

Diagnosi e trattamento della malattia vascolare aterosclerotica

Parte III - Malattia coronarica

La malattia coronarica costituisce la più frequente vasculopatia aterosclerotica ed include due quadri clinici fondamentali: l'angina stabile e le sindromi coronariche acute. La prognosi dei pazienti con malattia coronarica è oggi sensibilmente migliorata rispetto al passato, ma la mortalità e la morbilità rimangono ancora molto elevate. La gestione ottimale del paziente con malattia coronarica si fonda su una valutazione diagnostica accurata e precoce, sull'uso di terapie farmacologiche mirate e di procedure di cardiologia interventistica. La riduzione dei fattori di rischio è cruciale per ridurre la prevalenza della malattia nella popolazione generale ed il rischio di nuovi eventi nei pazienti affetti.

Diagnosing and treating the atherosclerotic vascular disease Part III - Coronary artery disease

Summary

The coronary artery disease is the most common atherosclerotic vascular disease, and it includes two main clinical pictures: stable angina and acute myocardial infarction. Prognosis of patients affected by coronary artery disease is now notably improved respect to the past, but mortality and morbidity are still very high. Optimal management of patients affected by coronary artery disease is based on an accurate and early diagnostic evaluation on the use of both aimed pharmacological therapies and interventional cardiology techniques. Reduction of risk factors is pivotal to reduce both disease prevalence in general population and new events in affected patients.

Mondillo S, Zacà V. Diagnosing and treating the atherosclerotic vascular disease. Part III - Coronary artery disease. *Trends Med* 2004; 4(4):317-330.

© 2004 Pharma Project Group srl

Sergio Mondillo
Valerio Zacà

Key words:
coronary disease
myocardial infarction
acute coronary syndromes
prevention
atherosclerosis

 **Sergio Mondillo**
Unità Operativa Complessa di
Cardiologia
Università degli Studi di Siena
Viale Bracci, 1
53100 Siena
Tel.: 0577/585379
e-mail: mondillo@unisi.it

La malattia coronarica (Coronary Artery Disease -CAD) con la sua principale espressione clinica, l'infarto acuto del miocardio (IMA), rimane ancora oggi la prima causa di morte nei Paesi industrializzati. Fortunatamente, grazie all'introduzione di misure farmacologiche (trombolisi) e di cardiologia interventistica (angioplastica primaria) particolarmente efficaci nella terapia dell'IMA ed alla riduzione dei fattori di rischio aterosclerotico nella fase cronica (prevenzione secondaria), la prognosi dei pazienti coronaropatici è oggi migliorata sensibilmente rispetto a 20 anni fa. Purtroppo, a fronte di questi progressi, la mortalità rimane ancora oggi molto elevata: il 40-50%

degli infarti è letale ed i sopravvissuti presentano un elevato rischio di nuovi eventi¹. Inoltre, molti pazienti deceduti in seguito ad un primo infarto avrebbero beneficiato della riduzione del rischio coronarico se la malattia fosse stata diagnosticata in anticipo e se fossero state predisposte adeguate misure di prevenzione primaria².

Negli ultimi anni sono stati elucidati molti dei meccanismi cellulari e molecolari sottesi alle sindromi coronariche acute ed un ruolo crescente è attribuito ai fattori di "vulnerabilità" della placca aterosclerotica^{3,4}. La conoscenza di tali meccanismi sta spostando sempre di più i trattamenti verso bersagli mirati e nuovi target terapeutici stanno

emergendo: proteina C-reattiva, fattori del complemento e proteine coinvolte nella cascata emostatica⁵.

Placca aterosclerotica e sindromi coronariche

La placca aterosclerotica può avere una morfologia prevalentemente fibrotica o può essere composta da un nucleo (core) lipidico, più o meno ampio e morbido, contenuto in un sottile cappuccio (cap) fibroso. Le placche fibrotiche compaiono generalmente in età giovanile-adulta, hanno aspetto biancastro e progressivamente protrudono nel lume dell'arteria fino a restringerlo, determinando la riduzione del flusso coronarico. La porzione del vaso distale rispetto alla stenosi, per effetto di sostanze vasoattive (NO, adenosina, etc.), si dilata per consentire un normale afflusso sanguigno anche in condizioni di riposo⁶. Questa risposta adattativa, mediata da un sistema di autoregolazione a livello arteriolare, riduce in maniera drammatica la capacità del vaso di incrementare il flusso in condizioni di aumentata richiesta metabolica, determinando una ridotta riserva di flusso coronarico⁷. Quando la richiesta metabolica, per esempio durante uno sforzo fisico o uno stress emotivo supera l'apporto coronarico, si crea una situazione di ischemia con sviluppo di dolore anginoso. In linea di massima, una stenosi coronarica del 70% è sufficiente a limitare il flusso sanguigno in condizioni di aumentata richiesta e produce angina da sforzo; una stenosi del 90% può limitare il flusso determinando angina anche in condizioni di riposo⁸. Riduzioni del lume coronarico >70% sono quindi definite *stenosi emodinamicamente significative*.

Nelle placche ricche di lipidi possono verificarsi fenomeni di necrosi ed emorragie intra-placca con l'attivazione di enzimi proteolitici (metalloproteinasi) che indeboliscono il cappuccio fibroso: questa alterazione istologica rende l'intera struttura maggiormente sensibile alle forze esterne che agiscono su di essa (pressione sanguigna, vortici ematici ecc), rendendola più instabile e soggetta a fissurazione, da cui le definizioni di "placca vulnerabile" o di "placca instabile"⁹. Questo tipo di placca è molto più soggetta a rompersi, determinando l'esposizione del core lipidico e delle strutture più interne della parete arteriosa agli elementi circolanti, con conseguente attivazione ed aggregazione piastrinica. Si assiste quindi alla formazione di un trombo nel sito di rottura della placca che può produrre un'occlusione acuta, parziale o completa dell'arteria coronarica interessata, che ha come correlati clinici le sindromi coronariche acute¹⁰.

Epidemiologia della malattia coronarica

La CAD è la principale causa di morte negli USA e nelle altre nazioni industrializzate, dove rappresenta la malattia cardiaca a più alta incidenza e prevalenza: negli USA ogni anno muoiono per le varie manifestazioni della CAD circa 650.000 soggetti¹¹. L'angina cronica stabile è la manifestazione iniziale della cardiopatia ischemica in circa la metà dei pazienti. In Europa l'angina stabile colpisce dal 2% al 5% della popolazione maschile di mezza età e dall'11% al 20% degli uomini anziani (>65 anni)¹². Negli Stati Uniti l'incidenza annuale di angina nella popolazione con più

di 30 anni è di 213 nuovi casi ogni 100.000 abitanti e circa la metà dei pazienti ricoverati per IMA riferisce una storia di progressiva angina¹³. Nonostante la recente diminuzione della mortalità complessiva per malattie cardiovascolari, la CAD rimane la principale causa di morte nel mondo occidentale ed i sopravvissuti presentano frequente morbilità residua.

In Italia le malattie cardiovascolari rappresentano la causa del 45-50% della mortalità globale; la sola CAD è responsabile del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari, con una mortalità annuale compresa tra 70.000 ed 80.000 casi¹⁴. Sebbene allarmanti, questi dati sono migliori rispetto a quelli delle decadi passate: negli USA dagli inizi degli anni '80 ad oggi la mortalità complessiva per CAD è diminuita di circa un terzo¹⁵. Questo parziale ma significativo successo deriva in gran parte dallo straordinario sviluppo di misure terapeutiche sempre più efficaci e precoci nella fase acuta, ma deve essere enfatizzato anche il ruolo svolto dalla medicina preventiva: la prevenzione primaria rappresenta infatti una componente fondamentale della moderna strategia di lotta alla cardiopatia ischemica.

