



Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Cardiopatia ischemica
Data 15 febbraio 2006 alle 19:14:00
Autore R. Rossi

Ressa:
Questa volta ci aspetta una bella gatta da pelare!

Rossi:
Puoi ben dirlo.
Infatti la cardiopatia ischemica è, nel mondo occidentale, la principale causa di morte. Il rischio di essere colpiti dalla malattia aumenta improvvisamente verso i 40-50 anni ed è presente soprattutto nel sesso maschile pur non risparmiando le donne. Negli anziani la differenza maschi/femmine si fa meno evidente. Si può calcolare che in Italia ci siano ogni anno più di 150.000 nuovi casi di infarto miocardico, una delle presentazioni tipiche della coronaropatia.

Ressa:
Quali sono i vari quadri clinici della cardiopatia ischemica?

Rossi:
1) Morte improvvisa
2) Sindromi coronariche acute
3) Angina cronica stabile
4) Aritmie
5) Scompenso cardiaco

Ressa:
(potendo scegliere), è la morte improvvisa. Lo spauracchio, anche se alcuni pazienti, al contrario, se la augurano

Rossi:
Sicuramente la cardiopatia ischemica rende conto della maggior parte dei casi di morte improvvisa. Si tratta di una morte aritmica causata da un episodio ischemico e spesso avviene a "cielo sereno" e del tutto inaspettata in soggetti apparentemente sani e in buona salute e magari sconosciuti al medico.
Altre volte però si verifica in pazienti noti per avere fattori di rischio, talora anche in trattamento (per ipertensione, diabete, ipercolesterolemia), nei quali la prevenzione non ha avuto l'esito sperato.
Per la morte improvvisa l'unica arma veramente efficace è la riduzione del rischio cardiovascolare, al cui relativo capitolo si rimanda.
In Italia si verificano circa 70-80 decessi per morte improvvisa all'anno ogni 100.000 abitanti.
Secondo un audit eseguito sul mio database risulta che un medico con 1000-1500 assistiti, almeno dal punto di vista delle probabilità, ogni anno avrà 2-3 dei suoi pazienti colpiti da IMA mentre assiste circa 12-15 pazienti con pregresso infarto.

Ressa:
Il suo obiettivo principale sarà ridurre l'incidenza della malattia nella casistica personale. Parlati del dolore anginoso o angor e degli equivoci che possono verificarsi. Rossi:
Il sintomo che caratterizza l'angina è il dolore toracico. Il dolore può insorgere durante uno sforzo (ma talora anche in seguito ad altri fattori scatenanti come l'esposizione al freddo o uno stress emotivo), ma può comparire anche a riposo e a letto; può essere localizzato in sede retrosternale e irradiato alla gola, alle mascelle e, ma non necessariamente, al braccio sinistro; può irradiarsi anche ad entrambe le braccia.
Altre volte il dolore ha sedi meno tipiche, per esempio può essere localizzato dal paziente in sede epigastrica ed essere scambiato per un disturbo delle vie digerenti.
L'intensità è variabile, alcune volte viene descritto solo un senso di fastidio e non un vero e proprio dolore, altre volte può essere così intenso da venir riferito come angosciante, con senso di morte imminente (questo succede per esempio nelle sindromi coronariche acute e soprattutto nell'infarto, ma non sempre).
Anche la durata è variabile da pochi minuti ad ore (in tal caso sospettare sempre un IMA). Può accompagnarsi a sintomi come vertigini, dispnea, astenia intensa, sudorazione profusa.
Si dice che tipicamente il dolore anginoso risponde alla somministrazione di nitrati sub-linguali, ma non si tratta di un criterio sicuro in quanto è stato visto che anche dolori toracici di origine non cardiaca (per esempio esofagea) rispondono al nitrato.
Comunque possiamo dire che fino a prova contraria è prudente considerare un dolore toracico che risponde ai nitrati come di origine ischemica.
Non sempre però il dolore toracico è di tipo ischemico, anzi per fortuna la maggior parte delle volte le cause sono più banali: reflusso gastro-esofageo, toracoalgie di natura muscolo-scheletrica come la sindrome di Tietze (costo-condrite) e gli strappi muscolari, l'ansia (detta anche sindrome di Da Costa). Cause meno frequenti sono le pleuriti, le coliche biliari, l'ulcera peptica, l'herpes zoster in fase pre-eruttiva, le fratture costali, le pericarditi, e, raramente, pneumotorace e aneurisma dissecante dell'aorta. Anche i soggetti con prolasso valvolare mitralico possono andare incontro ad episodi di toracoalgia atipica ed aritmie.



Ressa:

Quando visitiamo un paziente con dolore toracico la domanda che ci assilla è: sarà infarto? Rossi:

Alcune volte il quadro è così caratteristico o grave (ipotensione, stato di sofferenza, sudorazione, ecc.) che non ci resta altro da fare che inviare subito il paziente in ospedale; altre volte, pur dopo un'anamnesi attenta ed accurata e un altrettanto diligente esame obiettivo, il dubbio rimane.

Alcune caratteristiche possono aiutare nella diagnosi differenziale: per esempio un paziente che localizza la zona del dolore con una mano aperta è molto più preoccupante di uno che indica con un dito un punto preciso sulla parete toracica.

Un dolore che si accentua con la digitopressione o con la compressione costale fa propendere per un'origine muscolo-scheletrica o ansiosa, così come un dolore che dura 1-2 secondi molto difficilmente può essere di origine cardiaca, anche se si ripete più volte nel corso della giornata. Il dolore che si accentua con il respiro profondo può essere di origine costale o pleurica. Diverso sarà, inoltre, l'atteggiamento verso un giovane apparentemente sano o un soggetto di 50-60 anni, magari noto al medico per essere iperteso o diabetico. Negli anziani il quadro di un IMA può essere ingannevole, il dolore poco intenso e riferito in sede epigastrica. Se permangono dubbi è sempre preferibile inviare il paziente in PS.

Alcuni medici di famiglia si sono attrezzati per poter eseguire un elettrocardiogramma in modo autonomo o assistito per via telefonica. Con l'elettrocardiografia trans-telefonica infatti è possibile inviare ad un centro cardiologico il tracciato registrato dal medico ed averne una lettura immediata da parte di uno specialista. Un tracciato ECG negativo è per certi versi tranquillizzante ma bisogna sempre ricordare che non esclude un infarto né una sindrome coronarica acuta e che bisogna valutare il paziente e non l'esame.

