trombolitico somministrabile con un singolo bolo endovenoso in 5-10 secondi, con una siringa pre-riempita di diluente che riporta delle tacche di misurazione per un pronto calcolo della dose da impiegare in funzione del peso corporeo del paziente, ciò che assicura la riduzione del rischio di errori posologici.

Il limite più rilevante della terapia fibrinolitica è costituito dalle percentuali relativamente modeste di ricanalizzazione coronarica: la pervietà dell'arteria occlusa (flusso TIMI 2-3 a 90 minuti) viene ottenuta nel 60-85% dei pazienti, il 50-60% raggiunge una completa perfusione e il 35-40% presenta un completo ripristino del flusso a livello del microcircolo.

Il rischio di complicanze emorragiche costituisce un motivo di preoccupazione della terapia trombolitica (incidenza del 5-6%), in particolare per quanto riguarda le emorragie intracraniche (incidenza dello 0.5-1%).

L'angioplastica garantisce una elevata percentuale di ricanalizzazione del vaso occluso (>90%), una minore incidenza di recidive ischemiche, compreso il reinfarto, una riduzione delle complicanze emorragiche e un migliore decorso clinico a breve e medio termine. Costituisce l'opzione elettiva per i pazienti con shock cardiogeno e negli anziani ad alto rischio nelle prime ore dopo l'IMA. Vede però in parte limitata la sua efficacia principalmente da barriere logistiche e organizzative. Innanzitutto la limitata disponibilità: in Italia solo il 31% delle UTIC dispone di emodinamica interventistica e solo il 20% con attività 24 ore su 24. Inoltre un centro viene considerato idoneo e affidabile per l'angioplastica primaria se può vantare una esperienza di almeno 200 procedure all'anno e se i singoli operatori compiono oltre 75 procedure. Operatori meno addestrati e team meno esperti possono vanificare i benefici della rivascolarizzazione meccanica a causa dell'aumento di complicanze.

Trattamento farmacologico aggiuntivo

Comprende quei farmaci quali l'acido *acetilsalicilico* e l'*eparina* che, agendo come agenti antitrombotici, hanno lo scopo di impedire la riuclusione dell'arteria correlata all'infarto dopo ricanalizzazione, o in assenza di ricanalizzazione.

E' ormai noto che tutti i pazienti con IMA, a meno di controindicazioni, e indipendentemente dalla somministrazione o meno di terapia trombolitica, devono assumere acido acetilsalicilico alla dose iniziale di 160-325 mg, con successiva dose di mantenimento tra 100-300mg/die.

Più controversa è l'indicazione all'uso di eparina. Le linee-guida pongono le seguenti indicazioni: Classe I: Nei pazienti sottoposti a PTCA primaria o rescue o ad intervento chirurgico di rivascolarizzazione. Questa raccomandazione nasce dall'osservazione che con valori di TCA (tempo di coagulazione attivato) compresi tra 300 e 350 sec. si riscontrava un minor numero di complicanze rispetto a pazienti con valori di TCA più bassi.

Classe IIa: a) Nei pazienti che ricevono trombolitici fibrino-selettivi quali rTPA per prevenire la retrombosi, poiché la lisi del trombo si accompagna ad un effetto protrombotico per aumento dei livelli plasmatici di trombina, che ritornano nella norma dopo 24 ore.

b) Nei pazienti trattati con agenti trombolitici non selettivi quali SK o APSAC e a rischio di embolia sistemica (IMA anteriore, FA, trombo ventricolare sinistro o pregresso evento embolico).

Classe IIb: somministrata s.c. nei pazienti non sottoposti a trombolisi e senza controindicazioni all'eparina per la profilassi dell'embolia polmonare fino a quando il paziente non viene mobilizzato, particolarmente in presenza di scompenso cardiaco.

Classe III: Entro sei ore a pazienti a cui è stato somministrato un trombolitico non fibrino-selettivo (SK) e non a rischio per embolia sistemica. Questi farmaci portano ad un marcato aumento dei livelli plasmatici di prodotti di degradazione del fibrinogeno che inibiscono l'aggregazione piastrinica legando la trombina e prevengono la riuclusione del vaso.

Oggi la dose di eparina sodica raccomandata in bolo è di 5000 UI e.v., seguita da un'infusione e.v. tale da mantenere un PTT da 1,5 a 2,5 volte superiore al valore normale.