Scenari clinici

La stenosi emodinamicamente significativa di un'arteria coronarica può determinare differenti quadri clinici, in relazione alla posizione ed alla struttura della placca, alla sua propensione a rompersi, alle richieste metaboliche del muscolo cardiaco e ad altri fattori connessi alle caratteristiche del paziente. L'esito finale è comunque una condizione ischemica del miocardio, da cui la definizione di Ischemic

Heart Disease (IHD) introdotta alla fine degli anni '50 nella letteratura anglosassone e corrispondente alla nostra cardiopatia ischemica, definizioni ancora oggi molto usate benché aspecifiche e poco utili sotto il profilo diagnostico e terapeutico¹⁶. In realtà, nell'ambito della cardiopatia ischemica esistono una molteplicità di quadri clinici, alcuni sintomatici, altri silenti per anni, complessivamente raggruppabili in due grandi aree etiologicamente distinte:

1. angina cronica stabile
2. sindromi coronariche acute.

Angina cronica stabile

L'angina cronica stabile è la risultante di una stenosi emodinamicamente significativa del lume di un'arteria coronarica conseguente alla presenza di una placca aterosclerotica. Quando i meccanismi di compenso che hanno permesso al vaso di mantenere un flusso adeguato alle esigenze metaboliche del muscolo cardiaco, sia attraverso l'"aggiustamento" della placca al di sotto del foglietto sub-intimale (compensazione di Glasgow) sia attraverso il rilascio di mediatori vasodilatatori, non sono più in grado di garantire la riserva coronarica, il paziente va incontro a crisi ischemiche^{17,18}. Questa condizione costituisce l'angina cronica stabile.

Diagnostica clinica

Un'anamnesi ben raccolta ed un corretto esame obiettivo rappresentano un momento fondamentale nell'approccio al paziente con sospetta CAD. L'angina pectoris è il sintomo cardine della CAD stabile ed è il risultato di un inadeguato apporto miocardico di ossigeno; generalmente viene descritta, piuttosto che come un dolore, come

una sensazione fastidiosa di oppressione, costrizione, pesantezza o bruciore, a localizzazione retrosternale con irraggiamento al collo, alla mandibola, alle braccia, alle spalle o in regione epigastrica. La crisi anginosa può essere associata a dispnea, diaforesi, nausea o vomito ed è generalmente scatenata dallo sforzo: inizia gradualmente e raggiunge la massima intensità dopo alcuni minuti, per poi recedere con il riposo o, più velocemente, con la somministrazione di nitrati sublinguali. Altri fattori che possono scatenare l'attacco anginoso sono le basse temperature, stati di tensione emotiva, la paura. Oltre alle caratteristiche ed alla modalità di insorgenza, durata e sintomi associati all'angina, è importante identificare i vari fattori di rischio di aterosclerosi coronarica per un corretto approccio e trattamento del paziente con CAD.

L'esame obiettivo del paziente con angina cronica stabile è spesso nella norma; tuttavia possono essere evidenziati elementi suggestivi di una sottostante CAD, come segni di ipertensione (elevati valori pressori, alterazioni retiniche), di iperlipidemia (xantomi e xantelasmi) e di patologie vascolari (iposfigmie dei polsi periferici, soffi). L'obiettività cardiaca è quasi sempre normale, anche se durante l'episodio anginoso si può apprezzare un transitorio soffio da rigurgito mitralico generato dalla disfunzione ischemica di

un muscolo papillare. Nei pazienti con pregresso IMA possono essere presenti segni di disfunzione ventricolare sinistra (impulso apicale discinetico, terzo tono).

Diagnostica strumentale

Elettrocardiografia

L'elettrocardiogramma a riposo può essere del tutto normale al di fuori della crisi anginosa; in altri casi possono essere presenti alterazioni elettrocardiografiche specifiche (sottoslivellamento del tratto ST-T) o aspecifiche (negatività dell'onda T con o senza onda Q patologica da pregresso IMA); possono anche essere presenti anomalie della conduzione ventricolare (blocco di branca sinistra ed emblocco anteriore sinistro) ed aritmie. La crisi anginosa si associa quasi sempre a fugaci cambiamenti del tratto ST-T. Il test che più di ogni altro consente la diagnosi di angina stabile è il test da sforzo, che può essere eseguito con un cicloergometro o con un tappeto ruotante: esso evidenzia in caso di positività modificazioni specifiche del tratto ST-T, spesso in concomitanza con l'insorgenza di dolore precordiale.

Elettrocardiografia continua

(*Holter-ECG*). La registrazione elettrocardiografica nelle 24 ore con il dispositivo di Holter è utile per dimostrare alterazioni del tratto ST-T in coincidenza con dolori toracici che compaiono con specifici sforzi fisici o situazioni emotive.

Scintigrafia

Un altro test utile per la diagnosi di angina cronica stabile è la scintigrafia miocardica da sforzo con Talio-201: questa indagine permette di evidenziare aree di ipoperfusione che compaiono sotto sforzo e che poi spariscono al momento del ri-

Il sottoslivellamento del tratto ST durante test da sforzo rappresenta il segno caratteristico dell'angina cronica stabile.

poso; quando non è possibile effettuare uno sforzo fisico la scintigrafia miocardica con Talio-201 è preceduta dalla somministrazione di dipiridamolo, in modo da indurre una maggiore domanda di ossigeno da parte del miocardio e mimare lo sforzo fisico¹⁹.

Ecocardiografia

È una procedura utile soprattutto per una valutazione della cinetica parietale. Questa può risultare normale a riposo o anche mostrare alterazioni segmentarie della cinetica (ipocinesia, acinesia) se il paziente ha già avuto pregressi danni cardiaci. Ma nell'angina cronica stabile è l'ecocardiografia da stress che, durante lo sforzo fisico o uno stimolo farmacologico (dipiridamolo, dobutamina) può meglio evidenziare aree ipocinetiche o acinetiche (figura 1).

Coronarografia

La coronarografia rimane il gold standard per dimostrare la presenza di lesione aterosclerotiche coronariche ed è una procedura che permette la diagnosi definitiva di CAD, consentendo una precisa visualizzazione del numero e della severità delle stenosi coronariche. Il limite della coronarografia consiste nella impossibilità di caratterizzare la

morfologia delle placche, e quindi, la loro propensione alla rottura. È noto infatti che non necessariamente le placche di dimensioni maggiori sono quelle più instabili e che la maggior parte delle trombosi origina da placche che occupano meno del 50% del lume vascolare e quindi emodinamicamente non significative²⁰. L'esperienza quotidiana insegna inoltre che la maggior parte degli infarti avviene in pazienti asintomatici fino a quel momento.

Electron Beam Computed Tomography

All'inizio degli anni '90 è stata introdotta una tecnica di tomografia computerizzata nota come Electron Beam Computed Tomography (EBCT), in grado di quantificare la presenza di depositi coronarici di calcio: numerosi studi hanno dimostrato che i depositi di calcio coronarico correlano bene con gli eventi aterotrombotici²¹.

Angiografia con Risonanza Magnetica Nucleare

Una modalità di visualizzazione ad "alta definizione" del letto coronarico è rappresentata da una particolare forma di Risonanza Magnetica Nucleare, la angio-RMN. Questa tecnica di imaging vascolare offre il van-

taggio di una elevata risoluzione (<400 nm), non utilizza il mezzo di contrasto e non è invasiva; a fronte di questi vantaggi presenta tuttavia lo svantaggio di non consentire le procedure di interventistica riparativa (angioplastica o stentino)²².