Vorrei concludere questa parte dedicata al dolore toracico ricordando due casi che mi sono capitati di recente.

Il primo riguarda un uomo di 63 anni, già sottoposto qualche anno fa a by-pass iliaco-femorale per arteriopatia obliterante (e ancora fumatore!); mi chiama una mattina verso le 7,30 perché per tutta la notte ha lamentato un dolore epigastrico insistente che attribuiva ad un fatto digestivo essendosi ingozzato la sera prima, ad una sagra paesana, con piatti non proprio leggeri. Arrivo, visito il paziente, tutto a posto, pressione normale, auscultazione cardiaca negativa, non aritmie; l'esame obiettivo dell'addome è pure negativo. Ma la storia clinica è troppo importante, so che il paziente è un vasculopatico, potrei perdere del tempo, portarlo in ambulatorio, fargli un ECG, ma so che se anche il tracciato fosse negativo ciò non esclude al 100% una genesi ischemica. Decido di caricarlo in macchina e portarlo in ospedale: infarto acuto del miocardio inferiore e laterale! Un caso in cui la conoscenza della storia precedente ha permesso una diagnosi immediata.

Ressa:

Bravissimo: cuore e vasi fanno parte di un unico sistema. Rossi:

Il secondo caso riguarda un uomo di 71 anni che arriva in ambulatorio in bicicletta affermando che da 2 giorni è comparso un dolore strano, più che dolore è un senso di fastidio, all'epigastrio e in zona retrosternale. Anche in questo caso la visita è del tutto negativa, ma so che il paziente presenta un leggero diabete e si accende la lampadina di allarme. Subito ECG: onda di necrosi che va da V1 a V5, tipica di un IMA antero-settale. Anche qui la conoscenza del paziente ha permesso la diagnosi. Ricovero immediato col paziente che si preoccupava che non gli portassero via la bicicletta.

Ressa:

E' il cervello del medico che conta. Ci sono, poi, le classificazioni dell'angina.

Rossi:

L'angina, a seconda delle caratteristiche del dolore, della durata e della tipologia del paziente colpito viene suddivisa in:

- 1.angina stabile cronica da sforzo
- 2.angina instabile

Un paziente noto per essere un ischemico, che lamenta un dolore toracico insorgente dopo lo sforzo o altri fattori scatenanti e che recede con il riposo, che ha una durata in genere di minuti, che data da tempo e che ha sempre le stesse caratteristiche presenta il quadro dell'angina cronica stabile da sforzo.

In questi casi non è necessario ricoverare il paziente che di solito è già in terapia, può essere sufficiente ottimizzare il trattamento e programmare un controllo cardiologico.

Un paziente che invece riferisce per la prima volta un dolore toracico con caratteristiche sospette, potrebbe avere un'angina instabile o peggio un infarto miocardico.

Anche il peggioramento o il cambiamento dei caratteri di un'angina cronica stabile configura il quadro dell'angina instabile (per esempio comparsa a riposo, episodi più frequenti e prolungati, scomparsa della sensibilità ai nitrati). Si definisce quindi instabile un'angina comparsa di recente oppure un peggioramento di un'angina cronica stabile.

Nell'angina instabile vi è un elevato rischio di evoluzione verso l'infarto miocardico entro alcuni mesi per cui il paziente va prontamente inviato in PS per eseguire gli accertamenti del caso ed eventualmente ospedalizzato per il cosiddetto "raffreddamento dell'angina". Ressa:

Parlaci delle cosiddette sindromi coronariche acute (SCA).

Rossi:

Attualmente si tende a considerare l'angina instabile e l'IMA come un unicum e si parla di sindromi coronariche acute. La differenziazione si basa sui caratteri elettrocardiografici e sul comportamento dei markers biochimici di danno cardiaco, come il CK-MB e le troponine.

Le troponine infatti sono markers molto sensibili di necrosi miocardica e si elevano anche se il danno è molto piccolo.

Ressa:

Quindi se sono elevati c'è infarto anche se non compaiono i segni elettrocardiografici?

Rossi:



Esatto! Secondo le nuove classificazioni si diagnostica un infarto anche se l'ECG non mostra le classiche alterazioni morfologiche purché gli indici biochimici di danno miocardico siano positivi.

Ressa:
L'ECG, allora, a che serve?

Rossi:
Serve anzitutto a mostrare la sede e l'estensione delle lesioni, inoltre evidenzia tipo e intensità delle aritmie e permette di monitorare l'evoluzione.
Un paziente con dolore toracico di tipo ischemico con markers di necrosi positivi viene suddiviso in due grandi gruppi a seconda del comportamento del tratto ST dell'ECG:
1. SCA senza ST sopraelevato
2. SCA con ST sopraelevato
Ressa:
C'è una differenza prognostica?

Rossi:
Beh, un ST sopraslivellato indica di solito un impegno maggiore.
Nelle sindromi coronariche acute senza ST sopraelevato si parla di infarto miocardico senza ST sopraelevato (NSTEMI: Non ST Elevation Myocardial Infarction); nella maggior parte dei casi non ci sarà lo sviluppo di un'onda Q all'ECG (infarto non-Q), in casi più rari si potrà avere un infarto con onda Q (infarto transmurale o a tutto spessore)

Ressa:
Quindi generalmente potremmo parlare di un "infartino". Le altre?

Rossi:
Le sindromi coronariche acute con ST sopraelevato (STEMI) evolvono nella maggior parte dei casi verso un infarto con onda Q, più raramente verso un infarto non-Q.
Ressa:
Cioè, generalmente provocano un infarto in senso classico con danno di parete a tutto spessore (transmurale).
In conclusione quindi avremo:
a) sindromi coronariche acute con marker di necrosi negativi: angina instabile
b) sindromi coronariche acute con markers di necrosi positivi, divise a loro volta, a seconda del comportamento dell'ST, in SCA con ST sopraelevato (di solito infarto Q, raramente non-Q) e SCA con ST non sopraelevato (di solito infarto non-Q, più raramente infarto Q)
Parliamo di come affrontare terapeuticamente queste sindromi.

Rossi:
La gestione in acuto delle SCA non interessa ovviamente al MMG perché avviene in ospedale. La terapia comunque tende a farsi sempre più aggressiva ed è in costante evoluzione.
Terapia medica
E' diventata via via più complessa: alla classica trombolisi si sono aggiunti veri e propri cocktail di farmaci: aspirina con clopidogrel, betabloccanti, statine ad alto dosaggio somministrate precocemente, farmaci antitrombinici (eparine a basso peso molecolare oppure i più nuovi derivati come la bivaliridina ed analoghi), gli inibitori del recettore glicoproteico piastrinico IIb/IIIa (abciximab, tirofiban e simili), oltre ai classici nitrati e agli ace-inibitori.