Allo stato attuale non vi sono sufficienti informazioni circa la possibilità di sostituire l'eparina con le eparine a basso peso molecolare in caso di IMA con soprasslivellamento del tratto ST. Queste hanno comunque dimostrato almeno pari efficacia nel trattamento delle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST, con o senza movimento enzimatico, per quel che riguarda la mortalità e la capacità di ridurre il numero cumulativo dei decessi e degli eventi ischemici maggiori.

***β*-BLOCCANTI**

Gli agenti b-bloccanti attenuano gli effetti delle catecolamine circolanti, bloccando la loro capacità di legarsi ai recettori b-adrenergici. Bloccando il sistema nervoso adrenergico, la cui attività aumentata ha effetti deleteri sul miocardio ischemico; tali farmaci hanno diversi effetti favorevoli nell'IMA: diminuiscono il consumo miocardico di ossigeno, riducendo contemporaneamente la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la contrattilità miocardica; migliorano il flusso coronarico subendocardico, prolungando il tempo di diastole; riducono le aritmie ventricolari favorite dalla stimolazione simpatica; hanno effetti favorevoli sul dolore ischemico; possono ridurre l'estensione

dell'area necrotica e prevenire il reinfarto quando somministrati con i trombolitici; riducono la mortalità sia a breve che a lungo termine. I ben documentati benefici nella prevenzione della morte improvvisa dopo IMA sono probabilmente correlati ai loro effetti antiadrenergici sul carico ischemico e sulla soglia per le aritmie maligne (FV). Tali farmaci devono essere somministrati a: tutti i pazienti che non presentano controindicazioni e che possono essere trattati entro 12 ore dall'inizio dei sintomi, indipendentemente dalla somministrazione di trombolitici o dalla riperfusione mediante angioplastica; a tutti i pazienti con continuo e ricorrente dolore ischemico; a tutti i pazienti con tachiaritmie (es. fibrillazione atriale con elevata risposta ventricolare); ai pazienti con IMA senza sopraslivellamento del tratto ST.

Non possono, invece, essere somministrati a pazienti con severa insufficienza ventricolare sinistra. La terapia può essere somministrata immediatamente.

La terapia con b-bloccanti è controindicata nei pazienti infartuati con scompenso cardiaco grave (edema polmonare), ipotensione o shock cardiogeno, blocco A-V di secondo o terzo grado, marcata bradicardia sinusale (FC<50 bpm) e in quelli con storia di asma bronchiale e di broncopneumopatia cronica ostruttiva.

ACE-INIBITORI

Diversi trial hanno confermato il ruolo degli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità nei pazienti con IMA, dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro e nel rallentare l'evoluzione verso lo scompenso cardiaco congestizio nei pazienti con disfunzione ventricolare dopo IMA. Ciò si verifica indipendentemente dalla terapia trombolitica, in particolare quando tali farmaci sono utilizzati precocemente (nelle prime 12-24 ore). Essi si sono dimostrati particolarmente utili nei pazienti con IMA anteriore esteso e con scompenso cardiaco congestizio senza ipotensione e senza controindicazioni (*stenosi bilaterale dell'arteria renale, insufficienza renale, tosse insistente, angioedema con un precedente trattamento*). Pertanto il loro uso è raccomandato: nei pazienti con sopraslivellamento del tratto ST in due o più derivazioni precordiali; nei pazienti che durante IMA sviluppano una frazione di eiezione del ventricolo sinistro inferiore al 40%; nei pazienti che durante IMA sviluppano i segni clinici di insufficienza cardiaca dovuta a disfunzione sistolica di pompa.

CALCIO-ANTAGONISTI (Diltiazem, Verapamil)

Essi agiscono determinando vasodilatazione e anche rallentando la conduzione atrio-ventricolare e deprimendo la contrattilità delle cellule miocardiche.

Le linee guida dell'ACC/AHA considerano i calcio-antagonisti come un trattamento aggiuntivo, ma soltanto per un limitato numero di indicazioni. Il verapamil o il diltiazem possono essere somministrati in pazienti in cui i b-bloccanti sono inefficaci, non tollerati o controindicati (*malattia broncospastica*) per risolvere l'ischemia o controllare una fibrillazione atriale con rapida risposta ventricolare dopo IMA, purchè in assenza di scompenso cardiaco congestizio, disfunzione ventricolare sinistra o blocco A-V.