Trattamento

Il controllo sintomatico dell'angina può essere ottenuto con due modalità: 1) riducendo farmacologicamente la richiesta miocardica di ossigeno (MVO₂); 2) aumentando l'apporto miocardico di ossigeno o il flusso coronarico con farmaci vasodilatatori o con interventi di rivascularizzazione. Inoltre, devono essere identificate e corrette quelle condizioni che aumentano le richieste metaboliche cardiache, come gli stati anemici, la febbre, la tachicardia, la tireotossicosi, etc. Infine la terapia farmacologica o di rivascularizzazione deve essere integrata con una modificazione aggressiva dei fattori di rischio e con misure di prevenzione secondaria mirate a ridurre il rischio di futuri eventi cardiovascolari.

La gestione ottimale del paziente con angina cronica stabile risulta quindi dall'integrazione di più misure terapeutiche, come sottolineato dalle più recenti Linee Guida: educazione del paziente

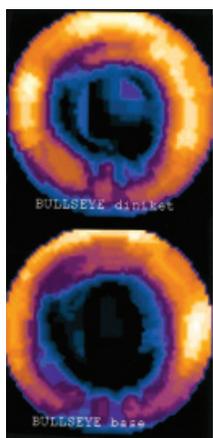
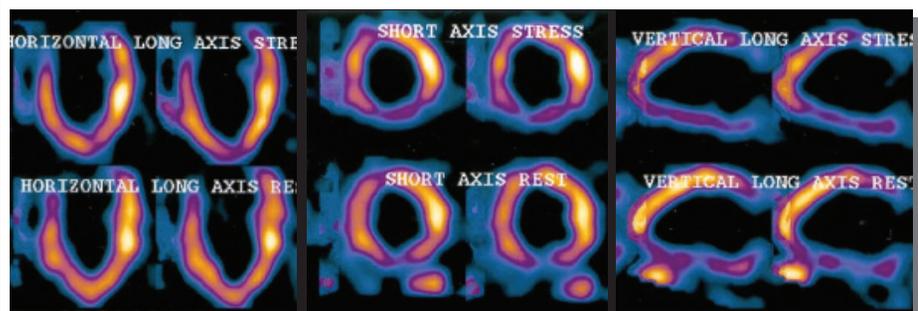


Figura 1. Valutazione scintigrafica di paziente con angina stabile: difetto di captazione del radiofarmaco di aree parietali ipoperfuse.



con stile di vita adeguato, trattamento farmacologico e, se necessario rivascolarizzazione coronarica con angioplastica percutanea (PTCA) o bypass aorto coronarico (CABG)²³. La terapia farmacologica comprende sia i tradizionali agenti antianginosi, come β -bloccanti, calcio-antagonisti e nitrati, sia farmaci per la prevenzione secondaria, come aspirina, clopidogrel, statine ed ACE-inibitori. La “personalizzazione” di una terapia modellata sulle necessità del singolo paziente è diventata sempre più una sfida a causa dei radicali cambiamenti nel profilo clinico dei malati con cardiopatia cronica. Rispetto al passato, il paziente del secolo XXI tende ad essere più anziano, ad essere già stato sottoposto a procedura di rivascolarizzazione ed a presentare frequentemente altre malattie associate, compresi scompenso cardiaco e diabete mellito²⁴.

Terapia farmacologica

Sono molti i farmaci utili nella terapia anti-anginosa, tra questi i nitrati, i β -bloccanti, i calcio-antagonisti e gli antiaggreganti piastrinici. I nitrati sono potenti vasodilatatori che riducono sia il precarico che il postcarico ed in definitiva l'MVO₂; essi agiscono inoltre come coronarodilatatori, aumentando il flusso sanguigno al miocardio. I nitrati possono essere impiegati sia come sintomatici sia nel trattamento cronico.

I β -bloccanti ed i calcio-antagonisti riducono la domanda di ossigeno diminuendo la frequenza cardiaca, la pressione arteriosa e la contrattilità miocardica: ciò determina la loro efficacia sia nel controllo dei sintomi anginosi sia nel migliorare la tolleranza all'esercizio fisico. I β -bloccanti rappresentano i

farmaci di scelta nei pazienti con pregresso infarto o disfunzione ventricolare sinistra, avendo dimostrato benefici significativi in termini di mortalità in queste sottopopolazioni²⁵.

Tutti i pazienti con diagnosi di CAD dovrebbero assumere quotidianamente dosi antiaggreganti di acido acetilsalicylico (ASA) per prevenire la trombosi coronarica; in caso di intolleranza all'ASA trovano indicazione le tienopiridine, come ticlopidina o clopidogrel.

Terapie di rivascolarizzazione

Nei casi in cui l'angina persista nonostante terapia medica massimale, o i test di stimolazione identifichino un paziente ad alto rischio, si dovrebbe procedere al cateterismo cardiaco per definire l'anatomia coronarica e valutare l'opportunità di un intervento di rivascolarizzazione. La procedura di rivascolarizzazione può avvenire per via percutanea mediante PTCA con o senza stenting, con by-pass aorto-coronarici (CABG) confezionati con graft venosi o mediante l'utilizzo di condotti arteriosi. La PTCA determina un miglior controllo della sintomatologia anginosa rispetto alla terapia medica ma non produce benefici in termini di mortalità. Il bypass aorto-coronarico fornisce una rivascolarizzazione completa, è efficace nel controllo dei sintomi ed è superiore sia alla terapia medica che alla PTCA in termini di mortalità nei pazienti ad altro rischio: i pazienti che traggono il maggior beneficio dal CABG sono quelli con malattia del tronco comune, con disfunzione ventricolare sinistra e quelli con malattia trivasale o bivasale, con coinvolgimento della porzione prossimale della discendente anterio-

re, in particolar modo se affetti da diabete mellito^{23,24}.

Sindromi coronariche acute

La definizione di sindromi coronariche acute comprende tre distinte situazioni cliniche, tutte determinate dalla rottura di una placca aterosclerotica con trombosi coronarica sovrapposta: 1) l'angina instabile (UA); l'infarto miocardico acuto senza elevazione del tratto ST (non ST Elevation Myocardial Infarction - NSTEMI), corrispondente alla precedente classificazione di infarto non Q; 3) l'infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST (ST Elevation Myocardial Infarction - STEMI), corrispondente al “vecchio” infarto-Q¹⁶.

Angina instabile ed infarto acuto senza elevazione ST (NSTEMI)

Questi due scenari clinici sono quasi sempre il risultato di una trombosi coronarica sub-occlusiva o solo transitoriamente occlusiva. In alcuni casi il paziente può avvertire sintomatologia sufficientemente lieve da passare inosservata: un esempio tipico è costituito dal paziente diabetico o dalla donna giovane: nel primo caso perché la neuropatia diabetica attenua la soglia algica, nel secondo perché l'angina non è una evenienza attesa o ritenuta probabile²⁶.

Diagnostica clinica

Nell'anamnesi del paziente con angina instabile, le manifestazioni più comunemente riferite sono: modificazioni del dolore anginoso in termini di intensità, durata, relazione con lo sforzo (ridotta soglia anginosa) in paziente con angina cronica stabile, angina di nuova insorgenza

(entro 2 mesi) per sforzi minimi, angina a riposo di durata superiore a 20 minuti, angina post-infartuale (a più di 24 ore da un'IMA).

Il paziente con STEMI si presenta con le stesse caratteristiche ma con sintomatologia più severa e prolungata; manifestazioni di scompenso cardiaco acuto possono accompagnare sia l'UA che il NSTEMI se l'ischemia miocardica è severa o è già presente una disfunzione ventricolare sinistra. Relativamente comuni sono le aritmie indotte da ischemia, come la tachicardia sinusale, l'extrasistolia ventricolare e la tachicardia ventricolare²⁷. L'esame obiettivo del paziente con UA/NSTEMI può frequentemente rivelare tachicardia, ipertensione arteriosa, un S3 o un S4 transitori, un soffio da rigurgito mitralico o segni di scompenso cardiaco acuto (rumori umidi polmonari, turgore giugulare, etc.).