Terapia chirurgica
D'altra parte le procedure di ripercussione si fanno sempre più aggressive: dalla "vecchia" trombolisi si è passati a proporre precocemente interventi di angioplastica e stent (stent standard o stent eluenti farmaci, come il sirolimus o il paclitaxel, per prevenire la restenosi) o di by-pass in acuto.

Ressa:
E' preferibile la terapia medica o quella invasiva?
Rossi:
L'argomento è molto complesso e vi sono numerosi varianti da tenere in considerazione: il tempo intercorso dall'inizio dei sintomi, la gravità del quadro clinico, la presenza di controindicazioni alla terapia trombolitica, la disponibilità sul territorio di strutture adeguate, ecc. La materia è in continuo divenire e si accumulano studi che in parte contraddicono i risultati di lavori precedenti, le linee guida devono essere continuamente aggiornate ed è difficile schematizzare tutte le possibili opzioni. La superiorità delle procedure più aggressive di tipo invasivo rispetto alla terapia medica è stata dimostrata negli RCT ma sembra ridursi quando trasferita nel mondo reale. I dati del registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), recentemente pubblicati, amplificano i dubbi sulla effettiva possibilità di trasferire i dati ottenuti negli RCT al mondo reale e suggeriscono un uso oculato e selettivo dell'approccio invasivo.
Per esempio nelle sindromi coronariche acute senza elevazione di ST (angina instabile o infarto NSTEMI) è probabile che l'approccio invasivo precoce sia da riservare solo ai pazienti più a rischio (diabete, sesso maschile, età > 65 anni, troponine elevate, ecc.) mentre la terapia conservativa può essere attuata se vi è un rischio basso, con eventuale coronarografia e rivascolarizzazione solo in caso di recidiva o di ischemia inducibile [46-49], per quanto una meta-analisi dei 7 principali RCT sull'argomento dimostra che la terapia invasiva precoce ottiene a lungo termine un miglioramento della sopravvivenza ed una riduzione degli eventi cardiovascolari [51]. In una revisione Cochrane [53] sull'argomento gli autori ammettono che l'approccio invasivo precoce nell'angina instabile e nell'infarto con ST non sopraslivellato è preferibile alla terapia conservativa, tuttavia nel lungo termine la differenza tra le due scelte non è eclatante: NNT a 2-5 anni per prevenire un decesso = 43. Ci saranno però effetti avversi (emorragie o infarti legati alla procedura) con un NNT = 35-36. Considerando queste cifre gli autori concordano che futuri studi dovranno valutare i benefici delle varie scelte stratificando il rischio dei pazienti. Inoltre gli studi dovrebbero avere maggiore durata e arruolare più donne. Un'altra revisione [56] sostiene che le evidenze non sono sufficienti per affermare se sia preferibile



un approccio invasivo di routine o solo selettivo, riservato ai pazienti più a rischio.

Nell'infarto miocardico ad ST sopraslivellato trombolisi ed angioplastica sembrano sovrapponibili se effettuate entro 3 ore dall'insorgenza dei sintomi mentre se sono trascorse 3-12 ore viene raccomandata l'angioplastica. L'angioplastica di "salvataggio" si effettua qualora la trombolisi non ottenga la riduzione del sopraslivellamento di ST del 50%.

L'angioplastica "facilitata" (trombolisi seguita da angioplastica entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi) è stata proposta come mezzo per ottenere la ripercussione in ospedali periferici nell'attesa di effettuare la PTCA nel centro di riferimento, ma i pochi dati disponibili non permettono per ora di raccomandarla di routine. In effetti un ampio studio ed una meta-analisi concludono che l'angioplastica facilitata è gravata da una frequenza di esiti negativi maggiore rispetto alla angioplastica primaria [44,45].

Recentemente poi è stato pubblicato uno studio che suggerisce che nell'infarto miocardico con ST sopraslivellato i vantaggi dell'angioplastica rispetto alla trombolisi dimostrati negli RCT si possono ottenere anche nella comune pratica clinica [50].

Ressa:

Credo che sia più interessante per il clinico pratico sapere esattamente cosa fare nel sospetto di una SCA. Rossi:

1. chiamare il 118 e richiedere che nell'ambulanza ci sia anche personale medico e non solo paramedico
2. somministrare aspirina (sono consigliati 325 mg), un nitrato sublinguale se vi è dolore persistente (da ripetere dopo 3-4 minuti se il dolore non recede e anche per più volte); il nitrato è utile anche in caso ci siano segni di scompenso ventricolare sinistro (nel qual caso si associa furosemide 2 fiale per via EV)

Ressa:

Quindi il "fattore tempo" è il più importante, in caso di forte sospetto è più utile che il medico, se impossibilitato a intervenire in tempi stretti, consigli per telefono al paziente di assumere un'aspirina (di solito presente nell'armadietto farmaceutico casalingo) e di chiamare l'ambulanza.

Mi sono capitati casi di pazienti che hanno trovato più utile andare in ospedale con mezzi propri, in caso di non soddisfazione in tempi brevi della loro chiamata (può accadere in una grande città), uno addirittura ci andò con l'autobus !!

Rossi:

Tutte le linee guida enfatizzano la necessità di ridurre al minimo il tempo che intercorre tra l'insorgenza dei sintomi e il ricovero. Vi è la tendenza infatti a ricorrere alle terapie invasive sempre più spesso quando il ricovero avviene entro poche ore, anche se il limite temporale per la decisione non è ancora ben codificato.

Mi preme sottolineare infine che le insidie sono distribuite a piene mani sulle strade della clinica. Un mio paziente di 54 anni, con storia di ulcera duodenale, presentava da alcuni giorni un dolore retrosternale indipendente dagli sforzi e ben tollerato, tanto da permettergli di continuare a lavorare in fabbrica. La moglie, preoccupata, mi consulta per un parere. Io chiedo dove sia il marito e lei mi risponde che è al lavoro. Riesco a convincerla a cercarlo col telefonino per dirgli di recarsi subito in PS. Viene visto da un cardiologico, vengono eseguiti gli esami per la determinazione dei markers biochimici e ovviamente l'ECG, ripetuti dopo alcune ore di osservazione. Trovando tutto normale il cardiologo lo rimanda a casa con l'invito a sottoporsi a gastroscopia perché sicuramente la causa dei sintomi è da ricercarsi a livello gastrico o esofageo, vista anche l'anamnesi positiva per pregressa ulcera duodenale. Il paziente si rassicura, ha una scorta di antisecretivi e non ci pensa più. Ressa:

E magari pensa che il dottor Rossi sia allarmista.