Diagnostica strumentale e di laboratorio

Elettrocardiogramma. Registrato durante dolore anginoso fa apprezzare tipicamente sottolivellamento del tratto ST o onde T a polarità invertita, pur potendo risultare normale in circa il 5% dei pazienti. Queste caratteristiche modificazioni elettrocardiografiche sono spesso labili durante l'angina instabile ma tendono a persistere e ad evolvere in caso di NSTEMI.

Biochimica clinica. Gli enzimi di citonecrosi (soprattutto mioglobina, isoenzima MB della creatin-chinasi, troponine I e T) sono marker altamente sensibili e specifici di necrosi miocardica e rappresentano il discriminante tra angina instabile (normali livelli enzimatici) ed infarto miocardico senza elevazione del segmento ST (livelli enzimatici elevati). Generalmente si procede a misurazioni seriate

(all'ammissione e ogni 8 ore per 24 ore) del CK-MB e delle troponine cardiache: ciò è necessario per distinguere l'UA dall'IMA non ST e per quantificare la dimensione dell'infarto²⁸.

Stratificazione del rischio

L'UA evolve in STEMI in circa il 10% dei casi ed in morte nel 5%; la sintomatologia, le caratteristiche ECG ed i livelli degli enzimi di citonecrosi sono tutte variabili che influenzano il grado di rischio di STEMI o morte nei pazienti con UA/NSTEMI (tabella 1).

Un metodo semplice e rapido per la determinazione del rischio nel paziente con UA/NSTEMI è rappresentato dal calcolo del TIMI Risk Score, basato su 7 variabili: 1) età ≥ 65 anni; 2) presenza di più di tre fattori di rischio coronarico; 3) pregressa ostruzione coronarica dimostrata all'angiografia; 4) deviazioni

Tabella 1. Rischio a breve termine di infarto miocardico acuto (fatale e non) in pazienti con diagnosi di angina instabile dopo stratificazione del rischio (elevato, moderato, basso). (Adattata da Braunwald 2000²⁹).

Caratteristiche	Fascia di rischio		
	Basso	Medio	Alto
Marker umorali	Normali	Poco elevati	Elevati
Anamnesi	- - -	Precedente IMA o cerebrovasculopatia o CABG o trattamento con ASA	Sintomi ischemici crescenti nelle ultime 48 ore
Reperti clinici	- - -	Età >70 anni	Edema polmonare ischemia correlato; età >75 anni; ipotensione, bradicardia, tachicardia; murmure MR recente o ingravescente
Reperti ECG	Normale o senza variazioni apprezzabili durante un episodio di tipo anginoso	Onde Q patologiche ed inversione onda T >2 mV	Angina a riposo con alterazioni transitorie di ST >0,05 mV
Tipo di dolore	Ad esordio recente o progressivamente in aumento nelle ultime 2 settimane	>20 minuti a riposo ma risoltosi	>20 min a riposo

del tratto ST; 5) più di due episodi anginosi nelle ultime 24 ore; 6) uso di ASA negli ultimi 7 giorni; 7) enzimi aumentati^{29,31}. Lo score è definito dalla somma delle variabili, ed il rischio di sviluppare un evento avverso è compreso tra il 5% per un punteggio compreso fra 0 e 1 ed il 41% per un punteggio di 6-7 (figura 2).

Trattamento acuto

I principali obiettivi del trattamento sono il controllo della sintomatologia anginosa e la preservazione della funzionalità cardiaca. Questi obiettivi devono essere perseguiti attraverso varie misure: 1) riduzione della sintomatologia dolorosa (analgesia); 2) riduzione del consumo miocardico di O₂; 3) aumento del flusso coronarico; 4) prevenzione della trombosi coronarica. L'uso di analgesici come la morfina produce non solo la riduzione o la totale scomparsa del dolore ma anche dell'ansietà, favorendo il rallentamento della frequenza cardiaca e conseguentemente del fabbisogno metabolico.

Lo schema iniziale di tratta-

to dei pazienti con UA/NSTEMI prevede l'utilizzo di ASA, eparina, β -bloccanti, nitrati e clopidogrel; la terapia con antiaggreganti piastrinici (ASA, clopidogrel o ASA+clopidogrel) è fondamentale e deve essere iniziata quanto più precocemente possibile, non appena si pone il sospetto diagnostico di UA/NSTEMI³². La terapia anticoagulante con eparina non-frazionata o con eparine a basso peso molecolare dovrebbe essere aggiunta alla terapia con antiaggreganti. Gli inibitori delle GP IIb/IIIa dovrebbero essere somministrati in aggiunta all'ASA, all'eparina ed eventualmente al clopidogrel nei pazienti candidati a studio coronarografico precoce o con alto profilo di rischio. I beta-bloccanti diminuiscono il consumo di O₂ e, se non controindicati, dovrebbero essere usati in tutti i pazienti con UA/NSTEMI. I nitrati trovano indicazione nel controllo dei sintomi e per la prevenzione dei nuovi episodi anginosi, ma non sembrano influenzare la mortalità.

Dopo la stabilizzazione del quadro clinico si deve considerare

l'opportunità di sottoporre il paziente a studio coronarografico e ad eventuale rivascolarizzazione. Negli anni passati vari studi hanno confrontato un approccio precoce conservativo, in cui la coronarografia è riservata a pazienti con evidenze di ischemia ricorrente o con un test provocativo molto positivo nonostante terapia medica massimale, con un approccio precoce invasivo in cui tutti i pazienti, salvo ovvie controindicazioni alla rivascolarizzazione, siano sottoposti a cateterismo cardiaco e trattamento percutaneo o chirurgico^{29,33}. Attualmente la scelta di procedere a studio coronarografico si basa sul profilo di rischio del paziente (figura 3): nei pazienti con profilo di rischio intermedio/alto è indicato lo studio precoce con rivascolarizzazione, nei pazienti a basso rischio è indicato un test provocativo seguito da studio angiografico solo se risultato fortemente positivo^{29,34}.

Trattamento cronico e misure di prevenzione secondaria

In tutti i pazienti in cui sia stata posta diagnosi clinica e strumentale di CAD, sia le Linee Guida europee (Joint Task Force-III del 2003) sia quelle americane (NCEP ATP-III del 2001) prevedono un trattamento farmacologico massimale volto a mantenere tutti i fattori di rischio coronarico entro valori "ottimali": colesterolo-LDL <100 mg/dL, colesterolo-HDL >40 mg/dL, trigliceridemia <150 mg/dL, pressione arteriosa <130/80 mmHg ed emoglobina glicosilata <7%^{35,36}.

Questi valori, indicati come ottimali, devono essere intesi in senso restrittivo, ovvero come valori massimi accettabili. Diversi studi hanno infatti dimo-

Figura 2. Predizione del rischio di un nuovo evento coronarico in pazienti con angina instabile o NSTEMI sulla base di specifici fattori di rischio coronarico e di reperti obiettivi. (Dati da Antman et al 2000³¹).

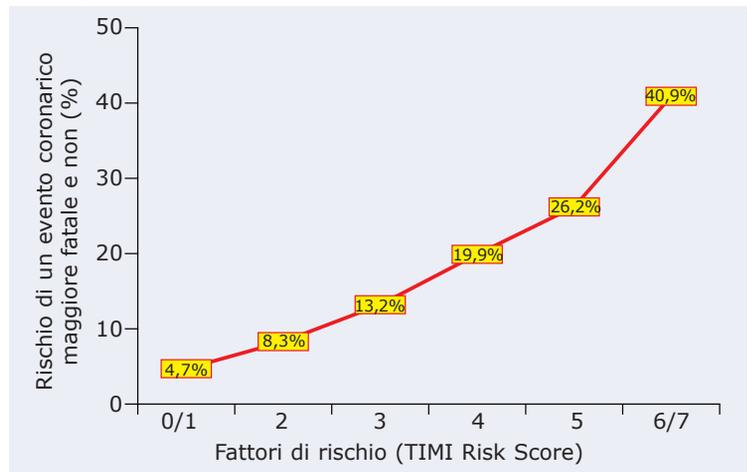
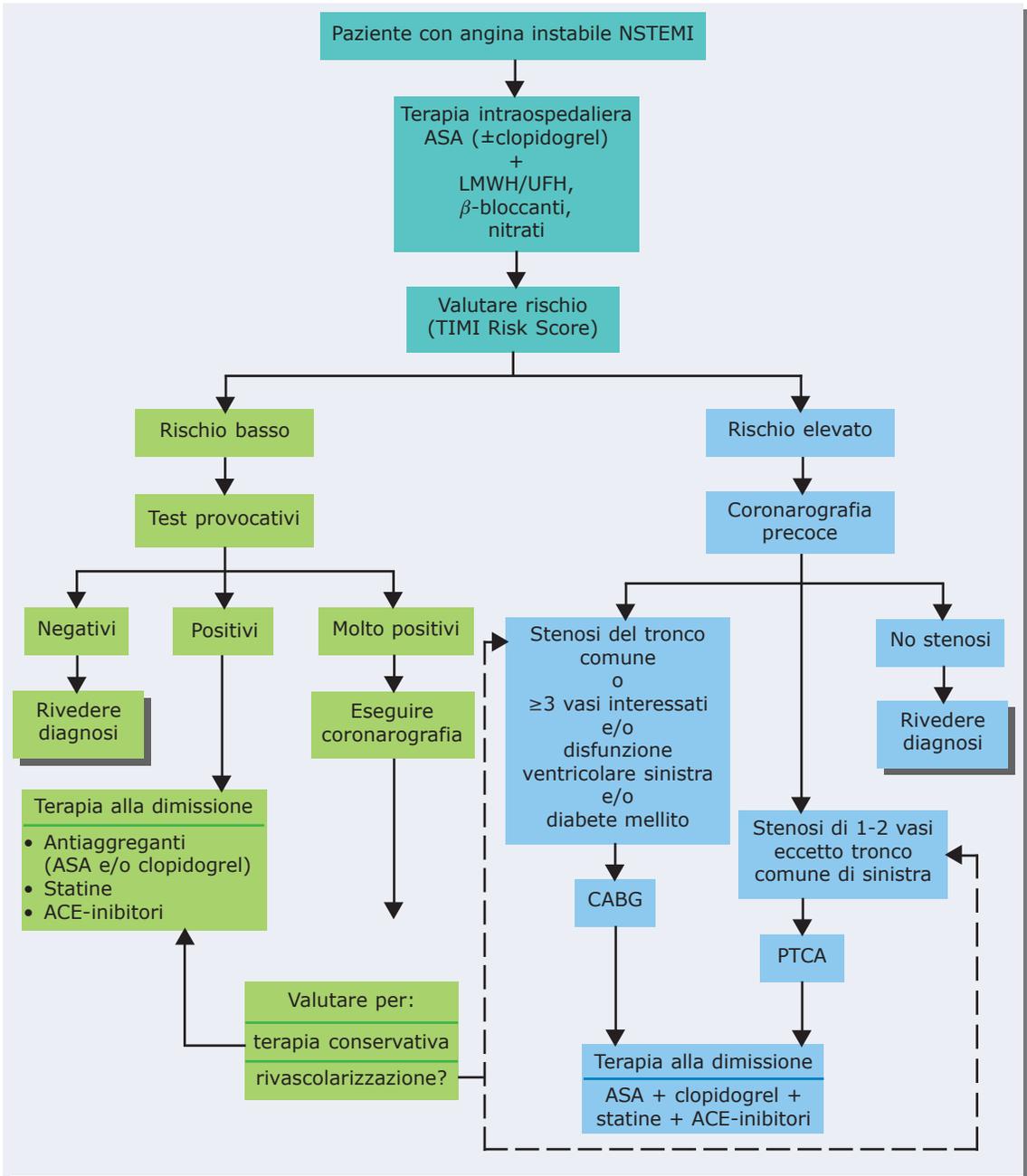


Figura 3. Gestione ottimale del paziente con angina instabile o NSTEMI. La stratificazione del rischio di nuovi eventi coronarici è condizione prioritaria e, sulla base del rischio calcolato, si valuta l'intensità delle manovre diagnostiche e del trattamento da instaurare.



to che variazioni ancora più significative di alcuni di questi parametri (LDL pari a 65-75 mg/dL, HDL >50 mg/dL) determinano riduzione ulteriore della mortalità: recentemente Cannon e collaboratori hanno dimostrato che una riduzione

aggressiva delle LDL a valori prossimi a 60 mg/dL determina una riduzione ulteriore del rischio relativo rispetto ad un trattamento meno aggressivo che pure abbia ridotto i valori di LDL a 90 mg/dL, cioè nel range considerato ottimale dal-

le Linee Guida NCEP ATP-III (<100 mg/dL)³⁷.

Lo studio HPS. Nello Heart Protection Study (HPS) sono stati inclusi 13.386 pazienti con diagnosi di malattia coronarica su un totale di 20.536 soggetti randomizzati (65%). Questa

Tutti i pazienti con sindromi coronariche acute dovrebbero essere sottoposti a trattamento ipolipemizzante aggressivo sin dai primi giorni di ricovero, con target LDL ≤ 100 mg/dL e, sulla scorta di studi molto recenti, dovrebbero essere considerati auspicabili valori delle LDL di 60-70 mg/dL.

sub-popolazione può essere ulteriormente stratificata a seconda degli altri fattori di rischio eventualmente presenti (diabete, cerebrovasculopatia, etc). In questi soggetti, il trattamento con simvastatina (40 mg/die) ha ridotto complessivamente il rischio di un evento vascolare maggiore del 24% a 5 anni rispetto al gruppo placebo³⁸. La stratificazione per altri concomitanti fattori di rischio è riportata in tabella 2.

Questi risultati dimostrano la necessità di trattare con ipolipemizzanti tutti i pazienti con malattia coronarica, fino a valori delle LDL < 100 mg/dL ed indipendentemente dai valori basali come sottolineato dagli Autori dello studio HPS a commento definitivo dei risultati presentati³⁸. E' infatti interessante sottolineare un altro risultato significativo evidenziato dall'HPS: i benefici del trattamento sono stati simili sia nei pazienti con valori di LDL > 116 mg/dL sia nei pazienti con valori < 116 mg/dL, un limite oltre il quale gli effetti del trattamento sugli eventi sembrano attenuarsi; risultati significativi sono stati ottenuti anche in pazienti con valori basali delle LDL prossimi a 100 mg/dL, valore considerato accettabile in prevenzione secondaria, e che dopo trattamento con simvasta-

Tabella 2. Riduzione del rischio di un primo evento vascolare maggiore nei soggetti con pregressa diagnosi di malattia coronarica inclusi nello studio HPS. (Dati da Heart Protection Study Collaborative Group³⁸).

Fattore di rischio (oltre CHD)	RR (%)
Nessuno	-25,3
Malattia cerebrovascolare	-13,4
Vasculopatia periferica	-19,5
Diabete mellito	-11,6
Valore medio	-24

tina hanno visto cadere questo parametro a valori < 70 mg/dL. E' probabile che questo ed altri studi influenzeranno le prossime Linee Guida NCEP ATP, con aggiustamento ulteriore verso il basso (70 mg/dL) del valore desiderabile delle LDL in prevenzione secondaria³⁹.