Rossi:

Ma due giorni dopo è costretto a recarsi di nuovo in ospedale perché il dolore toracico si è fatto insopportabile e finalmente viene diagnosticato un IMA, con profonda sorpresa da parte del cardiologo che l'aveva visto due giorni avanti. Col senno del poi si può dire che il dolore dei giorni precedenti era inquadrabile in una SCA, con ECG ed esami ematochimici negativi!

Ressa:

E pensa che il dottor Rossi ci ha azzeccato. Ne abbiamo visti tutti, purtroppo, di questi pazienti e non sempre la storia va a lieto fine.

Parlaci un po' della cardiopatia ischemica silente.

Rossi:

La larga diffusione dell'ECG da sforzo, dell'ECG dinamico secondo Holter, dell'ecostress e della scintigrafia miocardica da sforzo ha reso possibile la dimostrazione di episodi di ischemia del tutto asintomatici.

E' probabile che questi episodi abbiano lo stesso significato di un episodio anginoso nei pazienti che soffrono di coronaropatia nota, indicano cioè una prognosi peggiore e quindi la necessità di trattamenti aggressivi medici o invasivi. Nei pazienti non coronaropatici noti e che per esempio eseguono un ECG dinamico per altri motivi (tipicamente per documentare delle aritmie che il paziente riferisce ma che il medico o l'ECG standard non riscontrano) la presenza di episodi ischemici silenti deve indurre il medico a prescrivere una consulenza cardiologica ed un ECG da sforzo anche se in realtà si tratta di un argomento sul quale non abbiamo conoscenze tali da poter fornire raccomandazioni standardizzate. Ressa:

Ci sono pazienti che hanno una coronaropatia documentata con i test non invasivi oppure talora anche con una coronarografia, che sono asintomatici, non hanno avuto un infarto e non sono ipertesi. Cosa fare in questi casi?

Rossi:

Ci vengono in qualche modo in aiuto le linee guida pubblicate nel 2004 ad opera dell'American College of Physicians e dell'American College of Cardiology (Ann Intern Med 2004 Oct 5; 141:562-562). Queste linee guida, pur ammettendo che per questi pazienti ci sono dati limitati, consigliano di usare aspirina e statine. Probabilmente sono utili i beta-bloccanti anche se non ci sono trials clinici sull'uso di questi farmaci nei coronaropatici asintomatici senza



pregresso infarto. Aggiungo di mio che potrebbero essere utili anche gli ace-inibitori, almeno sulla scorta di alcuni studi come l'HOPE e l'EUROPA. Recentemente è stata dimostrata anche l'efficacia dell'amlodipina in pazienti coronaropatici non ipertesi (studio CAMELOT).

Ressa:

Insomma, qual è il ruolo del clinico pratico nella cardiopatia ischemica?

Rossi:

Possiamo individuare tre momenti:

- a. la prevenzione nei soggetti a rischio (vedi capitolo sul rischio cardiovascolare)
- b. la diagnosi
- c. la gestione della terapia e il follow-up.

La diagnosi
L'ECG a riposo, se si esclude l'IMA, non è di aiuto nella diagnosi di cardiopatia ischemica in quanto può essere normale in una elevatissima percentuale di casi. Nella stessa angina instabile si può avere un ECG del tutto normale, anche se spesso mostra alterazioni considerate di tipo ischemico come l'ST sottoslivellato o l'onda T profondamente negativa e a branche simmetriche.

Si rendono quindi necessari esami di secondo livello.

L'ECG da sforzo (con tappeto ruotante o al cicloergometro) si esegue di solito per confermare un'origine ischemica in un soggetto con dolore toracico non diagnostico.

Bisogna dire che il test è poco utile se viene eseguito in un individuo che ha scarse probabilità di avere un'ischemia miocardica (per esempio un soggetto giovane con dolori toracici atipici e nessun fattore di rischio), anzi in questi casi si corre il rischio di avere falsi positivi che generano inutili allarmismi.

Il test si considera positivo se compare angor durante lo sforzo oppure se l'ST sottoslivella più di 1 mm dalla isoelettrica. Più il sottoslivellamento è evidente e più è probabile un'ischemia miocardica; per esempio se l'ST sottoslivella più di 2 - 2,5 mm si può essere quasi certi della diagnosi. Segni fortemente sospetti per ischemia sono anche la cosiddetta "pseudonormalizzazione" delle onde T (cioè onde T negative a riposo che diventano positive sotto sforzo) e la comparsa di una marcata ipotensione durante la prova.

Invece la comparsa di aritmie ventricolari durante la prova può indicare un'ischemia ma non viene considerata una prova certa, diciamo che è una "prova indiziaria".

Ressa:

Un test da sforzo negativo esclude una cardiopatia ischemica? Rossi:

Ovviamente no: se i sintomi sono molto indicativi può esserci la necessità di eseguire altri esami come la scintigrafia miocardica da sforzo o l'ecostress (vedi in seguito).

Un'altra indicazione dell'ECG da sforzo è la valutazione del rischio in un soggetto con una cardiopatia ischemica nota, per esempio un paziente che ha avuto un infarto oppure è stato sottoposto a una procedura di rivascolarizzazione (angioplastica o by-pass).

Un test da sforzo positivo in questi soggetti a rischio già elevato indica che il trattamento deve essere particolarmente aggressivo e reso ottimale.

Non è comunque dimostrata l'utilità di eseguire periodicamente un ECG da sforzo in soggetti con cardiopatia ischemica nota ma stabili e ben compensati dalla terapia, come fanno rilevare le linee guida della American College of Cardiology e dell'American Heart Association. Non è neppure dimostrata l'utilità di eseguire un ECG da sforzo in soggetti che vogliono intraprendere una attività fisica. Però a mio parere non dimostrato non vuol dire che non possa essere utile, specialmente se l'individuo intende praticare un'attività di un certo impegno ed è in un'età in cui la cardiopatia ischemica comincia a diventare frequente. Il test da sforzo non è invece indicato come mezzo di screening nei soggetti asintomatici (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/5/771>).