Esistono inoltre effetti aggiuntivi (pleiotropici) connessi ad alcune classi di farmaci che prescindono dall'effetto diretto da essi esercitato: ciò è stato sicuramente dimostrato per gli ACE-inibitori, alcuni β -bloccanti di nuova generazione e le statine⁴⁰⁻⁴². Per queste ragioni gli ACE-inibitori ed i β -bloccanti dovrebbero essere aggiunti in terapia, se emodinamicamente tollerati, almeno in sottogruppi selezionati di pazienti.

Analogamente, i pazienti con sindrome coronarica acuta dovrebbero iniziare precocemente terapia con statine anche se normocolesterolemici: il trattamento precoce ed aggressivo con statine ha infatti dimostrato di ridurre sensibilmente i nuovi eventi coronarici sia nei pazienti con sindromi coronariche acute sia nei pazienti sottoposti a procedure di rivascolarizzazione in aperto (CABG) o per via percutanea (PTCA)⁴³. In tal senso, il target fissato dalle Linee Guida NCEP ATP-III per la prevenzione secondaria (LDL < 100 mg/dL) deve esse-

re considerato con prudenza in queste sottopopolazioni, come recentissimamente suggerito dalla stessa commissione NCEP³⁹.

Infarto miocardico acuto con elevazione ST (STEMI)

L'infarto miocardico acuto con elevazione del tratto ST è una sindrome coronarica acuta caratterizzata dall'occlusione completa e persistente di un'arteria coronarica; nella larga maggioranza dei casi, l'occlusione è il risultato della rottura di una placca aterosclerotica con conseguente trombosi coronarica.

Diagnostica clinica

Storia clinica. La maggior parte dei pazienti colpiti da STEMI riferisce dolore retrosternale intenso e persistente, di durata superiore a 30 minuti e insensibile all'assunzione di nitrati sublinguali; si associano frequentemente nausea, vomito, diaforesi, dispnea ed ansietà con sensazione di morte imminente.

Esame obiettivo. All'esame obiettivo il paziente si presenta ansioso, agitato, pallido, sudato e freddo, talvolta dispnoico: un'IMA esteso può presentarsi infatti con segni e sintomi di scompenso cardiaco congestizio o di un grave deficit di pompa e shock cardiogeno. Di solito la pressione arteriosa diminuisce. Al torace è possibile apprezzare

rantoli basilari in caso di insufficienza ventricolare sinistra acuta. All'auscultazione cardiaca è possibile rilevare un ritmo di galoppo atriale o ventricolare e/o un soffio sistolico puntale da insufficienza mitralica ischemica. Spesso si ascoltano battiti prematuri. Nei pazienti con IMA inferiore si può avere ipotensione per infarto ventricolare destro o disturbi di formazione dello stimolo, tipo bradi-tachiaritmie, per sofferenza ischemica del sistema di conduzione. Le tachiaritmie ventricolari sono molto comuni e costituiscono le principali responsabili di mortalità precoce: la loro formazione può associarsi all'esordio di uno STEMI e ciò spiega il motivo per il quale circa la metà dei pazienti colpiti da IMA non raggiunge in vita l'ospedale (morte cardiaca improvvisa). In circa il 25% dei pazienti, tuttavia, lo STEMI può decorrere asintomatico o presentarsi con sintomi atipici.

Diagnostica strumentale

Elettrocardiogramma. Il segno caratteristico dell'infarto Q è costituito dall'elevazione del tratto ST all'elettrocardiogramma. A seconda dell'arteria coronarica colpita varia la sede dell'infarto e le alterazioni caratteristiche saranno presenti in derivazioni differenti: nell'infarto della parete anteriore-laterale le alterazioni sono presenti nelle derivazioni precordiali, da V1 a V6, DI ed aVL; queste sono di estensione variabile, con alterazioni reciproche nelle derivazioni speculari, ossia sottoslivellamento del tratto ST in D II, D III e aVF; nell'infarto della parete inferiore, al contrario, il sovraslivellamento del tratto ST è presente nelle derivazioni DII, DIII ed aVF, mentre le alterazioni speculari sono presenti

nelle derivazioni precordiali (V1-V6). Normalmente, col passare delle ore e dei giorni si assiste ad una caratteristica evoluzione delle modificazioni ECG: nelle fasi acute dell'infarto compare la caratteristica onda di lesione, rappresentata da un'elevazione del tratto ST che, nei momenti iniziali dell'IMA è preceduta da una fugace elevazione iperacuta delle onde T; questa è seguita da una diminuzione dell'altezza dell'onda R, dallo sviluppo di onde Q, dall'inversione delle onde T ed infine dal ritorno del tratto ST sull'isoelettrica. Nei pazienti con infarto anteriore esteso, l'alterazione ECG prevalente è generalmente rappresentata da un blocco di branca sinistra di nuova insorgenza.

Ecocardiografia. L'ecocardiografia nella fase acuta dello STEMI può dimostrare ipocinesia o acinesia segmentale del ventricolo sinistro in base al territorio di distribuzione dell'arteria colpevole; questi reperti possono essere utili nell'inquadramento di pazienti con sospetto IMA ma con ECG non diagnostico o border-line.

Biochimica clinica. Gli enzimi di citonecrosi aumentano in maniera simile a quanto si verifica durante NSTEMI, anche se l'incremento dei valori tende in assoluto ad essere maggiore e rappresenta un prezioso, seppur non immediato, strumento di conferma alla diagnosi di IMA¹⁶.

Complicanze dell'IMA

Il paziente con infarto acuto va incontro ad una serie di complicanze la cui entità, natura, insorgenza e progressione dipendono dal tipo, dalla localizzazione ed estensione dell'area infartuale, dalla tempestività e dall'appropriatezza delle terapie adottate, ferme restando le condizioni cardiovascolari pre-esistenti.

Di seguito riportiamo quelle più frequenti e significative.

Insufficienza cardiaca acuta. Può essere causata o da una notevole estensione dell'area infartuata a seguito di un infarto miocardico ampio e con grave deficit di pompa; viceversa può comparire a seguito di altre complicanze emodinamiche, come la rottura di un muscolo papillare con insufficienza mitralica acuta o come la rottura del setto interventricolare.

Shock cardiogeno. Lo shock cardiogeno è la risultante dei mezzi di compenso sistemici messi in atto dall'organismo per compensare l'improvviso e grave deficit di pompa.

Disturbi del ritmo. Possono essere sia di tipo tachiaritmico che di tipo bradiaritmico. Le aritmie più frequenti sono quelle ipercinetiche; si possono verificare tachicardie ventricolari e fibrillazione ventricolare che mettono a rischio la vita del paziente se non prontamente riconosciute e trattate.

Trombosi endoventricolare. Il trombo può essere più o meno aderente alla parete ventricolare e pertanto rappresenta una sorgente di emboli.

Rottura del setto interventricolare. Questa rara evenienza determina la comparsa di insufficienza cardiaca acuta con gra-

La diagnosi di IMA è essenzialmente clinica, basata su dolore toracico tipico di durata superiore a 30 minuti e modificazioni elettrocardiografiche con elevazione del tratto ST superiori a 2 mm in almeno due derivazioni contigue o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza.

L'obiettivo primario della terapia dell'infarto miocardico acuto è rappresentato da un precoce e completo ripristino del flusso sanguigno a livello del miocardico ischemico.

ve dispnea ed edema polmonare fino alla comparsa di shock cardiogeno. L'esame obiettivo rivela all'auscultazione la presenza di un soffio olosistolico in III-IV spazio intercostale, sulla marginosternale di sinistra. La diagnosi può essere confermata all'ecocardiografia.