L'ECG da sforzo ha delle controindicazioni che è bene conoscere anche se abbastanza logiche e ovvie: periodo acuto dell'IM, angina instabile, aritmie sintomatiche, stenosi aortica e cardiomiopatia ipertrofica ostruttiva, scompenso cardiaco congestizio, ipertensione grave non controllata.

L'esame ha anche dei rischi: gravi aritmie, infarto, morte. La percentuale di queste complicanze rimane comunque molto bassa se si rispettano le controindicazioni.

La scintigrafia miocardica da sforzo permette di valutare la sede e l'estensione dell'ischemia e viene di solito prescritta nei pazienti asintomatici con ECG da sforzo positivo oppure se il test da sforzo non è diagnostico ma dal punto di vista clinico il dolore toracico è suggestivo per angor e in altri casi che, di solito, vengono indicati dallo specialista.

Una indicazione importante è il post-infarto perché se il test risulta negativo e il paziente è asintomatico possiamo classificare il soggetto in una fascia di rischio più basso.

L'ecocardiogramma da stress o ecostress si esegue somministrando farmaci (di solito dipiridamolo ma anche dobutamina) e consente di individuare ecograficamente aree di alterata cinetica, espressione di ischemia o necrosi.

Si esegue quando il test da sforzo è controindicato o dubbio oppure per valutare la sede e la gravità dell'ischemia o stratificare il paziente dopo un intervento di rivascolarizzazione.

Ressa:

Si può diagnosticare precocemente la cardiopatia ischemica?

Rossi:

L'identificazione delle calcificazioni coronariche mediante TAC multistrato è stata proposta per diagnosticare precocemente e migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare in pazienti a rischio relativamente elevato.

In realtà non sappiamo se con tale metodica si ottengano informazioni aggiuntive rispetto alla stratificazione effettuata usando le normali carte del rischio. Gli studi dimostrano che i soggetti con uno score di calcificazioni coronariche maggiore hanno un maggior rischio di eventi coronarici rispetto a soggetti con score minore.

La maggior utilità si avrebbe se avessimo un mezzo per identificare le placche coronariche instabili, quelle più a rischio di rottura e quindi quelle che più frequentemente provocano infarto o angina instabile. Purtroppo pazienti a rischio possono avere calcificazioni lievi oppure placche non calcifiche.



Già si è visto che molti infarti si verificano in soggetti con stenosi coronariche (dimostrate alla coronarografia) che sono emodinamicamente insignificanti. È la rottura e la conseguente trombosi di queste placche instabili che porta alla morte cardiaca, all'infarto, all'angina instabile.

Ressa:

Purtroppo è un evento che può richiedere pochi minuti, classici i casi dei pazienti che stramazzano al suolo fuori dall'uscio del cardiologo dopo aver effettuato prova da sforzo ed ecocardiogramma perfettamente negativi. Rossi: Per questo attualmente si dà molta importanza alla instabilità di placca e la coronarografia non è più considerata il gold standard diagnostico.

Gli ultrasuoni intravascolari sono più adatti a individuare le placche a rischio, ma ovviamente non possono essere un mezzo di screening. La TAC non riesce a identificare le placche instabili: in un paziente di 50 anni l'assenza di calcificazioni coronariche non garantisce che non avrà un evento coronarico perché potrebbero esserci delle placche instabili non calcifiche, mentre quasi tutti gli ottantenni hanno calcificazioni coronariche, ma questo non vuol dire che dobbiamo trattare aggressivamente tutti gli ottantenni.

Per dirla con le parole di un editorialista che commentava uno studio sulla TC coronarica, usare le calcificazioni coronariche per determinare se un paziente è a rischio equivale a pretendere di stabilire la composizione del tuorlo partendo dalla quantità di calcio presente nel guscio. Non si può non nutrire preoccupazioni per una medicina sempre più intrusiva e potenzialmente dannosa per l'esposizione radioattiva se si usasse la TC per screenare soggetti asintomatici.

Ci sono comunque studi, per quanto su casistiche limitate e che dovranno essere confermati da casistiche più ampie, che suggeriscono un possibile ruolo della TC multistrato nel paziente coronaropatico nell'identificare le stenosi critiche da avviare alla rivascolarizzazione: il valore predittivo negativo del test è del 99% (il che significa che su 100 esami negativi solo uno è un falso) e il valore predittivo positivo dell'87% (il che vuol dire che su 100 test positivi "solo 13" sono dei falsi). Ovviamente questi dati attendono ulteriori conferme.

Ressa:

Parliamo della terapia. Rossi:

La terapia si avvale di farmaci che combattono il dolore anginoso e di farmaci atti a ridurre il rischio di nuovi eventi (prevenzione secondaria).

I farmaci antianginosi per eccellenza sono i nitrati. Vengono usati per via sub-linguale al bisogno in caso di comparsa di angina e per os o per via transdermica come mantenimento.

Quelli sublinguali (o per spray) vengono usati al bisogno quando compare il dolore o come prevenzione prima di compiere determinati sforzi (un po' come fa l'asmatico con il salbutamolo). I nitrati orali a rilascio controllato vengono somministrati due volte al giorno a distanza di 7 ore uno dall'altro, mentre le formulazioni transdermiche si applicano al mattino e si tolgono la notte per evitare il fenomeno della tolleranza (ore 8 à 22). Se il dolore non è controllato si può aumentare il dosaggio (ma spesso compaiono effetti collaterali, soprattutto cefalea) oppure aggiungere un secondo farmaco (un betabloccante oppure un calcioantagonista non diidropiridinico).

Se il paziente non tollera i nitrati si può usare un betabloccante (che tra l'altro va benissimo anche come farmaco da usare per la prevenzione secondaria nel post-infarto) o un calcioantagonista diidropiridinico.

Alcune situazioni possono aggravare o causare l'angor: una ipertensione incontrollata, un'anemia, un ipertiroidismo, una stenosi aortica.

Nei casi in cui non sia presente angina residua e l'ECG da sforzo sia negativo si può prendere in considerazione la possibilità di sospendere la terapia di mantenimento con i nitrati, cosa che andrà valutata insieme al paziente e al cardiologo.

Ressa:

Parlaci della prevenzione secondaria. Rossi:

Si avvale delle misure che già sono state esposte nel capitolo sul rischio cardiovascolare e che hanno dimostrato di ridurre il rischio di nuovi eventi.

Basterà qui solo brevemente ricordarle:

1. Modificazioni dello stile di vita: abolizione del fumo, alimentazione corretta, ridurre il peso corporeo se BMI > 25, esercizio fisico regolare; in assenza di un corretto stile di vita i benefici della terapia farmacologica vengono ridotti se non annullati, ed è quindi importante far comprendere ai pazienti quanto siano importanti, anche se sembra che i nostri sforzi siano in molti casi vani (vedi gli studi EUROASPIRE citati nel capitolo sul rischio cardiovascolare).

Ressa:

NESSUN TRATTAMENTO, ANCHE POLIFARMACOLOGICO, DIMINUISCE IL RISCHIO DI NUOVI EVENTI CARDIOVASCOLARI COME LA STRETTA OSSERVANZA DI UN CORRETTO STILE DI VITA.

Rossi:

Per le altre misure ricordiamo l'acronimo A B C D O (aspirina, beta bloccanti, colesterolo, diabete, omega 3)

2. Antiaggreganti: aspirina (di solito 75-150 mg/die) o in alternativa ticlopidina per chi non tollera o ha controindicazioni all'asa. Nei pazienti che hanno avuto una SCA si usa associare asa e clopidogrel (quest'ultimo per 9-12 mesi secondo le linee guida). In pazienti particolari si può usare il warfarin (IM anteriore esteso con grave compromissione della cinetica ed elevato rischio di eventi embolici, in presenza di trombi intracavitari, fibrillazione atriale, pregressi eventi embolici). L'opportunità di usare il warfarin va valutata in accordo con il cardiologo.

3. Trattamento ottimale dell'ipertensione. Negli infartuati i farmaci di prima scelta sono i betabloccanti e gli aceinibitori ma ovviamente si possono associare tutti i farmaci necessari ad arrivare ad un controllo ottimale della pressione (vedi il capitolo sull'ipertensione).

4. Riduzione del colesterolo. Le linee guida consigliano di arrivare a valori di colesterolo totale < 190 mg/dL e di LDL < 100 mg/dL. Direi però che valori di LDL attorno a 110-120 possono ritenersi accettabili e che il raggiungimento di valori più bassi espone il paziente alla necessità di usare dosi molto elevate di statine, con tutti i rischi conseguenti.



5. Trattamento molto accurato del diabete, non accontentandosi di equilibri discreti.

6. I betabloccanti dovrebbero essere usati negli infartuati anche se non vi è ipertensione; così pure gli aceinibitori in presenza di IM esteso o disfunzione ventricolare sinistra; se i betabloccanti non possono essere usati per intolleranza o controindicazioni si usano verapamil o diltiazem (se la FE è normale). Gli aceinibitori vengono proposti anche nel coronaropatico non iperteso e senza segni di disfunzione ventricolare sinistra sulla base degli studi HOPE ed EUROPA, anche se nei pazienti a basso rischio probabilmente non c'è da aspettarsi risultati eclatanti (studio PEACE).

7. Acidi grassi omega 3 nei pazienti infartuati (riduzione del rischio di morte aritmica). Come si vede la terapia prevede l'uso di molti farmaci e ciò porta al rischio di scarsa aderenza del paziente alle prescrizioni.

D'altra parte vi è da notare che i coronaropatici non sono tutti a rischio eguale: un conto è l'infartuato diabetico con pressione poco controllata e angina residua, un conto è un paziente con gli esiti stabilizzati di un vecchio infarto inferiore ormai irriconoscibile all'ECG, senza angina e in buone condizioni di salute.

Vi è comunque la tendenza a sommare in tutti i pazienti farmaco a farmaco perché si pensa che è sempre meglio "abundare quam deficere". In quest'ottica è arduo per il MMG opporsi alle multiprescrizioni dopo ogni consulenza specialistica, soprattutto perché si teme che succeda "qualcosa" dopo aver sospeso qualche pillola.

In realtà sembrerebbe più realistico rendere la vita un po' più facile a questi pazienti sospendendo per esempio il farmaco per l'acido urico (che viene prescritto per valori appena un poco elevati di uricemia in assenza di sintomi gottosi), oppure l'inibitore di pompa protonica "per proteggere lo stomaco" dalle troppe medicine prese. Anche i nitrati e i calcioantagonisti, come detto in precedenza, possono essere sospesi in alcuni casi senza rischi particolari (per esempio se non c'è sintomatologia anginosa e la pressione è sotto controllo).

Ressa:

Come eseguire un corretto follow-up nel coronaropatico?

Rossi:

Il rischio di eventi futuri (infarto, scompenso cardiaco, morte improvvisa) nel coronaropatico dipende da molti fattori (presenza di disfunzione ventricolare sinistra, angina residua, aritmie ventricolari, diabete, ipertensione, fumo, segni di arteriopatia periferica o carotidea, ipercolesterolemia, ecc.).

Sono state proposte delle carte per valutare il rischio nei pazienti infartuati ma sono troppo complesse per poter essere usate nella pratica clinica giornaliera. Ressa:

In genere io faccio una valutazione "ad occhio" senza ricorrere a metodologie complicate, basandomi sui risultati di alcuni accertamenti come l'ECG a riposo e da sforzo, l'ecocardiogramma, alcuni dati clinici (fumo, diabete, obesità, ipercolesterolemia, pressione).

Rossi:

Anch'io mi comporto così. La frequenza del follow-up periodico, poi, deve essere modulata sulla base di questa valutazione, resa possibile dall'esame clinico e dagli accertamenti appena ricordati.

Orientativamente si può dire che nel primo anno dopo una SCA si può eseguire un controllo cardiologico e strumentale ogni 3-4 mesi. Poi la periodicità va decisa sulla base delle condizioni cliniche.

Per esempio si può prevedere un ECG ed una visita cardiologica ogni 8-12 mesi, un ECG da sforzo ed un'eco ogni 24 mesi (o più frequentemente se vi sono condizioni che ne consigliano un'esecuzione più ravvicinata).

Non esistono comunque regole universalmente valide e il follow-up va deciso di volta in volta con il paziente (succede spesso che un paziente che si sente bene desideri diradare i controlli ma anche che li desideri fare più frequentemente per rassicurarsi), anche in accordo con il consulente cardiologo. Consiglierei una certa rigidità con i pazienti più a rischio.

Ressa:

Se il paziente già colpito da un infarto sta clinicamente bene e ha questi esami stabili nel tempo è indicata comunque una coronarografia diagnostica?