Rottura di cuore. Si tratta di un evento molto raro, caratterizzato dall'apertura di una falla che attraversa l'intera parete cardiaca, ad esito infausto nella stragrande maggioranza dei casi. Se l'entità della breccia aperta nella parete cardiaca è di dimensioni modeste, il pericardio può tamponare la falla ed il paziente sopravvivere.

Aneurisma post-infartuale. E' un'area di ventricolo a parete fibrosa più sottile rispetto al miocardio circostante che, per tale ragione, si espande in sistole. Questa condizione è da differenziare dal falso aneurisma, che è una zona di soluzione di continuo chiusa dal pericardio, da fibrina etc. e che va facilmente incontro a rottura. L'aneurisma ventricolare può determinare tre conseguenze: 1) insufficienza cardiaca; 2) aritmie; 3) trombosi endo-aneurismatica con conseguente embolizzazione. Il sospetto di aneurisma ventricolare è suggerito dal persistente sopraslivellamento del tratto ST dopo 3-4 settimane dall'evento acuto, e può essere confermato con l'ecocardiografia, l'angiocardioscintigrafia, la TAC e la RNM.

Pseudoaneurisma ventricolare. La formazione di uno falso aneurisma consegue alla rottura della parete ventricolare che viene successivamente delimitata dalla presenza di aderenze fibropericardiche che circondano la breccia.

Sindrome di Dressler. Si tratta di una pericardite, con o senza versamento, associata talvolta a pleurite o polmonite. Di solito compare dopo 15 giorni dall'evento acuto. La sintomatologia è data da dolore retrosternale variamente irradiato (collo, mento, spalla, braccia) esacerbato dagli atti respiratori. Sono generalmente presenti leucocitosi ed aumento della VES. L'ECG può mostrare segni quali un sopraslivellamento del tratto ST in più derivazioni come segno di pericardite, complessi QRS di voltaggio ridotto in caso di versamento pericardico ed aritmie sopraventricolari. L'ecocardiografia può confermare il sospetto diagnostico evidenziando la presenza di versamento pericardico.

Angina post-infartuale. E' un'angina che residua dopo infarto miocardico acuto e si manifesta con i caratteri dell'angina instabile. Spesso necessita di studio coronarografico e di rivascolarizzazione invasiva.

Rottura di muscolo papillare. Può avvenire quando la zona di necrosi interessa la sede di inserzione di un muscolo papillare, con conseguente distacco di corde tendinee, comparsa di insufficienza mitralica acuta e severo impegno emodinamico con insufficienza cardiaca acuta.

Trattamento

Il tempo è il fattore più importante per ridurre i danni, ed eventualmente salvare la vita, nel paziente con infarto Q in atto:

il tempo è miocardio salvato e il miocardio salvato è capacità cardiaca recuperata (time is myocardium, time is outcomes)⁴⁴. Qualsiasi terapia sarà quindi tanto più efficace quanto più precocemente è iniziata. L'approccio terapeutico iniziale al paziente con diagnosi di STEMI si basa sulla somministrazione precoce di antiaggreganti piastrinici (ASA 300 mg) e di eparina (UFH endovenosa o LMWH)⁴⁵, nonché sull'ossigenoterapia e l'utilizzo di morfina per il controllo del dolore e dell'ansietà.

Altri due importanti presidi terapeutici sono i nitrati (sublinguali ma soprattutto endovenosi) ed i β -bloccanti, che dovrebbero essere iniziati nella fase acuta se non controindicati (ipotensione, bradicardia, broncospasmo). Nel paziente con STEMI si deve inoltre realizzare una precoce ricanalizzazione mediante trombolisi o angioplastica primaria dell'arteria infarto-correlata (IRA), l'unico vero intervento in grado di migliorare drammaticamente la prognosi in termini di mortalità, morbilità e recupero funzionale⁴⁶.

Il GISSI-1 e l'ISIS-2 sono studi storici sull'utilizzo della trombolisi ed hanno dimostrato una riduzione della mortalità a 30 giorni pari al 25-30% nei pazienti trattati con streptochinasi rispetto al placebo^{47,48}. Successivamente il GUSTO-1 ha evidenziato la superiorità del Fattore Tissutale di Attivazione del Plasminogeno, ottenuto con tecnologia ricombinate (r-tPA) rispetto alla streptochinasi e rappresenta oggi il gold standard della terapia trombolitica⁴⁹. I benefici della trombolisi sono massimi, se attuata entro la prima ora dall'insorgenza dell'infarto. Con il passare del tempo, la PTCA primaria diviene progressivamente più efficace nel ripristi-

nare il flusso sanguigno nell'IRA rispetto alla trombolisi (>95% vs 75-80%): ciò è stato confermato dalla recente meta-analisi condotta su un totale di 23 trial che ha dimostrato la superiorità della PTCA primaria sulla trombolisi rispetto a mortalità, reinfarto, ischemia ricorrente e stroke⁵⁰. La maggior limitazione all'utilizzo della PTCA primaria è rappresentata dalla limitata disponibilità di strutture abilitate, benché recenti studi (PRAGUE) abbiano evidenziato i vantaggi di una PTCA primaria ritardata rispetto al non trattamento di ricanalizzazione⁵¹. Allo stato attuale dunque, la PTCA primaria con posizionamento di stent ed eventuale utilizzo di inibitori delle GP IIb/IIIa, dove disponibile o se realizzabile in tempi ragionevoli, costituisce il trattamento ottimale del paziente con infarto ST⁵².

Trattamento cronico e misure di prevenzione secondaria

Dopo STEMI i pazienti dovrebbero continuare a tempo inde-

finito la terapia con antiaggreganti piastrinici (ASA 100 mg/die). Il trattamento con β -bloccanti dovrebbe essere ottimizzato fino a raggiungere la dose massima tollerata e sarebbe inoltre utile l'aggiunta di un ACE-inibitore, soprattutto in caso di disfunzione ventricolare sinistra. Le statine, introdotte in terapia precocemente si sono dimostrate efficaci per la prevenzione di nuovi eventi coronarici⁵³.

Recentemente molti studi hanno tentato di verificare quanto incida un trattamento ipolipemizzante precocemente iniziato (in ospedale) rispetto ad un trattamento procrastinato nel tempo nel raggiungimento del goal terapeutico. Uno dei primi studi in tal senso è stato quello di Pedersen e collaboratori in pazienti con sindromi coronariche acute⁵⁴. In questo studio gli Autori hanno randomizzato 151 pazienti (LDL=116 mg/dL) al trattamento con simvastatina (40 mg/die) entro 4 giorni dal ricovero (73 pazienti) o a trattamento differito a 3 mesi

(78 pazienti). A fronte di una identica riduzione delle LDL nei due gruppi (45%) dopo sei mesi, il 92% dei pazienti in trattamento precoce aveva raggiunto il goal terapeutico, contro l'81% dei pazienti in trattamento differito.

Questi risultati suggeriscono che il trattamento ipolipemizzante deve essere instaurato quanto più precocemente possibile, sia perché la sola restrizione dietetica potrebbe non essere sufficiente al raggiungimento del target, anche partendo da valori basali non elevatissimi (116 mg/dL), sia perché un precoce inizio intraospedaliero aumenta la compliance nei mesi successivi.