E' una domanda che alcuni pazienti fanno da quando è disponibile l'accesso radiale che è molto meno traumatico. Rossi:

Dipende da vari fattori, come dirò a proposito delle indicazioni alla coronarografia. Se il paziente ex-infartuato è asintomatico ma ha episodi di ischemia silente all'Holter oppure una disfunzione ventricolare sinistra all'eco penso che la coronarografia sia indicata. Bisogna considerare anche l'età, nel senso che in un giovane infartuato si può prevedere la coronarografia (e l'angioplastica) anche in assenza di indicazioni "strette" mentre in un anziano la prospettiva può essere diversa.

Ressa:

Parliamo degli interventi di rivascularizzazione.

Rossi:

Il by-pass e l'angioplastica con posizionamento di stent sono diventati in questi ultimi anni sempre più frequenti e attualmente vengono attuati anche in fase acuta. Si sta sempre più affermando, infatti, la tendenza ad avviare ad interventi invasivi precoci i pazienti ricoverati per IM o angina instabile, preferendoli alla trombolisi.

Le procedure invasive vanno prese in considerazione anche in pazienti affetti da cardiopatia ischemica (post-infartuati e non) in trattamento medico.

Le due indicazioni sono la mancata risposta alla terapia medica ottimale e il paziente a rischio elevato. Le tecniche invasive probabilmente sono meno utili nei pazienti a rischio basso, ma l'argomento è ancora oggetto di discussione.

Per dire mentre l'angioplastica ha dimostrato di portare a benefici clinici nell'angina instabile, il suo ruolo nell'angina stabile rimane controverso: essa riduce di più i sintomi ma è incerto se sia superiore alla terapia medica per quanto riguarda end-point hard come i decessi, l'infarto o la necessità di interventi di rivascularizzazione [40, 52, 57]. Al contrario il by-pass ha dimostrato di ridurre la mortalità nei pazienti con malattia di tre vasi e probabilmente anche di due vasi [42]. Ressa:

A me cominciano ad arrivare anche pazienti che chiedono una "sturatina" ogni tanto ("visto che è così semplice!") e



continuano imperterriti a fumare, a non muoversi e a mangiare smodatamente "tanto c'è l'angioplastica!"

Rossi:

Non vi è accordo unanime, soprattutto nell'angina stabile, se le angioplastiche siano sempre superiori alla terapia medica ottimale e l'argomento, come ho detto, è ancora oggetto di studi a lungo termine. Un piccolo studio randomizzato ha addirittura dimostrato che nella coronaropatia stabile l'attività fisica è più utile dell'angioplastica con posizionamento di stent. Sicuramente la rivascolarizzazione va consigliata se la terapia medica non controlla i sintomi oppure in casi a rischio elevato. Secondo alcuni sarebbe meglio prima di tutto migliorare il trattamento medico dei pazienti stabili prima di inviarli ad interventi dai benefici ancora discussi [41].

Ressa:

Propedeutica alle procedure invasive è la coronarografia...

Rossi:

... le cui indicazioni sono in evoluzione. Le principali sono riassunte sotto e in pratica, semplificando, possiamo dire che corrispondono a quelle della chirurgia e dell'angioplastica:

1. paziente non controllato da terapia medica "ottimale"
2. pazienti a rischio (disfunzione ventricolare sinistra o segni di scompenso cardiaco, aritmie ventricolari importanti e frequenti, sottoslivellamento del tratto ST al test da sforzo, episodi di ischemia silente all'Holter)

La coronarografia è un esame invasivo e come tale presenta dei pericoli, seppur bassi (la mortalità è inferiore all'1 per 1000 esami). Ressa:

Si sta scatenando una lotta feroce tra i cultori dell'angioplastica, che arrivano a trattare lesioni fino a pochi anni fa non aggredite e cardiocirurghi che si vedono sottrarre molto lavoro.

Rossi:

La scelta tra by-pass e angioplastica dipenderà dell'anatomia delle lesioni svelate dalla coronarografia.

La superiorità a lungo termine del by-pass sull'angioplastica viene suggerita da alcuni studi, se non altro in termini di minor ricorso a nuove procedure di rivascolarizzazione e forse anche di riduzione della mortalità [42].

Per contro i vantaggi dell'angioplastica sono il fatto che non è necessario ricorrere ad un intervento chirurgico aggressivo, si ha un ricovero più breve e un ritorno più veloce alle normali attività.

Ressa:

A nessuno piace farsi aprire il torace, mentre una "sturatina" ogni tanto.....

Rossi:

Comunque recentemente sono stati pubblicati i dati del registro cardiologico di New York che ha preso in esame quasi 60.000 pazienti sottoposti a intervento di rivascolarizzazione e da cui risulta che nei soggetti con interessamento di due o più vasi coronarici, il by-pass è superiore allo stent in termini di sopravvivenza e di ricorso a nuove procedure di rivascolarizzazione [43].

Una revisione sistematica [58] suggerisce che by-pass e PCI sono ugualmente efficaci a lungo termine: il by-pass è gravato da un maggior rischio di ictus perioperatorio, la PCI comporta un minor controllo dell'angina ed un maggior ricorso a nuovi interventi. Secondo una metanalisi [59] l'impatto a lungo termine delle due metodiche è simile, ma il by-pass è superiore nei diabetici e nei pazienti con almeno 65 anni.

Ressa:

Stiamo a vedere se nuovi studi porteranno ad avere le idee più chiare sull'argomento.

Come conclusione penso sia utile fornire alcuni consigli da dare al paziente dopo la dimissione per un infarto miocardico.

Rossi:

L'infarto è una malattia che permette il ritorno ad una vita normale, richiede però l'adozione di uno stile di vita più sano, la somministrazione di farmaci ed è necessario sottoporsi periodicamente ad accertamenti.

In generale il paziente potrà riprendere, dopo un adeguato periodo di riposo, il lavoro, anche se ogni caso andrà valutato singolarmente (tipo di lavoro e situazione clinica).

Una regolare e moderata attività fisica non è controindicata, anzi è una pratica salutare (vedi il capitolo relativo alla attività fisica in prevenzione primaria e secondaria). Anche l'attività sessuale può essere ripresa senza problemi.

Naturalmente pure qui bisogna considerare la situazione clinica del singolo caso.

Il paziente può andare in vacanza in montagna, ovviamente "cum granu salis" (io consiglio di non superare quote di 2.000 metri, di evitare bruschi sbalzi di quota e l'esposizione a freddo e umidità).