Infine, la modificazione aggressiva dei fattori di rischio è, come per tutte le coronaropatie aterosclerotiche, un momento fondamentale del post-IMA: l'abolizione del fumo ed uno stile di vita adeguato sono infatti misure indispensabili per migliorare la prognosi nel lungo periodo e, quindi, i tassi di sopravvivenza^{55,56}. **TM**

Bibliografia

- Ding J, Diez Roux AV, Nieto FJ, et al. Racial disparity in long-term mortality rate after hospitalization for myocardial infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am Heart J* 2003; 146:459-464.
- Dayspring TD. Prevention of a first myocardial infarction. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:359-367.
- Badimon L, Badimon JJ, Vialahur G, et al. Pathogenesis of the acute coronary syndromes and therapeutic implications. *Pathophysiol Haemost Thromb*. 2002; 32:225-231.
- Corti R, Farkouh ME, Badimon JJ. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002; 113:668-680.
- Kullo IJ, Gau GT, Tajik AJ. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75:369-380.
- Eefting FD, Pasterkamp G, Clarijs RJ, et al. Remodeling of the atherosclerotic arterial wall: a determinant of luminal narrowing in human coronary arteries. *Coron Artery Dis* 1997; 8:415-421.
- Varnava AM, Davies MJ. Relation between coronary artery remodelling (compensatory dilatation) and stenosis in human native coronary arteries. *Heart* 2001; 86:207-211.
- Gould LK, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974; 33:87-94.
- Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108:1772-1778.
- Baroldi G, Silver MD, Mariani F, et al. Correlation of morphological variables in the coronary atherosclerotic plaque with clinical patterns of ischemic heart disease. *m J Cardiovasc Pathol* 1988; 2:159-172.
- Kannel WB. Incidence, prevalence, and mortality of coronary artery disease: In: *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*. V Fuster, R Ross, EJ Topol (eds), Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia,

- 1996; 13-24.
12. **Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, et al.** Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50-59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001; 30:1057-1062.
 13. **Link N, Tanner M.** Coronary artery disease: Part 1. Epidemiology and diagnosis. *West J Med* 2001; 174:257-261.
 14. **Ministero della Salute.** Rapporto sullo stato di salute degli italiani.
 15. **Liao Y, Cooper RS, Cao G, et al.** Mortality from coronary heart disease and cardiovascular disease among adult U.S. Hispanics: findings from the National Health Interview Survey (1986 to 1994). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1200-1205.
 16. **Thygesen KA, Alpert JS.** The definitions of acute coronary syndrome, myocardial infarction, and unstable angina. *Curr Cardiol Rep* 2001; 3:268-272.
 17. **Varnava AM, Davies MJ.** Relation between coronary artery remodelling (compensatory dilatation) and stenosis in human native coronary arteries. *Heart* 2001; 86:207-211.
 18. **Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al.** Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316:1371-1375.
 19. **Ali Raza J, Reeves WC, Movahed A.** Pharmacological stress agents for evaluation of ischemic heart disease. *Int J Cardiol* 2001; 81:157-167.
 20. **Hackett D, Davies G, Maseri A.** Pre-existing coronary stenoses in patients with first myocardial infarction are not necessarily severe. *Eur Heart J* 1988; 9:1317-1323.
 21. **Becker CR, Knez A, Jakobs TF, et al.** Detection and quantification of coronary artery calcification with electron-beam and conventional CT. *Eur Radiol* 1999; 9:620-624.
 22. **Budoff MJ, Achenbach S, Durinckx A.** Clinical utility of computed tomography and magnetic resonance techniques for noninvasive coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1867-78.
 23. **Gibbons RJ et al.** ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092-2197.
 24. **Frye RL, Bell MR, Schaff HV, et al.** The role of PCI and CABG in the management of coronary artery disease in patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2002; 2:16-20.
 25. **Jain A, Wadehra V, Timmis AD.** Management of stable angina. *Postgrad Med J* 2003; 79:332-336.
 26. **DeVon HA, Zerwic JJ.** Differences in the symptoms associated with unstable angina and myocardial infarction. *Prog Cardiovasc Nurs* 2004; 19:6-11.
 27. **Brady WJ Jr, Harrigan RA.** Diagnosis and management of bradycardia and atrioventricular block associated with acute coronary ischemia. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:371-384.
 28. **Mukherjee D, Eagle KA.** Revised guidelines for the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5:289-295.
 29. **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:970-1062.
 30. **Mathis AS, Meswani P, Spinler SA.** Risk stratification in non-ST segment elevation acute coronary syndromes with special focus on recent guidelines. *Pharmacotherapy* 2001; 21:954-987.
 31. **Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al.** The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284:835-842.
 32. **Mehta SR for the ACC/AHA.** Appropriate antiplatelet and antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes: recent updates to the ACC/AHA guidelines. *J Invasive Cardiol* 2002; 14 (Suppl E):27E-34E.
 33. **Cannon CP.** Treatment algorithms and critical pathways for acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med* 2003; 3:425-432.
 34. **Mather PJ, Shah R.** Echocardiography, nuclear scintigraphy, and stress testing in the emergency department evaluation of acute coronary syndrome. *Emerg Med Clin North Am* 2001; 19:339-349.
 35. **Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.** Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
 36. **De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al.** Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24:1601-1610.
 37. **Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.** Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-1504.
 38. **Heart Protection Study Collaborative Group.** MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002; 60:7-22.
 39. **Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al.** Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-239.
 40. **Koh KK, Ahn JY, Han SH, et al.** Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hyperten-

- sive patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:905-910.
41. **Kernis SJ, Harjai KJ, Stone GW, et al.** Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1773-1779.
 42. **Rabbani R, Topol EJ.** Strategies to achieve coronary arterial plaque stabilization. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 402-417.
 43. **Kinlay S, Ganz P.** Early statin therapy in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med* 2003; 3:419-424.
 44. **Gibson CM.** Time is myocardium and time is outcome. *Circulation* 2001; 104:2632-2634.
 45. **Spinler SA, Hilleman DE, Cheng JW, et al.** New recommendations from the 1999 American College of Cardiology/American Heart Association acute myocardial infarction guidelines. *Ann Pharmacother* 2001; 35:589-617.
 46. **Zeimer U, Zeymer U, Schroder R, et al.** Primary percutaneous transluminal coronary angioplasty accelerates early myocardial reperfusion compared to thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 146:686-691.
 47. **Franzosi MG, Santoro E, De Vita C, et al.** Ten-year follow-up of the first megatrial testing thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto-1 study. The GISSI Investigators. *Circulation* 1998; 98:2659-2665.
 48. **Baigent C, Collins R, Appleby P, et al.** ISIS-2: 10 year survival among patients with suspected acute myocardial infarction in randomised comparison of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither. The ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *BMJ* 1998; 316:1337-1343.
 49. **Hudson MP, Granger CB, Topol EJ, et al.** Early reinfarction after fibrinolysis: experience from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator (alteplase) for occluded coronary arteries (GUSTO I) and global use of strategies to open occluded coronary arteries (GUSTO III) trials. *Circulation* 2001; 104:1229-1235.
 50. **Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al.** Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet* 2002; 359:189-198.
 51. **Widimsky P, Budesinsky T, Vorac D, et al for the 'PRAGUE' Study Group Investigators.** Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial-PRAGUE-2. *Eur Heart J* 2003; 24:94-104.
 52. **Nordmann AJ, Hengstler P, Harr T, et al.** Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004; 116:253-262.
 53. **Brown WV.** Benefits of statin therapy in patients with special risks: coronary bypass surgery, stable coronary disease, and acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2003; 26 (4 Suppl 3):III13-III18.
 54. **Pedersen TR, Jahnson KE, Vatn S, et al.** Benefits of early lipid-lowering intervention in high-risk patients: the lipid intervention strategies for coronary patients study. *Clin Ther* 2000; 22:949-960.
 55. **Metz L, Waters DD.** Implications of cigarette smoking for the management of patients with acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:1-9.
 56. **Batty GD.** Physical activity and coronary heart disease in older adults. A systematic review of epidemiological studies. *Eur J Public Health* 2002; 12:171-176.