Anche per i voli aerei non ci sono avvertimenti particolari per i pazienti stabili; io sconsiglio solo, se non assolutamente necessari, tragitti troppo lunghi (se questi si rendessero proprio necessari utile una breve passeggiata ogni 2 ore per evitare la cosiddetta sindrome della classe economica). Bibliografia

1. American Heart Association: www.americanheart.org
2. American College of Cardiology: www.acc.org
3. Scottish Intercollegiate Guidelines network: www.show.scot.nhs.uk/sign/
4. Henrikson CA et al. Ann Intern Med 2003; 139:979
5. Henning R et al. N Engl J Med 2003; 349:733
6. Sargent RP et al. BMJ 2004; 328:977
7. Montalescot G et al. JAMA. 2004; 292:362-366.



8. Studio RITA 3. Lancet 2002 ; 360: 764
9. Studio RITA 2. J Am Coll Cardiol 2003 ; 42:1161
10. U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004 ; 140:569
11. Studio GRACE. Ann Intern Med 2004 ; 140: 857
12. Babapulle MN et al. Lancet 2004 ; 364: 583-91
13. Studio Atlantic C - PORT. JAMA 2002; 287: 1943
14. Keeley EC. Lancet 2003; 361: 13
15. AHA/ACC. Linee guida sull'IMA. Circulation. 2004;110:588
16. Kereiakes DJ et al. Am Heart J 2002 ; 144:615-24.
17. Pearson TA et al. Circulation 2002; 106:388
18. Simes RJ. Am Heart J 2003;145:47
19. Zijlstra F et al. Eur Heart J 2002 ; 23:550
20. Studio AWESOME. J Am College Cardiol 2002; 39:266
21. Legrand VMG et al. Circulation 2004; 109:1114
22. Studio TIME. JAMA 2003; 289:1117
23. Studio MASS-II. Am Coll Cardiol 2004 ; 43:1743
24. Brophy JM et al. Ann Intern Med 2004 ; 141: 292
25. Brown D et al. Heart 2003;89:535-537
26. Studio WARIS II. N Engl J Med 2002; 347:969
27. Pletcher MJ et al. Arch Intern Med 2004 ; 164:1285.
28. Studio GISSI-Prevenzione. Lancet 1999; 354:447-455
29. Hambrecht R et al. Circulation 2004; 109:1371
30. Studio HOPE. N Engl J Med 2000; 342:145
31. Studio EUROPA. Lancet 2003; 362:782
32. Studio PEACE. N Engl J Med 2004; 351:2058-2068
33. Studio CREATE. JAMA 2005; 293:427-435
34. Studio CAMELOT. JAMA. 2004; 292:2217-2225.
35. Van de Werf F et al. for the GRACE Investigators. BMJ 2005 Feb 26; 330:441.
36. Hoffmann MHK et al. Noninvasive Coronary Angiography With Multislice Computed Tomography . JAMA. 2005 May 25; 293:2471-2478.
37. Keely EC et al. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trial. Lancet 2003: 361:13-20
38. Grines CL et al. Fibrinolytic Therapy : is it a treatment of the past ? Circulation 2003; 107:2538-2542
39. Silber S et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26:804-847.
40. Kastritis DG et al. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in non acute coronary artery disease. A meta-analysis. Circulation June 7 2005; 111: 2906-2912.
41. Wiest FC et al. Suboptimal pharmacotherapeutic management of chronic stable angina in the primary care setting. Am J Med 2004; 117: 234-241.
42. Opie LH et al. Controversies in stable coronary artery disease. Lancet 2006 Jan 7; 367:69-78.
43. Hannah EL et al. Long-Term Outcomes of Coronary-Artery Bypass Grafting versus Stent Implantation. N Engl J Med 2005 May 26; 352:2174-2183.
44. Van de Werf F et al. Primary versus tenecteplase-facilitated percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction (ASSENT-4 PCI): randomised trial. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Treatment Strategy with Percutaneous Coronary Intervention (ASSENT-4 PCI) investigators. Lancet 2006 Feb 18; 367:569-578
45. Keeley EC et al. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. Lancet 2006 Feb 18; 367:569-578
46. Metha SR et al. Routine vs Selective Invasive Strategies in Patients With Acute Coronary Syndromes .A Collaborative Meta-analysis of Randomized Trials. JAMA. 2005 Jun 15; 293:2908-2917.
47. Fox KAA et al. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Lancet 2005 Sept 10; 366:914-920
48. de Winter RJ et al. for the Invasive versus Conservative Treatment in Unstable Coronary Syndromes (ICTUS) Investigators. Early Invasive versus Selectively Invasive Management for Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 2005 Sept 15; 353:1095-1104
49. Lagerqvist B et al for The Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. Lancet 2006 Sept 16; 368:998-1004.
50. Stenestrand U et al. Long-term Outcome of Primary Percutaneous Coronary Intervention vs Prehospital and In-Hospital Thrombolysis for Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction . JAMA. 2006 Oct 11;296:1749-1756.
51. Bavry AA et al. Benefit of Early Invasive Therapy in Acute Coronary Syndromes. A Meta-Analysis of Contemporary Randomized Clinical Trials. J Am Coll Cardiol. 2006; 48:1319-1325
52. Boden WE et al. for the COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007 Apr 12; 356:1503-1516.
53. Hoenig MR et al. Early invasive versus conservative strategies for unstable angina and non-ST-elevation myocardial infarction in the stent era. Cochrane Database Syst Rev 2006;(3):CD004815
54. Antman EM et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). Circulation. Pubblicato anticipatamente 11 dicembre 2007. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188209.
<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.107.188209v1>



55. Anderson JL et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2007; DOI:10.1016/j.jacc.2007.02.028. Available at: <http://content.onlinejacc.org/cgi/content/full/50/7/e1>. Circulation. 2007; DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.185752. Available at: <http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/CIRCULATIONAHA.107.185752>
56. Qayyum R et al. Systematic Review: Comparing Routine and Selective Invasive Strategies for the Acute Coronary Syndrome. Ann Intern Med 2008 Feb 5; 148:186-196
57. Trikalinos A et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. Lancet 2009 Mar 14; 373:911-918
58. Bravata DM et al. Systematic Review: The Comparative Effectiveness of Percutaneous Coronary Interventions and Coronary Artery Bypass Graft Surgery. Ann Intern Med 2007 Nov 20; 147: 703-716.
59. Hlatky MA et al. Coronary artery bypass surgery compared with percutaneous coronary interventions for multivessel disease: a collaborative analysis of individual patient data from ten randomised trials. Lancet 2009 Apr 4; 373:1190-1197.